

PERBEDAAN PROFIL KLINIS PENYAKIT DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD) PADA ANAK DAN DEWASA

Diajeng Rindang Galih Annisa¹, MMDEAH Hapsari², Nur Farhanah³

¹ Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang : Demam berdarah dengue merupakan penyakit menular yang banyak ditemukan di daerah tropis maupun subtropis dan menjadi masalah kesehatan utama di Indonesia. Penyakit ini dapat mengakibatkan profil klinis yang berbeda antara anak dan dewasa.

Tujuan : Untuk menganalisis perbedaan profil klinis lama demam, manifestasi perdarahan, pembesaran hepar, kebocoran plasma, dan derajat penyakit demam berdarah dengue (DBD) pada anak dan dewasa

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain Cross sectional. Sampel adalah 154 pasien yang terdiri dari 79 anak dan 75 dewasa yang mengalami demam berdarah dengue yang diperoleh dari data sekunder rekam medis periode januari 2013 hingga Maret 2015. Uji statistik menggunakan Chi square, Mann Whitney, dan T test Kolmogorov Smirnov dengan batas kemaknaan $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%.

Hasil : Uji Chi square didapatkan perbedaan lama demam tidak bermakna ($p=0,304$), dan didapatkan perbedaan bermakna pada perdarahan spontan ($p=0,001$), pembesaran hepar ($p < 0,001$), syok ($p < 0,001$), dan kebocoran plasma ($p < 0,001$) dimana lebih banyak terjadi pada anak dibanding dewasa. Uji Mann Whitney didapatkan perbedaan bermakna pada rerata lama demam ($p=0,017$) dengan durasi lebih lama pada dewasa (6,61). Uji two sample Kolmogorov Smirnov didapatkan perbedaan bermakna derajat penyakit DBD ($p=0,004$).

Kesimpulan : Terdapat perbedaan bermakna ($p > 0,05$) profil klinis rerata lama demam, manifestasi perdarahan spontan (khususnya peteki dan ekimosis/ purpura), pembesaran hepar, syok, kebocoran plasma (khususnya hemokonsentrasi, efusi pleura, dan edema palpebra), dan derajat penyakit DBD.

Kata kunci : DBD, profil klinis, lama demam, perdarahan, pembesaran hepar, syok, kebocoran plasma, derajat penyakit, anak, dewasa.

ABSTRACT

DIFFERENCES IN CLINICAL PROFILE OF DENGUE HAEMORRHAGIC FEVER (DHF) IN CHILDREN AND ADULTS

Background : Dengue hemorrhagic fever is a communicable disease commonly found in tropical and subtropical area and a major health problem in Indonesia. This disease can lead to different clinical profiles between children and adults.

Aim : To analyze the differences of clinical profile consist of duration of fever, hemorrhagic manifestations, hepatomegaly, plasma leakage, and the degree of dengue hemorrhagic fever (DHF) in children and adults.

Methods : This research was an observational study with cross sectional retrospective design. Total of samples were 154 consisting of 79 children and 75 adults who are diagnosed dengue

hemorrhagic fever. Data was obtained from medical records from January 2013 to March 2015. Statistical test was using Chi square test, Mann Whitney, and two samples Kolmogorov Smirnov with significance limit of $p < 0.05$ and a confidence interval of 95% .

Result : Chi square test found no significant difference in duration of fever ($p = 0,304$), and found significant differences in spontaneous bleeding ($p = 0.001$), hepatomegaly ($p < 0.001$), shock ($p < 0.001$) and plasma leakage ($p < 0.001$) which is more common in children than in adults . Mann Whitney test found significant differences in the mean time of fever duration ($p = 0.017$) which longer in adults (6.61 days). Two samples Kolmogorov -Smirnov test found significant differences in the degree of DHF ($p = 0.004$) .

Conclusion : There were significant differences ($p > 0,05$) of clinical profile consist of mean time of fever duration, spontaneous bleeding manifestations (especially petechiae and ecchymosis/ purpura), hepatomegaly, shock, plasma leakage (especially hemoconcentration, pleural effusion, and edema palpebra), and the degree of DHF.

