

## KELAINAN HEMATOLOGI PADA DEMAM BERDARAH DENGUE

<sup>1</sup>Ni Made Renny A Rena, <sup>2</sup>Susila Utama, <sup>2</sup>Tuty Parwati M  
<sup>1</sup>Divisi Hematologi Onkologi Medik, <sup>2</sup>Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi  
Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam, FK Unud RSUP Sanglah Denpasar  
Email: renny\_ang@yahoo.com

### ABSTRACT

Dengue infection can cause a unique and complex alteration to the homeostasis mechanism of the body. The underlying of bleeding, as a more frequent clinical manifestation of dengue was based on multiple factors such as thrombocytopenia, thrombopathy, Disseminated Intravascular Coagulation (DIC), prolonged of bleeding time and prothrombin time, decrease of some coagulation factors, hypofibrinogenemia and also increasing of fibrin degradation products. Beside, kinin and bradikinin sytem was also activated. Endothelial dysfunction as one of coagulopathy disorder in dengue infection patients can shown as some clinical manifestation. Antigen antibody complex of dengue, activated the coagulation system, start from Haegeman factor (factor XII become factor XIIa). Therefore, factor XIIa activated the others coagulation factors respectively until fibrin are produced, fibrinolysis system are also activated, plasminogen change become plasmin through enzymatic process.

Disseminated intravascular coagulation, is an emergency complication of dengue infection, which occur because activation of coagulation system and decreasing of thrombocyte level. Others condition such as shock, hypoxia, and acidosis also thought to be the factors that cause the DIC. Deterioration of all of the hemopoiesis system, which are hypoplasia occur on the beginning of the infection and increasing of erythropoiesis after fifth day of infection. This is caused by direct suppression of the viral and activation of the proinflammatory cytokines.

Keywords: hematology disorders, dengue infection

### PENDAHULUAN

Infeksi virus dengue memiliki spektrum klinis yang bervariasi mulai dari yang asimtomatik, demam ringan yang tidak spesifik, demam dengue, atau bentuk yang lebih berat yaitu demam berdarah dengue dan sindrom syok dengue. Patofisiologi yang mendasari perbedaan demam dengue dan demam berdarah dengue adalah adanya kebocoran plasma pada demam berdarah dengue yang sering berakibat pada gangguan hemodinamik dan terjadi syok hipovolemik. Abnormalitas hematologi sering muncul pada demam berdarah dengue termasuk leukopenia, trombositopenia, gangguan koagulasi juga

penekanan sumsum tulang. Infeksi virus dengue dapat menyebabkan terjadinya perubahan yang kompleks dan unik pada berbagai mekanisme homeostasis dalam tubuh penderita. Kompleks virus antibodi yang terbentuk akan dapat mengaktifkan sistem kaskade koagulasi hingga terbentuknya suatu fibrin. Di samping itu selain terhadap sistem koagulasi, juga mengaktifkan sistem fibrinolisis, sistem kinin dan sistem komplemen yang kesemuanya memberikan akibat yang kompleks yang ditimbulkan oleh infeksi virus dengue tersebut.<sup>1,2</sup>

Mekanisme gejala klinis berupa perdarahan didasari faktor yang multipel, yaitu trombositopenia, trombopati, vaskulopati, dan koagulasi intravaskuler

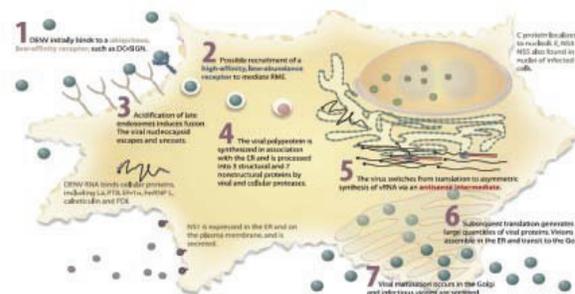
diseminata (KID), masaperdarahan dan masaprotrombin yang memanjang, penurunan beberapa kadar faktor koagulasi, hipofibrinogenemia dan peningkatan produk pemecahan fibrin (*fibrinogen degradation product*). Disamping itu terjadi pula aktivasi sistem kinin, serta terbentuknya bradikinin. Berbagai kelainan hematologis telah terbukti menyertai perjalanan penyakit demam berdarah dengue (DBD), keadaan ini dipakai sebagai alat penunjang diagnosis dan untuk penatalaksanaan yang tepat serta untuk penelitian lebih jauh mengenai patofisiologi DBD.<sup>2,3</sup>

