

HUBUNGAN FAKTOR – FAKTOR RISIKO DENGAN TERJADINYA SINDROM SYOK DENGUE (SSD) PADA ANAK DI RSUD ABDUL WAHAB SJAHRANIE SAMARINDA PERIODE 2018-2020

Zakiyyatul Munawwarah F. S¹, Hary Nugroho², Muhammad Buchori³

¹*Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman*

²*Laboratorium Ilmu Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman*

³*Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman*

Email : m.zakiyyatul01@gmail.com

Dikirim : 18 Juni 2021

Diterima : 27 Juni 2021

Diterbitkan : 29 Juni 2021

ABSTRACT

Dengue infection is one of the major health problems with high incidence rate in Asia and also in Indonesia. There are many factors affect the course of dengue infection disease. This study aims to determine the association of the patient's age, gender, leukopenia, hepatomegaly, gastrointestinal bleeding and albumin levels to the occurrence of Dengue Shock Syndrome (DSS) in children. This research is an observational analytical research with cross sectional method. The sampling collected by purposive sampling method from the medical records of pediatric patients who had dengue infection and treated at Abdul Wahab Sjahrani Samarinda Hospital for period 2018 – 2020. The results were obtained from 116 eligible subjects, 49 (42%) of them suffered from DSS. The bivariate analysis found that the patient's age ($p = 0.192$) and gender ($p = 0.140$) were not related to the occurrence of DSS. In addition, hepatomegaly ($p = 0.762$) also does not have a significant influence to the DSS. Meanwhile, leukopenia ($p = 0.000$), gastrointestinal bleeding ($p = 0.000$) and albumin levels ($p = 0.014$) are factors that related to the occurrence of DSS.

Keywords: Dengue Shock Syndrome (DSS), Children

PENDAHULUAN

Infeksi dengue memiliki angka kejadian yang cukup tinggi. World Health Organization (WHO) pada tahun 2019 juga menyebutkan Asia sebagai wilayah dengan penularan infeksi dengue tertinggi disusul dengan Amerika Latin dan Afrika. WHO juga menetapkan infeksi dengue sebagai salah satu dari 10 ancaman kesehatan global dan diperkirakan 40% populasi dunia berisiko terinfeksi dengue [1,2].

Demam Berdarah Dengue (DBD) masih merupakan salah satu masalah kesehatan yang utama di Indonesia. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes) pada

tahun 2016 mencatat Kalimantan Timur berada dalam posisi lima besar provinsi dengan angka kejadian tertinggi pada tahun 2012 – 2015 [3]

Data Dinas Kesehatan Kalimantan Timur dari tahun 2013 hingga 2016 memperlihatkan jumlah kasus yang terus meningkat setiap tahunnya. Pada tahun 2017, Samarinda dengan 519 kasus berada di urutan pertama dan juga memegang posisi pertama untuk kasus kematian akibat DBD sebanyak 4 kasus [4]

Pada tahun 2016, RSUD AWS mencatat infeksi dengue dengan jumlah kasus sebanyak 1.059 sebagai peringkat pertama dari sepuluh penyakit rawat inap terbanyak [5]. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan di RSUD Abdul Wahab Sjarhanie Samarinda mendapatkan bahwa angka kejadian Sindrom Syok Dengue (SSD) termasuk komplikasi terbanyak pada infeksi dengue anak dengan jumlah 26/36 kasus dari total komplikasi yang didapat[6]

Penelitian ini bertujuan untuk menjadikan faktor – faktor risiko yang diteliti sebagai parameter terhadap terjadinya SSD pada anak. Faktor – faktor yang mempengaruhi yakni usia, jenis kelamin, trombositopenia, peningkatan hematokrit, leukopenia, hepatomegali, perdarahan, dan kadar albumin. Pada penelitian sebelumnya, penelitian di RSUD Abdul Wahab Sjarhanie Samarinda mendapatkan hasil terdapat hubungan trombositopenia dan peningkatan hematokrit terhadap SSD. Sedangkan, status gizi didapatkan tidak memiliki hubungan terhadap SSD [7]. Berdasar uraian di atas, maka peneliti tertarik untuk melanjutkan penelitian faktor – faktor risiko lainnya dengan berjudul hubungan faktor – faktor risiko dengan terjadinya Sindrom Syok Dengue (SSD) pada anak di RSUD Abdul Wahab Sjarhanie Samarinda.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan metode pendekatan uji *cross sectional* pada pasien infeksi dengue anak di RSUD Abdul Wahab Sjarhanie Samarinda. Populasi dalam penelitian ini terdiri dari populasi target dan populasi terjangkau. Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh pasien infeksi dengue anak usia 0 sampai dengan <18 tahun. Sedangkan, populasi terjangkau pada penelitian ini adalah seluruh pasien infeksi dengue anak usia 0 sampai dengan <18 tahun di ruang rawat inap RSUD Abdul Wahab Sjarhanie Samarinda periode Januari 2018- Desember 2020.

Pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan secara *purposive sampling*. Sampel penelitian berupa data rekam medis pasien anak dengan infeksi dengue yang menjalani rawat inap di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda periode Januari 2018 – Desember 2020. Pengambilan data dilakukan pada tanggal 5 – 12 April 2021 dan didapatkan sejumlah 116 sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 Gambaran distribusi SSD dan Non-SSD

Variabel	Frekuensi (n)	Presentase (%)
SSD	49	42
NON SSD	67	58
Jumlah	116	100

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa pasien terbanyak yaitu pada pasien yang tidak mengalami syok (NON SSD) sebanyak 67 pasien (58%), sedangkan pasien yang mengalami SSD sebanyak 49 pasien (42%).

Tabel 2 Gambaran distribusi usia pasien

Variabel	Frekuensi (n)	Presentase (%)
Usia		
≤5 Tahun	41	35
>5 Tahun	75	65
Jumlah	116	100

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa usia terbanyak yaitu pada usia diatas 5 tahun yaitu sebanyak 75 pasien (65%), sedangkan kelompok usia diatas 5 tahun sebanyak 41 pasien (35%).

Tabel 3 Gambaran distribusi jenis kelamin pasien

Variabel	Frekuensi (n)	Presentase (%)
Jenis Kelamin		
Perempuan	57	49
Laki-Laki	59	51
Jumlah	116	100

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa jenis kelamin laki – laki merupakan jenis kelamin terbanyak dengan jumlah 59 pasien (51%), sedangkan jenis kelamin perempuan sebanyak 57 pasien (49%).

Tabel 4 Gambaran distribusi hepatomegali pasien

Variabel	Frekuensi (n)	Presentase (%)
Hepatomegali		
Pasien dengan hepatomegali	13	11
Pasien tanpa hepatomegaly	103	89
Jumlah	116	100

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa pasien terbanyak yaitu pasien dengan hepatomegali negatif sebanyak 103 pasien (89%), sedangkan hepatomegali positif sebanyak 13 pasien (11%).

Tabel 5 Gambaran distribusi leukopenia pasien

Variabel	Frekuensi (n)	Presentase (%)
Leukosit		
$\leq 5.000 \text{ sel/mm}^3$	78	67
$> 5.000 \text{ sel/mm}^3$	38	33
Jumlah	116	100

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa pasien terbanyak yaitu pasien dengan leukosit $\leq 5.000 \text{ sel/mm}^3$ sebanyak 78 pasien (67%), sedangkan leukosit $> 5.000 \text{ sel/mm}^3$ sebanyak 38 pasien (33%).

Tabel 6 Gambaran distribusi perdarahan GI pasien

Variabel	Frekuensi (n)	Presentase (%)
Perdarahan GI		
Perdarahan GI	23	20
Tanpa Perdarahan GI	93	80
Jumlah	116	100

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa pasien terbanyak yaitu pasien tanpa perdarahan GI sebanyak 93 (80%), sedangkan pasien dengan perdarahan GI sebanyak 23(20%).

Tabel 7 Gambaran distribusi kadar albumin pasien

Variabel	Frekuensi (n = 13)	Presentase (%)
Kadar Albumin		
$\geq 3,5 \text{ g/dL}$	4	31
$< 3,5 \text{ g/dL}$	9	69
Jumlah	13	100

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa pasien terbanyak yaitu pasien dengan kadar albumin $< 3,5 \text{ g/dL}$ sebanyak 9 pasien (69%), sedangkan pasien dengan kadar albumin $\geq 3,5 \text{ g/dL}$ sebanyak 4 pasien (31%).