Keywords : DHF, clinical profile, fever duration, bleeding, hepatomegaly, shock, plasma leakage, grade, children, adults.

PENDAHULUAN

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus dengue dan ditularkan melalui gigitan nyamuk betina *Aedes aegypti* yang banyak ditemukan di daerah tropis dan subtropis di seluruh dunia.^{1,2} Saat ini diperkirakan kurang lebih 50 juta infeksi dengue terjadi setiap tahunnya dimana hampir 75% orang yang berada di Asia Tenggara dan Pasifik Barat menanggung beban penyakit ini.³ Demam Berdarah Dengue masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang utama di Indonesia.⁴ Berdasarkan data Kementerian Kesehatan, penderita DBD di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 45,85 per 100.000 penduduk dengan tingkat kematian 0,77 persen.⁵ Penyakit ini juga merupakan masalah kesehatan di provinsi Jawa Tengah. Angka kesakitan dan kasus kematian DBD di Provinsi Jawa Tengah cenderung meningkat.⁶

Saat ini kebanyakan penyakit Demam Berdarah Dengue lebih banyak menyerang anak-anak, tetapi sebenarnya penyakit ini dapat menyerang semua golongan usia. Terlihat dari data yang ada, pada dekade terakhir ini terlihat adanya kecenderungan kenaikan proporsi penderita Demam Berdarah Dengue pada orang dewasa.² Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat perbedaan manifestasi klinis antara pasien DBD anak dengan dewasa.^{7,8,9}

Diperkirakan 500.000 orang dengan dengue parah memerlukan rawat inap setiap tahunnya, sebagian besar di antaranya adalah anak-anak. Sekitar 2,5% dari mereka tidak dapat diselamatkan (meninggal dunia).¹

Usia merupakan salah satu faktor risiko yang dapat mempengaruhi keparahan penyakit Demam Berdarah Dengue. Penderita Demam Berdarah Dengue tertinggi adalah pada kelompok usia <15 tahun.¹¹ Terdapat perubahan batasan kategori anak menurut WHO 2003 dan 2010 dimana yang semula 0-14 tahun berubah menjadi 0-19 tahun.^{12,13} Perbedaan penggolongan ini berpengaruh pada variasi pasien di bagian anak maupun penyakit dalam di pelayanan dimana perbedaan usia dapat memberikan perbedaan manifestasi klinis sehingga memerlukan penanganan yang berbeda.

METODE

Penelitian ini berjenis analitik observasional dengan rancangan *cross sectional* retrospektif. Penelitian ini mencakup ruang lingkup penelitian di bidang Ilmu Kesehatan Anak dan Ilmu Penyakit Dalam, khususnya bidang infeksi tropis.

Populasi terjangkau penelitian ini adalah anak usia 0-19 tahun dan dewasa >19 tahun penderita DBD yang dirawat di RSUP dr. Kariadi Semarang. Populasi dieksklusi jika rekam medis tidak lengkap, pasien dengan penyakit penyerta atau komorbid, pasien dengan HIV, dan pasien dengan gangguan perkembangan.

Sampel penelitian diperoleh secara *consecutive sampling*. Jumlah sampel minimal untuk masing masing kelompok adalah 73. Variabel bebas penelitian ini adalah kelompok usia dan variabel terikat adalah profil klinis yang terdiri dari lama demam, manifestasi perdarahan, pembesaran hepar, syok, kebocoran plasma, dan derajat penyakit DBD. Data yang diperoleh merupakan data sekunder yang didapat dari rekam medis RSUP dr. Kariadi Semarang periode Januari 2013 sampai Maret 2015. Analisis bivariat menggunakan uji *Chi square* untuk skala nominal, *Mann Whitney* untuk skala rasio, dan *Two-sample Kolmogorov-Smirnov* untuk skala ordinal.