### PATOGENESIS DEMAM BERDARAH DENGUE

Patogenesis terjadinya DBD hingga saat ini masih diperdebatkan. Teori yang banyak dianut adalah hipotesis infeksi sekunder (*secondary heterologous infection theory*) atau teori *antibody dependent enhancement (ADE)*. Hipotesis infeksi sekunder menyatakan bahwa seseorang yang terinfeksi kedua kalinya dengan virus dengue yang berbeda, maka akan terjadi reaksi anamnestic dari antibodi heterolog yang telah ada sebelumnya. Ikatan virus-antibodi non netralisir ini mengaktivasi makrofag dan akan bereplikasi di dalam makrofag. Sedangkan teori ADE menyatakan bahwa adanya antibodi yang timbul justru bersifat mempercepat replikasi virus pada monosit atau makrofag.<sup>3-5</sup>

Siklus intraseluler virus dengue hampir serupa dengan siklus virus lain yang juga tergolong dalam genus flavivirus (Gambar 1). Infeksi virus Dengue dimulai saat vektor mengambil darah host dan memasukkan virus ke dalamnya. Virus Dengue berikatan dan masuk ke dalam sel host melalui proses endositosis yang dimediasi oleh reseptor afinitas rendah seperti *DC-Sign (dendritic cells)*. Selama terjadi internalisasi dan asidifikasi endosom, virus berfusi dengan membran vesikuler mengakibatkan masuknya nukleokapsid menuju sitoplasma dengan genome tanpa amplop (*uncoating genome*).<sup>4</sup>

Selanjutnya proses translasi terjadi di membran retikulum endoplasma, suatu protein intermediate rantai negatif terbentuk dan menjadi dasar dicetaknya beberapa rantai RNA virus (vRNA). Sehingga terbentuklah protein virus dalam jumlah yang banyak. Bersama dengan struktur protein lainnya seperti inti (*core*), premembran (prM), dan amplop (E), vRNA akan menjadi cikal bakal virus dengue yang baru. Pematangan virus terjadi di kompartemen golgi dan akhirnya akan disekresikan keluar sel menuju sirkulasi.<sup>4</sup>

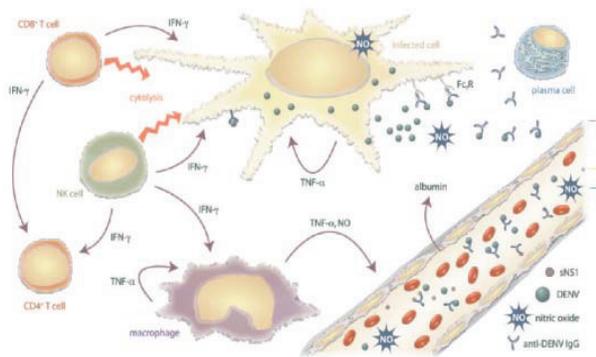


Gambar 1. Siklus intraseluler virus dengue<sup>4</sup>

Mekanisme imunopatogenesis infeksi virus dengue melibatkan respon humoral berupa pembentukan antibodi yang berperan dalam proses netralisasi virus, sitolisis yang dimediasi komplemen dan sitotoksitas yang dimediasi antibodi. Juga melibatkan limfosit T baik *T-helper (CD4)* dan T sitotoksik (*CD8*), monosit dan makrofag, sitokin serta aktivasi komplemen.

Terjadinya infeksi makrofag, monosit atau sel dendritik oleh virus Dengue melalui proses endositosis yang dimediasi reseptor dan atau melalui ikatan kompleks virus antibodi dengan reseptor Fc. Infeksi ini secara langsung mengaktivasi sel *T helper (CD4)* dan sel T sitotoksik (*CD8*) yang menghasilkan limfokin dan interferon gamma. Selanjutnya interferon gamma akan mengaktivasi makrofag yang menyebabkan sekresi berbagai mediator inflamasi seperti  $TNF\alpha$ , IL-1 dan PAF (*platelet activating factor*), IL-6 dan histamin. Mediator inflamasi ini mengakibatkan terjadinya disfungsi sel endotel dan terjadi kebocoran plasma. Selain itu kompleks virus dan antibodi ini akan mengaktifkan

sistem komplemen dengan mensekresikan C3a dan C5a, yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah sehingga terjadi ekstrasvasi plasma dari intravaskuler menuju ekstrasvasuler.<sup>4,6-7</sup>