Tabel 8 Uji Chi Square hubungan usia pasien terhadap terjadinya SSD

SSD/NON SSD	Usia				Chi Square <i>p-value</i>
	≤5 Tahun		>5 Tahun		
	N	%	N	%	
SSD	14	12	35	30	0,192
NON SSD	27	23	40	35	
Total	41	35	75	65	

Hasil penelitian ini menunjukkan nilai $p - value$ 0,192 ($p - value > 0,05$) yang berarti tidak terdapat hubungan antara usia terhadap terjadinya SSD. Pada penelitian ini didapatkan 35 (30%) pasien SSD berusia >5 tahun dari total 49 pasien SSD. Hasil yang didapatkan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Gupta et al. , Widyakusuma & Utama dan Hernawan & Afrizal [8,9,10]. Mereka mendapatkan hasil bahwa usia >5 tahun adalah usia terbanyak yang mengalami SSD. Hal ini dikarenakan nyamuk *Aedes aegypti* penyebab infeksi dengue aktif menggigit pada pukul 09.00 – 10.00. Kelompok usia >5 tahun merupakan kelompok usia sekolah yang memiliki aktivitas di luar rumah. Hal ini yang menyebabkan anak terkena infeksi saat sedang beraktivitas di luar rumah [11,12,13].

Tabel 8 Uji Chi Square hubungan jenis kelamin pasien terhadap terjadinya SSD

SSD/NON SSD	Jenis Kelamin				Chi Square <i>p-value</i>
	Perempuan		Laki – Laki		
	N	%	n	%	
SSD	28	24	21	18	0,140
NON SSD	29	25	38	33	
Total	57	49	59	51	

Hasil penelitian ini menunjukkan nilai $p - value$ 0,140 ($p - value > 0,05$) yang berarti tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin terhadap terjadinya SSD. Pada penelitian ini didapatkan 49 pasien SSD. Distribusi pasien SSD lebih banyak terjadi pada perempuan yaitu sebanyak 28 pasien (24%). Penelitian sebelumnya, Salsabila *et al.* dan Permatasari *et al.*, mendapatkan syok lebih banyak dialami perempuan [14,15].

Jenis kelamin dan faktor hormonal yang termasuk faktor keturunan memengaruhi keparahan infeksi. Sistem imun laki – laki dan perempuan pada dasarnya sama sebelum

masa reproduksi. Perempuan lebih banyak memproduksi immunoglobulin. Hal ini dikarenakan kadar estrogen yang dimiliki oleh perempuan mempengaruhi produksi lebih banyak IgG dan IgA. Perbedaan imunologis tersebut menyebabkan perempuan memiliki respon imun yang berlebih dan membuat produksi sitokin lebih banyak sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas. Hal ini yang menyebabkan perempuan lebih mudah mengalami syok [16,17].

Tabel 9 Uji Chi Square hubungan hepatomegali pasien terhadap terjadinya SSD

SSD/NON SSD	Hepatomegali				Chi Square <i>p-value</i>
	Hepatomegali		Tanpa Hepatomegali		
	N	%	N	%	
SSD	6	5	43	37	0,762
NON SSD	7	6	60	52	
Total	13	11	103	89	

Hasil penelitian ini menunjukkan nilai $p - value$ 0,762 ($p - value > 0,05$) yang berarti tidak terdapat hubungan antara kondisi hepatomegali terhadap terjadinya SSD. Pasien dengan hepatomegali didapatkan sejumlah 13 terbagi menjadi 7 pasien pada non-SSD (6%) dan 6 pasien pada SSD (5%). Penelitian sebelumnya mendapatkan hasil yang berbeda. pada penelitian oleh Pongpanmendapatkan hepatomegali adalah faktor risiko terkuat untuk terjadinya SSD dan manifestasi klinis yang paling sering ditemukan dengan $p - value$ 0,001 ($p - value < 0,05$) [18].