HASIL

Data yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 154 terdiri dari 79 pasien anak dan 75 pasien dewasa Berdasarkan kelompok usia dapat dijabarkan yaitu 21 (13,6%) pasien usia 0-5 tahun, 50 (32,5%) pasien usia 5-14 tahun, 8 (5,2%) pasien usia 14-19 tahun, dan 75 (48,7%) pasien usia >19 tahun. Subjek penelitian memiliki rentang usia termuda 5 bulan dan tertinggi 70 tahun dengan rerata usia $20,7 \pm 15,9$ tahun dimana median usia anak adalah 7,67 (0,42-17,17) tahun, sedangkan dewasa adalah 31,17 (19,5-70,0) tahun.

Kategori anak terdiri dari 45 (57%) perempuan dan 34 (43%) laki-laki. Sedangkan kategori dewasa terdiri dari 39 (52%) perempuan dan 36 (48%) laki-laki. Perbedaan jenis kelamin pada penelitian ini tidak bermakna secara statistik ($p = 0,536$).

Tabell. Analisis bivariat perbedaan profil klinis anak dan dewasa

Profil Klinis	Anak	Dewasa	<i>p</i>
Lama demam			0,304
≤4 hari	19(24,1)	13(17,3)	
>4 hari	60(75,9)	62(82,7)	
Rerata lama demam	5,92 hari	6,61 hari	0,017
Perdarahan	47(59,5)	25(33,3)	0,001
Peteki	41 (51,9)	17(22,7)	<0,001
Ekimosis/purpura	9(11,4)	1(1,3)	0,011
Epistaksis	13(16,5)	5(6,7)	0,059
Perdarahan gusi	2(2,5)	4(5,3)	0,359
Hematemesis	5(6,3)	1(1,3)	0,109
Melena	3(3,8)	5(6,7)	0,423
Pembesaran hepar	40(50,6)	4(5,3)	<0,001
Syok	19	1,3	<0,001
Kebocoran plasma	83,5	41,3	<0,001
Hemokonsentrasi	38(48,1)	22(29,3)	0,017
Efusi plaura	46(58,2)	13(17,3)	<0,001
Asites	6(7,6)	1(1,3)	0,062
Edema palpebra	33(41,8)	0	<0,001
Derajat penyakit			0,004
Derajat I	27(34,2)	47(62,7)	
Derajat II	37(46,8)	27(36)	
Derajat III	9(11,4)	0(0)	
Derajat IV	6(7,6)	1(1,3)	

Lama demam subjek penelitian

Mayoritas lama demam baik pada kategori anak maupun dewasa yaitu > 4 hari (anak: 60 (75,9%); dewasa: 62 (82,7%)). Pada kategori anak, semua kelompok usia mengalami demam > 4 hari lebih banyak daripada \leq 4 hari dengan persentase tertinggi adalah kelompok usia >14-19 tahun (100%). Rerata lama demam pada anak yaitu selama 5,92 hari (3-16 hari), sedangkan pada dewasa yaitu 6,61 hari (3-13 hari).

Manifestasi perdarahan subjek penelitian

Perdarahan spontan lebih banyak terjadi pada kategori usia anak yaitu sebesar 47 (59,5%) dibanding dewasa yaitu sebesar 25 (33,3%). Kelompok usia dengan persentase perdarahan spontan terbanyak adalah <5 tahun (71,4%), sedangkan persentase terkecil adalah > 19 tahun (33,3%).

Perdarahan spontan dapat diindikasikan dengan adanya peteki, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis, ataupun melena. Mayoritas perdarahan spontan yang terjadi adalah peteki baik pada kedua kategori usia (anak: 41 (51,9%); dewasa: 17(22,7%)).

Kelompok usia dengan persentase manifestasi perdarahan spontan tertinggi adalah kelompok usia 5-14 tahun untuk peteki (54%), <5 tahun untuk ekimosis/purpura (19%), 5-14 tahun untuk epistaksis (18%), <5 tahun untuk perdarahan gusi (9,5%), <5 tahun untuk hematemesis (14,3%), dan <5 tahun untuk melena (9,5%).

