

Korelasi Hematokrit dengan SGOT dan SGPT pada Pasien Demam Berdarah Dengue Dewasa di Rumah Sakit Salak Kota Bogor Tahun 2022

Ariana Aida Istiqa Ayomi
Ajeng Annamayra
Mutiar Nabilla Jusuf

Universitas Pasundan
Universitas Pasundan
Universitas Pasundan

Demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit infeksi yang umumnya terjadi di negara daerah tropis dan subtropis disebabkan oleh vector nyamuk betina yang menularkan virus melalui *Aedes aegypti* ataupun *Aedes albopictus*. Penelitian ini didasari data yang diperoleh melalui Dinas Kesehatan Jawa Barat angka kejadian DBD mengalami peningkatan terutama pada dewasa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan menganalisis korelasi antara kadar Hematokrit dengan SGOT dan SGPT pada pasien DBD dewasa di Rumah Sakit Salak Kota Bogor Tahun 2022. Penelitian ini menggunakan jenis penelitian kuantitatif dan desain cross - sectional serta pendekatan secara retrospektif. Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder dari rekam medis pasien DBD usia dewasa di Rumah Sakit Salak Kota Bogor Tahun 2022. Jumlah sampel minimal yang dibutuhkan adalah 106 sampel. Rerata usia sampel secara keseluruhan adalah $30,99 \pm 11,949$ tahun dengan kelompok usia terbanyak adalah 18 - 45 tahun, yakni sebanyak 84%. Dengan gambaran kadar SGOT dan SGPT, meningkat sebanyak 77,3% pada parameter pemeriksaan SGOT dan kadar SGPT yang meningkat sebanyak 63,2%. Tidak terdapat korelasi yang signifikan antara Hematokrit dengan SGOT pada DBD dewasa ($r = 0,078$, $p = 0,426$) dan Hematokrit dengan SGPT pada DBD dewasa ($r = 0,100$, $p = 0,307$).

PENDAHULUAN

Demam berdarah dengue (DBD) disebabkan oleh vektor nyamuk betina yang menularkan virus melalui *Aedes aegypti* ataupun *Aedes albopictus*.¹ Penyakit ini merupakan penyakit infeksi yang umumnya terjadi di negara daerah tropis dan subtropis Termasuk dalam famili *Flaviviridae* dan terdiri dari 4 serotipe, yaitu DENV - 1, DENV - 2, DENV - 3, DENV - 4, secara genetik serupa namun secara antigen berbeda.²

Menurut Pedoman WHO mengenai DBD manifestasi klinis DBD dapat ditegakkan jika memenuhi kriteria demam tinggi yaitu $39,0^{\circ}\text{C}$ dalam onset 2 -7 hari, fenomena hemoragik, hepatomegali dan gangguan pembuluh darah. Pemeriksaan laboratorium memeperlihatkan perubahan pada beberapa parameter berupa leukositosis, trombositopenia, hemokonsentrasi dan peningkatan biokimia serum.¹

Penyakit DBD melibatkan beberapa organ diantaranya hati atau liver. Organ hati berperan penting dalam hematopoiesis dan sintesis protein koagulasi.¹ Pada infeksi dengue yang terjadi dapat ditemukan komplikasi hati pada 60% - 90% pasien yang terinfeksi termasuk adanya hepatomegali, penyakit kuning, peningkatan *aspartat aminotransferase* (AST), peningkatan *alanine aminotransferase* (ALT), dan gagal hati akut (ALF).³

Keterlibatan hati dapat dievaluasi dengan empat nilai: tingkat normal aminotransferase, peningkatan aminotransferase dengan peningkatan kadar setidaknya satu enzim, peningkatan aminotransferase dengan kadar setidaknya salah satu enzim meningkat menjadi lebih dari tiga kali nilai referensi, dan akut hepatitis dengan tingkat aminotransferase yang meningkat 10 kali nilai normalnya. Keterlibatan hati termasuk tingkat keparahan yang dapat terjadi dalam DBD dan dalam pemeriksaan laboratorium diantaranya terdapat hasil variatif hematokrit sebagai hasil kebocoran plasma.^{4,5}