Hepatomegali terjadi karena kerja berlebihan hepar untuk menghasilkan albumin. Selain itu, sel-sel hepar terutama sel Kupffer dan sel hepatosit mengalami banyak kerusakan akibat respons terhadap infeksi virus dengue [9]. Hepatomegali dapat ditemukan sejak saat fase demam sampai fase kritis. Fase kritis / fase syok terjadi pada hari sakit ke 4-5 (rentang hari 3-7) [19]. Hepatomegali tidak berhubungan dengan derajat penyakit, sehingga perlu selalu dilakukan pemeriksaan berulang setiap harinya selama perawatan untuk menilai kejadian hepatomegali pada pasien. Hal tersebut belum dilakukan pada RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda sehingga pada variabel hubungan hepatomegali terhadap SSD terdapat kemungkinan untuk terjadi bias dan merupakan keterbatasan penelitian ini dan diduga menyebabkan tidak sesuai hasil penelitian dengan teori yang ada.

Tabel 10 Uji *Chi Square* hubungan leukopenia pasien terhadap terjadinya SSD

SSD/NON SSD	Leukopenia				<i>Chi Square</i> <i>p-value</i>
	$\leq 5.000 \text{ sel/mm}^3$		$> 5.000 \text{ sel/mm}^3$		
	N	%	N	%	
SSD	24	21	25	22	0,000
NON SSD	54	47	13	11	
Total	78	68	38	33	

Hasil penelitian ini menunjukkan nilai *p - value* 0,000 (*p - value* < 0,05) yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara kondisi leukopenia terhadap terjadinya SSD. Penelitian yang dilakukan oleh Putri & Triwahyuni dengan *p - value* 0,026 (*p* < 0,05) dan Risniati *et al.* dengan *p - value* 0,014 (*p* < 0,05) mendapatkan hal yang serupa yakni terdapat hubungan yang signifikan antara leukopenia terhadap terjadinya SSD [20,21]

Pada pasien SSD terjadi kebocoran plasma yang luas. Dapat terjadi migrasi leukosit yang teraktivasi dari aliran darah ke jaringan inflamasi pada saat kebocoran plasma yang sangat luas. Jumlah granulosit menurun pada hari ke 3 – 8, dan limfosit sering ditemukan bertransformasi atau atipik [21].

Tabel 11 Uji *Chi Square* hubungan perdarahan gastrointestinal pasien terhadap terjadinya SSD

SSD/NON SSD	Perdarahan GI				<i>Chi Square</i> <i>p-value</i>
	Perdarahan GI		Tanpa Perdarahan GI		
	n	%	N	%	
SSD	21	18	28	24	0,000
NON SSD	2	2	65	56	
Total	23	20	93	80	

Hasil penelitian ini menunjukkan nilai *p - value* 0,000 (*p - value* < 0,05) yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara pasien dengan perdarahan gastrointestinal terhadap terjadinya SSD. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mulyaningrum dan Wardani dengan *p - value* 0,002 (*p* < 0,05) mendapatkan hubungan yang signifikan antara perdarahan gastrointestinal terhadap terjadinya SSD [22].

Pada infeksi dengue terbentuk kompleks virus antibodi. Antibodi terhadap protein NS1 dan prM menunjukkan reaksi silang dengan sel endotel dan trombosit, sehingga

memicu terjadinya reaksi inflamasi. Proses autoimun ini dicurigai karena adanya *molecular mimicry* atau terdapat kemiripan antara protein NS1 dan prM dengan komponen tertentu yang terdapat pada sel endotel dan trombosit. Hal tersebut mengakibatkan keduanya mengalami kerusakan atau dihancurkan oleh makrofag. Proses tersebut membuat penghancuran trombosit yang berperan pada trombositopenia [19]. Akibat terbentuknya kompleks virus antibodi juga menyebabkan destruksi, pemendekan umur trombosit dan supresi sumsum tulang [23]. Selain mengakibatkan trombositopenia dan gangguan fungsi trombosit, kompleks virus antibodi yang terjadi pada DBD, juga mengaktifkan faktor Hageman, sistem kinin dan komplemen yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, kebocoran plasma dan risiko terjadi koagulasi intravaskular diseminata (KID) akan memperparah terjadi perdarahan gastrointestinal [24].