Pembesaran hepar subjek penelitian

Pembesaran hepar lebih banyak terjadi pada kategori anak yaitu sebanyak 40 (50,6%) sedangkan dewasa sebanyak 4 (5,3%). Kelompok usia dengan persentase pembesaran hepar terbanyak adalah usia <5 tahun (71,4%), sedangkan persentase terkecil adalah >19 tahun (5,3%).

Syok subjek penelitian

Syok lebih banyak terjadi pada kategori anak yaitu sebesar 15(19%) dibanding dewasa sebesar 1(1,3%). Kelompok usia dengan persentase syok terbanyak adalah <5 tahun (33,3%), sedangkan persentase terkecil adalah >14-19 tahun (0%).

Kebocoran plasma

Kebocoran plasma mayoritas terjadi pada anakyaitu sebesar 66 (83,5%) sedangkan dewasa sebesar 31 (41,3%). Kelompok usia dengan persentase kebocoran plasma terbanyak adalah <5 tahun (90,5%), sedangkan persentase terkecil adalah >19 tahun (41,3%).

Kebocoran plasma dapat diindikasikan dengan adanya hemokonsentrasi, efusi pleura, asites, dan edema palpebra. Mayoritas kebocoran plasma yang terjadi adalah efusi pleura pada anak (58,2%) dan hemokonsentrasi pada dewasa (29,3%).

Kelompok usia dengan persentase manifestasi kebocoran plasma tertinggi adalah kelompok usia 5-14 tahun untuk hemokonsentrasi (50%), <5 tahun untuk efusi pleura (66,7%), <5 tahun untuk asites (14,3%), dan <5 tahun untuk edema palpebra (57,1%).

Derajat penyakit DBD subjek penelitian

Subjek penelitian kategori anak paling banyak berada pada derajat 2 (46,8%). Berbeda dengan anak, mayoritas kategori dewasa adalah derajat 1 (62,7%).

PEMBAHASAN

Mayoritas lama demam adalah >4 hari baik kategori anak maupun dewasa (anak: 60 (75,9%); dewasa: 62 (82,7%)). Serupa dengan penelitian ABM Shahidul Alam menyatakan bahwa anak yang mengalami demam >5 hari lebih banyak (63%) dibanding < 5 hari (37%).¹⁴ Rerata demam yang terjadi pada dewasa relatif lebih lama dibandingkan anak yaitu pada anak adalah 5,92 hari dan dewasa adalah 6,61 hari demam. Serupa dengan penelitian Ole Wichmann dkk bahwa rerata demam dewasa (5,7 hari) lebih lamadibanding anak (5,3 hari).⁹ Pada penelitian ini, terdapat kecenderungan peningkatan lama demam seiring bertambahnya usia khususnya pada kategori anak dimana rerata tertinggi adalah kelompok usia >14-19 tahun dan terendah adalah usia 0-5 tahun.

Lama demam pada penelitian ini berdasarkan pengelompokan ≤ 4 hari dan >4 hari, secara statistik memiliki perbedaan tidak bermakna ($p = 0,304$). Namun jika dilihat dari segi rerata, terdapat perbedaan bermakna ($p = 0,017$). Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Ole Wichmann dkk menyatakan perbedaan tidak bermakna ($p = 0,09$) untuk lama demam antara anak dan dewasa.⁹ Keadaan demam diatur oleh sistem pengaturan suhu tubuh sebagaimana tubuh mempertahankan temperatur. Termostat akan diset ulang sebagai respon terhadap adanya pirogen endogen yaitu sitokin: interleukin (IL)1 β dan IL6, TNF α , dan interferon β dan γ .¹⁵

Pada anak, sistem imunitas masih berkembang dan belum sempurna orang dewasa hingga masa pubertas dimana hormon sex diperkirakan bertanggung jawab terhadap pematangan penuh dari sistem kekebalan anak. Pada bayi terdapat penurunan produksi IFN oleh limfosit serta penurunan respon makrofag untuk aktivasi IFN. Selain itu, ada pula

penurunan produksi Th1 sitokin oleh fagosit mononuklear.¹⁶ Sehingga kemampuan tubuh untuk merespon adanya virus dengan terjadinya demam belum optimal. Hal ini dapat menjadi faktor yang menyebabkan lama demam pada anak relatif lebih singkat dibandingkan dewasa dimana semakin muda usia, lama demam cenderung lebih singkat.