Gambar 2. Patogenesis infeksi virus dengue<sup>4</sup>

Selain disfungsi endotel yaitu terjadi peningkatan permeabilitas vaskuler, kompleks virus antibodi yang terbentuk juga mengaktifkan sistem koagulasi, sistem fibrinolisis, kinin dan gangguan terhadap proses agregasi trombosit, yang secara keseluruhan akan mengakibatkan manifestasi perdarahan yang timbul pada DBD.<sup>3,7</sup>

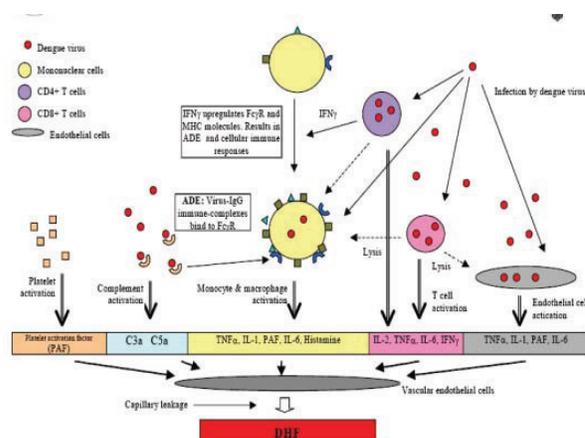
## MANIFESTASI KELAINAN HEMATOLOGI PADA DEMAM BERDARAH DENGUE

### Vaskulopati

Disfungsi endotel pada infeksi virus dengue tampak dalam manifestasi klinis berupa peningkatan permeabilitas kapiler, yang bertanggung jawab terhadap proses kebocoran plasma, hemokonsentrasi, hipoproteinemia atau hipoalbuminemia, efusi pleura, asites dan gangguan sirkulasi. Kebocoran plasma biasanya terjadi pada fase febris akut dan sangat menonjol terlihat terutama pada pasien-pasien dengan kegagalan sirkulasi. Tes torniket atau uji Rumpel Leede yang positif menandakan adanya kebocoran plasma, dan biasanya terjadi pada hari awal serangan.

Patomekanisme terjadinya kebocoran plasma pada DBD disebabkan oleh beberapa faktor, seperti

terlihat pada gambar 3. Infeksi virus Dengue pada makrofag dan monosit selanjutnya akan mengaktifkan limfosit T, baik CD4 maupun CD8. Aktivasi ini makrofag dan monosit akan merangsang infeksi virus dengue untuk mengaktifkan makrofag dan monosit yang lainnya, yang selanjutnya akan memproduksi mediator inflamasi seperti TNF $\alpha$ , IL-1, PAF, IL-6, histamin sedangkan limfosit T menghasilkan mediator inflamasi berupa IL-2, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 dan IFN $\gamma$ . Peningkatan C3a dan C5a juga mengakibatkan terjadinya kebocoran plasma melalui anafilaktoksin yang dihasilkannya.<sup>1,3,7-9</sup>



Gambar 3. Patomekanisme kebocoran plasma pada DBD<sup>9</sup>

### Koagulopati

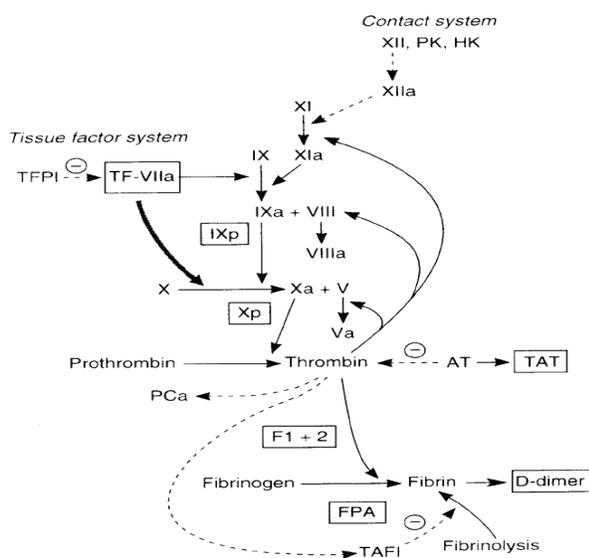
Komplek virus antibodi yang terbentuk akan dapat mengaktifkan sistem koagulasi yang dimulai dari aktivasi faktor Haegeman (faktor XII) menjadi bentuk aktif (faktor XIIa). Selanjutnya faktor XIIa ini akan mengaktifkan faktor koagulasi lainnya secara berurutan mengikuti suatu kaskade sehingga akhirnya terbentuk fibrin.<sup>3,14</sup>