Tabel 12 Uji *Fisher's Exact* hubungan kadar albumin pasien terhadap terjadinya SSD

SSD/NON SSD	Kadar Albumin				<i>Fisher's Exact Test</i> <i>p-value</i>
	≥3,5 g/dL		<3,5 g/dL		
	N	%	N	%	
SSD	1	8	9	69	0,014
NON SSD	3	23	0	0	
Total	4	31	9	69	

Berdasarkan analisis data menggunakan uji *Fisher's Exact* didapatkan hasil penelitian ini menunjukkan nilai *p - value* 0,014 ($p - value < 0,05$) yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara pasien dengan kadar albumin terhadap terjadinya SSD. Pada penelitian ini didapatkan 10 pasien SSD (77%), dimana 9 pasien mengalami kadar albumin hipoalbuminemia <3,5 g/dL (69%) dan 1 pasien kadar albumin ≥3,5 g/dL (31%).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Supriatna *et al.*, dengan *p - value* 0,001 ($p < 0,05$) mendapatkan hubungan yang signifikan antara kadar albumin terhadap terjadinya SSD [25].

Pada dasarnya protein plasma termasuk albumin tidak keluar melalui pori-pori halus di dinding kapiler dikarenakan bersifat koloid dalam plasma. Selain itu, keberadaan protein plasma membentuk tekanan osmotik terhadap cairan interstitium, sehingga dapat mempertahankan volume plasma agar tidak keluar berlebihan dari kapiler menuju cairan interstitium [26]. Saat terjadi infeksi dengue terbentuk kompleks virus antibodi. Akibat

reaksi kompleks virus antibodi menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Selain itu, terdapat reaksi silang (*molecular mimicry*) terhadap sel endotel sehingga terjadi kerusakan dan disfungsi endotel. Proses reaksi imun dan disfungsi endotel mengakibatkan perembesan plasma akibat dari tingginya permeabilitas vaskular membuat cairan intravaskuler dan protein, terutama albumin berdifusi ke ekstrasvaskular [19].

Simpulan

Berdasarkan penelitian di atas, peneliti menyimpulkan bahwa :

1. Usia tidak berhubungan dengan terjadinya *Sindrom Syok Dengue* (SSD) pada anak dengan infeksi dengue di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.
2. Jenis Kelamin tidak berhubungan dengan terjadinya *Sindrom Syok Dengue* (SSD) pada anak dengan infeksi dengue di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.
3. Hepatomegali tidak berhubungan dengan terjadinya *Sindrom Syok Dengue* (SSD) pada anak dengan infeksi dengue di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.
4. Leukopenia berhubungan dengan terjadinya *Sindrom Syok Dengue* (SSD) pada anak dengan infeksi dengue di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.
5. Perdarahan gastrointestinal berhubungan dengan terjadinya *Sindrom Syok Dengue* (SSD) pada anak dengan infeksi dengue di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.
6. Kadar albumin berhubungan dengan terjadinya *Sindrom Syok Dengue* (SSD) pada anak dengan infeksi dengue di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.

DAFTAR PUSTAKA

WHO. *Dengue and Severe Dengue*. 2019a

WHO. *Ten Threats to Global Health in 2019*. 2019b

Kemenkes. *Situasi DBD di Indonesia*. 2016

Dinas Kesehatan Kalimantan Timur. *Profil Kesehatan Tahun 2017*. 2018.

RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Profil 2017 RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda*. Bagian Perencanaan RSUD AWS Samarinda. 2017.

Pratiwi, R. *Faktor - Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya Komplikasi Pada Anak Dengan Infeksi Dengue di RSUD Abdul Wahab Sjahranie SAMARINDA*. 2020.