Perdarahan spontan pada anak (59,5%) lebih sering dibanding dewasa (33,3%). Secara statistik perbedaan tersebut bermakna ($p = 0,001$). Sesuai dengan penelitian Ole Wichmann dimana perdarahan terjadi pada 85% anak sedangkan pada dewasa sebanyak 35%.⁹ Peteki dan epistaksis merupakan manifestasi yang paling sering terjadi baik pada anak maupun pada dewasa. Serupa dengan penelitian Dhoori dan Celia dimana peteki terjadi pada 85% pasien anak.¹⁷ Epistaksis merupakan perdarahan spontan terbanyak kedua setelah peteki yang selanjutnya diikuti dengan ekimosis/ purpura pada anak dan melena pada dewasa. Perdarahan spontan yang lebih banyak terjadi pada anak dibanding dewasa adalah peteki (51,9%), epistaksis (16,5%), ekimosis (11,4%), dan hematemesis (6,3%). Sedangkan yang lebih banyak pada dewasa adalah melena (6,7%) dan perdarahan gusi (2,5%).

Terdapat perbedaan dengan penelitian Ole Wichmann dkk yang menyatakan bahwa peteki dan perdarahan gusi lebih banyak terjadi pada dewasa sedangkan epistaksis lebih banyak pada anak.⁹ Gangguan integritas pembuluh darah dan peningkatan permeabilitas mengakibatkan keluarnya darah berupa peteki, purpura, dan ekimosis.^{18,19} Permeabilitas vaskuler pada anak lebih besar dibanding dewasa.²⁰ Hal ini diperkirakan merupakan faktor yang menjelaskan mengapa perdarahan khususnya peteki, ekimosis, dan purpura lebih banyak terjadi pada anak dibandingkan dewasa.

Pada penelitian ini didapatkan pembesaran hepar lebih banyak terjadi pada anak (50,6%) dibanding dewasa (5,3%). Secara statistik perbedaan pembesaran hepar pada penelitian ini bermakna ($p \leq 0,001$). Serupa dengan penelitian Ole Wichmann dimana terdapat 43% anak mengalami pembesaran hepar sedangkan pada dewasa sebesar 28% yang secara statistik perbedaan tersebut bermakna ($p \leq 0,033$).⁹ Persentase perkelompok usia yang mengalami pembesaran hepar tertinggi adalah usia 5-10 tahun. Hepatosit secara langsung terlibat sebagai tempat infeksi yaitu replikasi virus dengue.²¹

Hal tersebut menyebabkan perlukaan pada hepar dan menstimulasi apoptosis.²² Sistem imunitas anak belum sempurna sehingga belum mampu mengeliminasi virus dalam tubuh seoptimal orang dewasa. Dengan demikian, semakin banyak virus yang melakukan replikasi dalam sel hepar, maka semakin banyak hepatosit yang mengalami kerusakan. Hal ini dapat

membantu menjelaskan mengapa pembesaran hepar cenderung lebih banyak terjadi pada anak dibandingkan dewasa.

Pada penelitian ini secara statistik bermakna ($p < 0,001$) didapatkan syok lebih sering terjadi pada anak (18%) dibandingkan dewasa (1,3%). Kelompok usia yang tersering mengalami syok adalah 0-5 tahun (33,3%). Penelitian ini serupa dengan penelitian Samantha bahwa syok sering terjadi pada bayi (40,0%) dan anak (35,0%).⁸ Hal ini menunjukkan semakin bertambahnya usia, kejadian syok semakin berkurang. Terdapat dua faktor yang mempengaruhi kejadian syok pada pasien, yaitu permeabilitas vaskuler dan faktor hemoestasis.^{20,23} Permeabilitas vaskuler yang lebih tinggi pada anak menyebabkan kebocoran plasma dan perembesan faktor koagulasi keluar dari pembuluh darah lebih tinggi. Hal ini menjelaskan mengapa kejadian syok lebih tinggi pada anak dibandingkan dewasa.