Di samping mengaktifkan sistem koagulasi, faktor XIIa juga akan mengaktifkan sistem fibrinolisis, yaitu terjadi perubahan plasminogen menjadi plasmin melalui proses enzimatik. Plasmin memiliki sifat proteolitik dengan sasaran khusus yaitu fibrin. Fibrin polimer akan dipecah menjadi fragmen X dan Y. Selanjutnya fragmen Y dipecah lagi menjadi fragmen D

dan fragmen E yang dikenal sebagai D-dimer. Degradasi fibrin ini (FDP) memiliki sifat sebagai anti koagulan, sehingga jumlah yang cukup banyak akan menghambat hemostasis. Aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolisis yang berkepanjangan berakibat menurunnya berbagai faktor koagulasi seperti faktor II, V, VII, VIII, IX, dan X serta plasminogen. Hal ini memperberat perdarahan yang terjadi pada penderita DBD.<sup>3,14-16</sup>

Sistem kinin dan sistem komplemen juga turut diaktifkan oleh faktor XIIa. Faktor XIIa mengaktifkan prekalkrein menjadi kalikrein yang juga merupakan enzim proteolitik. Kalikrein akan mengubah kinin menjadi bradikinin, suatu zat yang berperan dalam proses spesifik diantaranya adalah proses inflamasi yang menyebabkan pelebaran dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah.<sup>3</sup>

Sistem komplemen merupakan salah satu mediator dasar pada proses inflamasi dan memegang peranan penting dalam sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi. Komplemen merupakan sejumlah protein inaktif yang dapat diaktifkan oleh faktor XIIa. Sebagai hasil akhir aktivasi ini ialah terjadi lisis dari sel. Disamping itu terbentuk juga anafilatoksin yang juga meningkatkan permeabilitas pembuluh darah.<sup>3</sup>



Gambar 4. Aktivasi sistem koagulasi pada DBD<sup>14</sup>

## Trombositopenia

Trombositopenia merupakan salah satu kriteria sederhana yang diajukan oleh WHO sebagai diagnosis klinis penyakit DBD. Jumlah trombosit biasanya masih normal selama 3 hari pertama. Trombositopenia mulai tampak beberapa hari setelah panas dan mencapai titik terendah pada fase syok. Penyebab trombositopenia pada DBD masih kontroversial, disebutkan terjadi karena adanya supresi sumsum tulang serta akibat destruksi dan pemendekan masa hidup trombosit. Mekanisme peningkatan destruksi ini belum diketahui dengan jelas. Ditemukannya kompleks imun pada permukaan trombosit yang mengeluarkan ADP (adenosin di posphat) diduga sebagai penyebab agregasi trombosit yang kemudian akan dimusnahkan oleh sistem retikuloendotelial khususnya limpa dan hati. Agregasi trombosit ini akan menyebabkan pengeluaran platelet factor III yang mengakibatkan terjadinya koagulopati konsumtif.<sup>5,6</sup>

Pada suatu studi yang dilakukan pada 35 anak-anak dengan DBD di Thailand, ditemukan pada fase akut infeksi DBD baik dengan ataupun tanpa syok terjadi penurunan aktivitas agregasi trombosit, hal ini diimbangi dengan meningkatnya betatromboglobulin (BTG) dan *platelet factor-4* (PF4) dalam plasma.<sup>10</sup>

Pada beberapa kasus, penurunan jumlah trombosit ini bisa terjadi hingga waktu yang cukup lama. Suatu laporan kasus di Malaysia melaporkan bahwa pemulihan jumlah trombosit pada seorang penderita DBD sampai mencapai hari ke-40. Setelah menyingkirkan kemungkinan dari penyebab lain terjadinya trombositopenia, diperkirakan hal ini terjadi karena infeksi virus Dengue yang menyerang berasal dari jenis virus yang mengalami mutasi. Atau kemungkinan lain diperkirakan penderita terinfeksi virus dengue yang baru saat berada dalam fase konvalesen.<sup>11</sup>