- Cahyani, M., Tjeng, W.S., Khotimah, S. Hubungan Antara Peningkatan Nilai Hematokrit, Derajat Trombositopenia dan Status Gizi Lebih Dengan Kejadian Syok Pada Paien Demam Berdarah Dengue Anak di RSUD Abdul Wahab Sjahranie. 2018.
- Gupta, V., Yadav, T. P., Pandey, R. M., Singh, A., Gupta, M., Kanaujiya, P., Sharma, A., & Dewan, V. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2011.
- Widyakusuma, J., & Utama, D. *Profil Anak dengan Sindrom Syok Dengue di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Periode Januari 2012-Desember 2013*. 2016.
- Hernawan, B., & Afrizal, A. R. Hubungan Antara Jenis Kelamin dan Usia dengan Kejadian Dengue Syok Sindrom pada Anak di Ponorogo. *Thalamus Medical Research For Better Health*, 80–88. 2020.
- Raihan, R., Hadinegoro, S. R. S., & Tumbelaka, A. R. Faktor Prognosis Terjadinya Syok pada Demam Berdarah Dengue. *Sari Pediatri*. 2016.
- Setiati, S. *Analisis Faktor - Faktor Risiko Terjadinya Dengue Shock Syndrome (DSS) pada Anak dengan Demam Berdarah Dengue (DBD) di RSUP Persahabatan dan RSUD Budhi Asih Jakarta*. 2011.
- Pangaribuan, A., Prawirohartono, E. P., & Laksanawati, I. S. Faktor Prognosis Kematian Sindrom Syok Dengue. *Sari Pediatri*. 2014.
- Salsabila, O., Shodikin, M. A., & Rachmawati, D. A. Risk Factor Analysis of Dengue Shock Syndrome Occuring to Children in RSD dr. Soebandi Jember Regency. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*. 2017.
- Permatasari, D. Y., Ramaningrum, G., & Novitasari, A. Hubungan status Gizi, umur, dan jenis kelamin dengan derajat infeksi dengue Pada anak. *Jurnal Kedokteran Muhammadiyah*. 2015.
- Buntubatu, S., Arguni, E., Indrawanti, R., Laksono, I. S., & Prawirohartono, E. P. Status Nutrisi sebagai Faktor Risiko Sindrom Syok Dengue. *Sari Pediatri*. 2017.
- Vebriani, L., Wardana, Z., & Fridayenti. Karakteristik Hematologi Pasien Demam Berdarah Dengue di Bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau Periode 1 Januari - 31 Desember 2013. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2013.
- Pongpan. Prognostic Indicators for Dengue Infection Severity. *International Journal of Clinical Pediatrics*. 2013.
- Unit Kerja Koordinasi Infeksi dan Penyakit Tropis Ikatan Dokter Anak Indonesia. *Pedoman Diagnosis dan Tatalaksana Infeksi Virus Dengue pada Anak*. Ikatan

Dokter Anak Indonesia. 2014.

Putri, D. F., & Triwahyuni, T. *Hubungan Jumlah Leukosit Dengan Kejadian Sindrom Syok Dengue (Ssd)*. 2019.

Risniati, Y., Tarigan, L. H., & Tjitra, E. Leukopenia sebagai Prediktor Terjadinya Sindrom Syok Dengue pada Anak dengan Demam Berdarah Dengue di RSPI. Prof. Dr. Sulianti Saroso. *Media Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan*. 2012.

Mulyaningrum, U., & Wardani, K. Clinical and Hematological Parameters as the Predictors of Shock in Dengue Infection. *Global Medical & Health Communication (GMHC)*. 2018.

Masihor, J. J. G., Mantik, M. F. J., Memah, M., & Mongan, A. E. Hubungan Jumlah Trombosit Dan Jumlah Leukosit Pada Pasien Anak Demam Berdarah Dengue. *Jurnal E-Biomedik*, 1(1). 2013.

Nascimento, E. J. M., Hottz, E. D., Garcia-Bates, T. M., Bozza, F., Marques, E. T. A., & Barratt-Boyes, S. M. Emerging concepts in dengue pathogenesis: Interplay between plasmablasts, platelets, and complement in triggering vasculopathy. *Critical Reviews in Immunology*. 2014.

Supriatna, M., Hapsari, Mexitalia, M., & Istanti, Y. Skor Diskriminan Manifestasi Klinis dan Laboratorik sebagai Prediktor Syok pada Demam Berdarah Dengue. *Pemberian Cairan Karbohidrat Elektrolit, Status Hidrasi Dan Kelelahan Pada Pekerja Wanita*. 2010.

Sherwood, L. *Fisiologi Manusia: dari Sel ke Sistem*. Jakarta:EGC. 2018.