Pada penelitian ini didapatkan kebocoran plasma pada anak (88,0%) lebih sering dibanding dewasa (39,5%). Perbedaan ini bermakna secara statistik ($p < 0,001$). Sesuai dengan penelitian Samantha dimana kejadian kebocoran plasma pada dewasa (15%) lebih jarang dibandingkan dengan bayi (40%) dan anak (30%).

Permeabilitas pembuluh darah akan berkurang seiring bertambahnya usia. Sehingga kejadian kebocoran plasma pada dewasa lebih jarang terjadi dibandingkan pada anak.⁸ Permeabilitas mikrovaskuler pada saat masa kanak-kanak diperkirakan merupakan hasil dari kepadatan dan permukaan dari mikrovaskuler yang tumbuh lebih besar daripada dewasa. Hal ini membantu menjelaskan mengapa anak lebih cenderung untuk berkembang menjadi DSS dibanding dewasa.²⁰

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan bermakna antara derajat penyakit DBD pada anak dan dewasa ($p=0,004$). Mayoritas pasien anak adalah derajat 2 (46,8%) sedangkan dewasa adalah derajat 1 (62,7%). Sesuai dengan penelitian Dhoori, pada anak paling banyak terjadi derajat 2 (92%).¹⁷ Namun berbeda dengan penelitian Ole Wichmann yang menyatakan bahwa pada anak terbanyak mengalami DBD derajat 1 (31%) sedangkan dewasa mengalami derajat 2 (48%).⁹

Permeabilitas vaskuler pada anak lebih tinggi dibandingkan dewasa. Hal ini menyebabkan anak lebih berisiko mengalami infeksi dengue berat dibandingkan dewasa.²⁰ Dari berbagai profil klinis yang ada, didapatkan bahwa lama demam cenderung lebih singkat akibat sistem imun yang belum sempurna, perdarahan spontan lebih sering terjadi pada anak, pembesaran hepar, kebocoran plasma, dan kejadian syok yang lebih banyak pada anak

dibandingkan dewasa. Hal ini menjelaskan mengapa pada anak cenderung lebih banyak mengalami derajat penyakit DBD yang lebih tinggi dibanding dewasa.

KESIMPULAN DAN SARAN

Terdapat perbedaan bermakna ($p > 0,05$) profil klinis rerata lama demam, manifestasi perdarahan spontan (khususnya peteki dan ekimosis/ purpura), pembesaran hepar, syok, kebocoran plasma (khususnya hemokonsentrasi, efusi pleura, dan edema palpebra), dan derajat penyakit DBD.

Pemeriksaan fisik dan pencatatan dalam rekam medis yang lengkap merupakan hal yang penting untuk mendukung penelitian lebih baik lagi dan perlu dilakukan penelitian lanjutan menggunakan sampel dengan populasi yang lebih luas dan beragam dengan informasi lebih lengkap.