Terdapat beberapa pendapat mengenai indikasi dan dosis pemberian transfusi trombosit. Departemen Kesehatan merekomendasikan transfusi trombosit konsentrat pada penderita DBD diberikan hanya pada

kasus dengan perdarahan masif dan jumlah trombosit < 100.000 . Perdarahan spontan dan masif termasuk perdarahan yang tampak ataupun yang tersembunyi dengan jumlah perdarahan sebanyak 4 – 5 cc/kg berat badan/jam. Nimamanitya menuliskan indikasi transfusi pada DBD bila perdarahan yang volumenya melebihi 10% dari jumlah cairan tubuh. aktif. Makroo di India tahun 2007 menuliskan bahwa penderita dengan kadar trombosit < 20.000/cumm termasuk ke dalam kelompok risiko tinggi terjadi perdarahan karenanya indikasi untuk diberikan transfusi trombosit, Sedangkan kelompok risiko sedang terjadi perdarahan (trombosit 20.000 – 40.000/cumm) indikasi diberikan trombosit bila terjadi perdarahan. Kelompok dengan risiko ringan perdarahan (trombosit 41.000 – 50.000/cumm) tidak diberikan transfusi trombosit.<sup>1,12-13</sup>

### **Hematokrit dan hemoglobin**

Nilai hematokrit biasanya mulai meningkat pada hari ketiga dari perjalanan penyakit dan makin meningkat sesuai dengan proses perjalanan penyakit DBD. Peningkatan nilai hematokrit merupakan manifestasi hemokonsentrasi yang terjadi akibat kebocoran plasma ke ruang ekstrasvaskular disertai efusi cairan serosa, melalui kapiler yang rusak. Akibat kebocoran ini volume plasma menjadi berkurang yang dapat mengakibatkan terjadinya syok hipovolemik dan kegagalan sirkulasi. Pada kasus-kasus berat yang telah disertai perdarahan, umumnya nilai hematokrit tidak meningkat, bahkan malahan menurun.<sup>3,6</sup>

Kadar hemoglobin pada hari-hari pertama biasanya normal atau sedikit menurun. Tetapi kemudian kadarnya akan naik mengikuti peningkatan hemokonsentrasi dan merupakan kelainan hematologi paling awal yang ditemukan pada DBD.

### **Jumlah leukosit dan hitung jenis**

Pada penderita DBD dapat terjadi leukopenia ringan sampai lekositosis sedang. Lekopeni dapat dijumpai antara hari pertama dan ketiga dengan hitung jenis yang masih dalam batas normal. Jumlah granulosit

menurun pada hari ketiga sampai ke delapan. Pada syok berat, dapat dijumpai lekositosis dengan netropenia absolut. Hal lain yang menarik adalah ditemukannya cukup banyak (20 – 50%) limfosit bertransformasi atau atipik dalam sediaan apus darah tepi penderita DBD, terutama pada infeksi sekunder. Limfosit atipik ini merupakan sel berinti satu (mononuklear) dengan struktur kromatin inti halus dan agak padat, serta sitoplasma yang relatif lebar dan berwarna biru tua. Oleh karenanya sel ini juga dikenal sebagai limfosit plasma biru. Limfosit plasma biru ini sudah dapat ditemukan sejak hari ketiga panas dan digunakan sebagai penunjang diagnostik<sup>3,6</sup>.

### **Koagulasi intravaskular diseminata (KID)**

KID dapat merupakan salah satu kedaruratan medik pada pasien DBD. Aktifasi dari sistem koagulasi dan penurunan jumlah trombosit akibat ikatan virus antibodi pada pasien DBD dapat mencetuskan terjadinya KID. Selain itu kondisi lain seperti syok, hipoksia dan sidosis juga dapat menjadi pencetus terjadinya KID.<sup>3,15</sup>

Gejala klinis yang bervariasi dapat timbul, namun pada dasarnya terjadi proses perdarahan dan trombotis pada waktu yang bersamaan. Manifestasi perdarahan yang sering muncul adalah petekie, ekimosis, hematoma di kulit, hematuria, melena, epistaksis dan perdarahan gusi, serta kesadaran menurun akibat perdarahan otak. Sedangkan gejala trombotis yang terjadi dapat berupa gagal ginjal akut, gagal nafas dan iskemia serta kesadaran menurun akibat trombotis pada otak.<sup>3</sup>

Pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis terjadinya KID pada pasien DBD sama dengan KID yang terjadi atas dasar penyakit lainnya, yaitu pemeriksaan hemostasis (masa protrombin dan masa trombin parsial), kadar faktor pembekuan, FDP, D-Dimer, serta plasmin. Suatu studi yang dilakukan di Thailand menunjukkan bahwa ada korelasi yang signifikan antara kadar D-dimer sebagai indikator terjadinya KID dengan beratnya penyakit pada pasien DBD.<sup>3,15,17</sup>

### Penekanan sumsum tulang

Beberapa peneliti mengatakan bahwa pada pemeriksaan sumsum tulang penderita DBD pada awal masa demam, terdapat hipoplasi sumsum tulang dengan hambatan dari semua sistem hemopoesis, terutama megakariosit. Setelah itu pada hari kelima sampai kedelapan perjalanan penyakit, terjadi peningkatan cepat eritropoesis dan megakariosit muda. Pada masa konvalesensi sumsum tulang menjadi hiperseluler yang terutama diisi oleh proses eritropoesis dan trombopoesis dengan pembentukan eritrosit dan trombosit yang sangat aktif.<sup>3,18</sup>

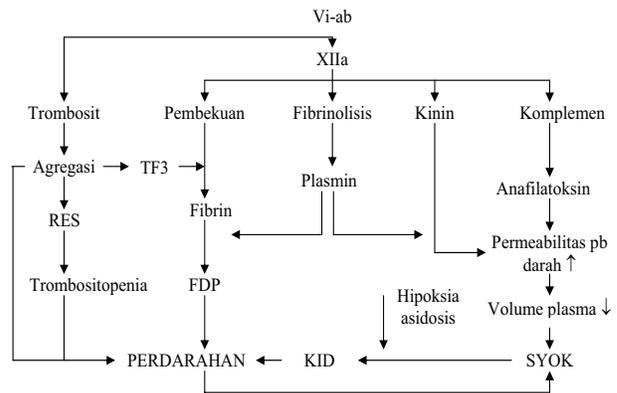
Mekanisme penekanan sumsum tulang pada infeksi virus dijelaskan sebagai akibat dari proses penekanan virus secara langsung, ataupun karena mekanisme tidak langsung melalui produksi sitokin-sitokin proinflamasi yang menekan sumsum tulang. Sebuah telaah pustaka mengenai supresi sumsum tulang pada infeksi DBD menyatakan proses ini terjadi dalam 6 fase yaitu fase pertama, saat terjadi supresi sumsum tulang di hari 3 – 4 infeksi, fase kedua yaitu saat timbulnya respon inflamasi dari sumsum tulang pejamu, selanjutnya fase ketiga saat hari keempat atau kelima bebas panas terjadi fase nadir dari neutrofil. Fase keempat terjadi hampir secara simultan aktivasi sistem imun yang akan menetralkan viremia dan mempercepat eliminasi sel yang terinfeksi. Fase kelima masa pemulihan dan terakhir terjadi resolusi sitopenia.<sup>17</sup>

### Mekanisme perdarahan pada DBD

Penyebab perdarahan pada pasien DBD adalah vaskulopati, trombositopeni dan gangguan fungsi trombosit, serta koagulasi intravaskular yang menyeluruh. Seperti terlihat pada gambar.5 bahwa kompleks virus antibodi mengakibatkan trombositopenia dan juga gangguan fungsi trombosit. Selain itu kompleks virus antibodi ini mengaktifkan faktor Hageman (faktor XIIa) sehingga terjadi gangguan sistem koagulasi dan fibrinolisis yang memperberat perdarahan, serta mengaktifkan sistem kinin dan komplemen yang

mengakibatkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan kebocoran plasma serta meningkatkan risiko terjadinya KID yang juga memperberat perdarahan yang terjadi.<sup>1,3,20</sup>

Jenis perdarahan yang terbanyak adalah perdarahan kulit seperti torniquet (uji Rumpel Leede, uji bendung) positif, petekie, purpura, ekimosis dan perdarahan konjungtiva. Petekie merupakan tanda yang tersering ditemukan. Tanda ini muncul pada hari-hari pertama demam. Bentuk perdarahan lain yaitu epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan melena. Kadang-kadang dijumpai pula perdarahan subkonjungtiva atau hematuri.