DAFTAR PUSTAKA

1. *World Health Organization* (WHO). Dengue and severe dengue [internet]. 2014 [updated 2014 Mar; cited 2014 Nov 2]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
2. Sukohar A. Demam Berdarah Dengue (DBD). *Medula Unila*. 2014; 2(2):1-15
3. *World Health Organization* (WHO). Comprehensive guidelines for prevention and control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. India: Regional Office for South-East Asia. 2011
4. Pusat Data dan Surveilans Epidemiologi Kementerian Kesehatan RI. Buletin Jendela Epidemiologi Topik Utama Demam Berdarah Dengue. Jakarta: Buletin Jendela Epidemiologi. 2010; 2:1-4
5. Supriyantoro, Primadi O, Sitohang V, Budijanto D, Hardhana B, Soenardi TA, dkk. Profil Kesehatan Indonesia tahun 2014. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014
6. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. Profil esehatan Provinsi Jawa Tengah tahun 2012 [internet]. 2012 [updated 2012; cited 2014 Sept]. Available from: http://www.dinkesjatengprov.go.id/dokumen/2013/SDK/Mibangkes/profil2012/BAB_I-VI_2012_fix.pdf
7. Namongsa V, Sirivichayakul C, Songsithichok S, Chanthavanich P, Chocejindachai W, Sitcharungsi R, dkk. Differences in Clinical Features Between Children and Adults with Dengue Hemorrhagic Fever/ Dengue Shock Syndrome. Thailand: *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2013; 44(5):772-9
8. Hammond SN, Balmaseda A, Perez L, Tellez Y, Saborio SI, Mercado JC, dkk. Differences in Dengue Severity in Infants, Children, and Adult in A 3-Year Hospital-Based Study in Nicaragua. Nicaragua: *Am J Trop Med Hyg*. 2005; 73(6): 1063-1070pp.1063-1070

9. Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, Chotivanich K, Sukthana Y, Pukrittayakame S. Risk factor and clinical features associated with Severe Dengue Infection in adult and children during the 2011 epidemic in Chonburi, Thailand. Thailand: Trop med Int Health. 2004
10. Bhaskar ME, Moorthy S, Kumar S. Dengue Haemorrhagic fever among adults – An Observational study in Chennai, south India. India: Indian J Med Res. 2010; 132(6):738-740
11. Candra, Aryu. Demam Berdarah Dengue: Epidemiologi, Patogenesis, dan factor Risiko Penularan. Semarang: FK UNDIP. 2010
12. Hasibuan, WS. Chapter II [online]. 2010 [cited 2015 Feb 7]; Available from: <http://repository.usu.ac.id/bitstream/123456789/20820/4/Chapter%20II.pdf>
13. Silitonga, ML. Chapter I [Online]. 2011 [cited 2015 Feb 7]; Available from: <http://repository.usu.ac.id/bitstream/123456789/20820/4/Chapter%20II.pdf>
14. Dhooria GS, Bhat D, Bains HS. Clinical profile and outcome in children of Dengue Hemorrhagic Fever in North India. Iran J Pediatr. 2008; 18(3):222-228
15. Sahidulalam ABM, Sadat SA, Swapan Z, Ahmed AU, Karim MDN, Paul HK, dkk. Clinical profile of dengue fever in children. Bangladesh J Child Health. 2009; 33(2):55-58
16. Halstead, Scott B. Dengue. Amerika: Imperial College Press. 2008
17. Setiati, Tatty Ermin, Soemantri. Manifestasi klinis kegawatan anak. Semarang: Pelita Insani. 2010
18. Setiati, Tatty Ermin, Soemantri. Demam Berdarah Dengue pada anak: patofisiologi, resusitasi mikrovaskuler dan terapi komponen darah. Semarang : Pelita Insani. 2009
19. Suharti, C. Sudoyo, Aru W. Setiyohadi, Bambang. Alwi, Idrus. Simadibrata K, Marcellus. Setiati, Siti. Dasar-dasar Hemostasis dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi IV*. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI. 2007
20. Fleisher, GR, Ludwig S, dkk. Textbook of Pediatric Emergency Medicine. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health. 2010
21. Immunopaedia. Paediatrics and Adult Immune System [internet]. 2008 [cited 2015 Juli 2]. Available from: http://immunopaedia.org.za/fileadmin/docs/2008-09-05-00_Paediatrics%20and%20adult%20immune%20system.pdf
22. Smith DR dan Khakpoor A. Involvement of the liver in dengue infections. Thailand: Dengue Bulletin. 2009;33:75-86
23. Mourao MPMG dkk. Dengue Hemorrhagic Fever and Acute Hepatitis. Brazil J Infect Dis Salvador. 2004;8(6):461-464