Gambar 5. Patofisiologi perdarahan pada DBD<sup>3</sup>

Tanda perdarahan tersebut tidak semuanya terjadi pada penderita DBD. Perdarahan yang paling ringan adalah uji torniquet positif. Hal ini berarti bahwa fragilitas kapiler meningkat. Perlu diingat bahwa hal ini juga dapat dijumpai pada penyakit yang disebabkan oleh virus lain seperti juga seperti campak, demam chikungunya, infeksi bakteri seperti pada tifus abdominalis. Data menyebutkan bahwa uji torniquet positif pada kasus DBD pada awal perjalanan penyakit sekitar 70,2% kasus. Uji torniquet dinyatakan positif jika terdapat lebih dari 10 petekie dalam diameter 2,5 cm di lengan bawah bagian depan (*volar*) termasuk pada lipatan siku (*fossa cubiti*).<sup>1,3</sup>

## RINGKASAN

Kelainan hematologi pada demam berdarah dengue dapat berupa vaskulopati, koagulopati, trombositopenia, peningkatan jumlah hematokrit dan hemoglobin, lekopeni, koagulasi intravaskular diseminata serta penekanan sumsum tulang. Kelainan hematologi yang timbul pada demam berdarah dengue dan beberapa infeksi virus lainnya terjadi karena respon dari sistem imun pejamu terhadap infeksi virus dengue dan melibatkan proses interaksi beberapa sitokin proinflamasi. Perdarahan merupakan manifestasi klinis yang penting pada demam berdarah dengue, terjadi akibat multifaktor kelainan hematologi tersebut diatas.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Hadinegoro SR, Soegijanto S, Wuryadi S, Suroso T. Tatalaksana demam dengue / demam berdarah dengue. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Dirjen Pemberantasan Penyakit Menular Dan Penyehatan Lingkungan Pemukiman; 1999.p.1-24.
2. Srichaikul T, Nimmannitya S. Hematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2000;13:261-76.
3. Hadinegoro SR, Satari HI. Demam berdarah dengue. Naskah lengkap pelatihan bagi pelatih spesialis anak & dokter spesialis penyakit dalam dalam Tatalaksana kasus DBD. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2001.p.44-54.
4. Clyde K, Kyle J, Harris E. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *Journal of Virology* 2006;80:11418-31.
5. Chuansumrit A, Tangnararatchakit K. Pathophysiology and management of dengue hemorrhagic fever. Transfusion alternatives in transfusion medicine. *Journal Compilation* 2006;8(suppl 1):3-11.
6. Guglani L, Kabra SK. T cell immunopathogenesis of dengue virus infection. *Dengue Bulletin* 2005;29:58-69.
7. Suhendro, Nainggolan L, Chen Khie, Pohan H.T. Demam berdarah dengue. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar penyakit dalam. Jilid III. Edisi IV. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006.p.1731-5.
8. Feng G. Host response to dengue infection. *Dengue Digest* 2005;2:2.
9. Wills B. Pathophysiology of vascular leakage in dengue infections. *J Infect Dis* 2004;45:345-51.
10. Srichaikul T, Nimmannitya S, Sripaisarn T, Kamolsilpa M, and Pulgate C. Platelet function during the acute phase of dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1989;20(1):19-25.
11. Kamil SM, Mohamad NH, Narazah MY, Khan FA. Dengue haemorrhagic fever with unusual prolonged thrombocytopaenia. *Singapore Med J*, 2006;47(4):332-34.
12. Makroo RN, Raina V, Kumar P, Kanth RK. Role of platelet transfusion in the management of dengue patients in a tertiary care hospital. *Curr Opin Infect Dis* 2007;34:4-7.
13. Halstead SB. Dengue Infection. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:471-6.
14. Van Group ECM, Dolmans WMV, Cate JW. Review: Infectious diseases and coagulation disorders. *The Journal of Infectious Diseases* 1999;180:176-86.
15. Huang Y, Liu C, Wang S, Lei H, Liu H, Lin Y, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during dengue virus infection. *Journal of Medical Virology* 2001;63:247-51.
16. Krishnamurti C, Kalayanarooj S, Cutting MA, Peat RA, Rothwell SW, Thomas J, et al. Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65(6):840-7.

17. Setrkraising K, Bongsebandhu-phubhakdi C, Voraphani N, Pancharoen C, Thisyakorn U, Thisyakorn C. D-dimer as an indicator of dengue severity. *Asian Biomedicine* 2007;1:53-7.
18. Russa VF, Innis BL. Mechanism of dengue virue induced bone marrow suppression. *Baillieres Clin Haematol* 1995;8(1):249-70.