Menurut Pedoman WHO mengenai DBD, kebocoran plasma adalah salah satu tanda penting dan dapat didefinisikan sebagai akumulasi cairan tubuh ekstravaskular abnormal yang didiagnosis secara klinis. Adapun tanda penting yang diperhatikan pada kejadian DBD salah satunya yaitu hemokonsentrasi (kenaikan hematokrit (HCT) 20% dari tingkat dasar pasien atau penurunan HCT 20% dari tingkat dasar setelah rehidrasi).¹ Penurunan volume plasma pada pasien DBD dapat disebabkan oleh menurunnya integritas pembuluh darah yang menyebabkan plasma keluar dari pembuluh darah. Jika plasma terus keluar dari pembuluh darah akan menyebabkan peningkatan kadar hematokrit.⁶

Berdasarkan kriteria diagnosis WHO mengenai DBD, trombosit juga terlibat dan perubahan kadarnya menjadi rendah atau trombositopenia yang terjadi akibat penurunan trombosit yang produksinya berasal dari sumsum tulang belakang dan meningkatnya destruksi atau penggunaan trombosit di perifer.¹ Pada kasus DBD di permukaan trombositnya ditemukan kompleks imun yang dianggap menyebabkan agreggasi trombosit yang akan dihancurkan oleh sistem retikuloendotelial, ketika jumlah trombosit $< 100.000/\text{mm}^3$ terdapat gangguan pada hemostasis sehingga menurunnya integritas vaskular dan terjadi kerusakan pada pembuluh darah.⁶

Indonesia termasuk dalam kategori A wilayah SEA (*South - East Asia*) dalam 3- 5 tahun terakhir (Bangladesh, India, Indonesia, Maladewa, Myanmar, Sri Lanka, Thailand dan Timor-Leste) sebagai negara dengan kasus yang meningkat setiap tahunnya.¹ Berdasarkan data yang diperoleh melalui Dinas Kesehatan Jawa Barat, jumlah keseluruhan kasus demam berdarah dengue tahun 2020, jumlah kasus demam berdarah dengue sebanyak 22,613 dengan jumlah kematian sebanyak 168 kasus. Sementara itu pada tahun 2021 sebanyak 21,857 dengan jumlah kematian 203 kasus.⁷ Dikutip dari Kementerian Kesehatan mengenai situasi DBD di Indonesia bulan Januari hingga Maret 2022 secara kumulatif terdata 22,331 kasus dan 229 kematian dengan CFR 1,1% dibandingkan tahun 2021 yaitu sebanyak 72,396 kasus dengan 694 kematian dan CFR 0,9%. Melalui data tersebut didapatkan kasus terbanyak terjadi pada kelompok usia 15 - 44 tahun.⁷

Di Indonesia, penelitian sebelumnya terkait masing - masing parameter yaitu hematokrit dan enzim aminotransferase pada pasien DBD masih sedikit. Penelitian terkait kebocoran plasma dengan enzim aminotransferase atau SGOT dan SGPT korelasi keduanya belum ada, terutama pada daerah endemis Jawa Barat.

Dikutip dari Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Barat Kabupaten/Kota Bogor adalah salah satu daerah endemis di Jawa Barat dengan kasus DBD tertinggi ke - 3 setelah Kota Bandung dan Depok. Kasus yang terdata dalam Dinas Kesehatan Kota Bogor tahun 2019 periode Januari - Maret yaitu 409 kasus dan 10 orang meninggal.⁷

Berdasarkan latar belakang masalah yang ditemukan, peneliti melakukan penelitian untuk mengeksplorasi dan mengetahui studi mengenai perubahan kadar hematokrit dengan korelasinya terhadap SGOT dan SGPT pada Pasien DBD dewasa di Rumah Sakit Salak Kota Bogor.

METODE PENELITIAN

Desain pada penelitian ini adalah *cross-sectional* untuk mengetahui korelasi hematokrit dengan kadar SGOT dan SGPT pada pasien DBD usia dewasa di Rumah Sakit Salak Kota Bogor Tahun 2022. Metode tersebut didukung dengan pendekatan secara *retrospektif* untuk menganalisis data

sekunder rekam medis pada pasien DBD dewasa di Rumah Sakit Salak Kota Bogor pada Januari - Desember tahun 2022. Jenis analisis data yang dilakukan dalam penelitian ini adalah analisis (deskriptif) univariat dan bivariat yang akan disajikan dalam bentuk tabel dan gambar. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien dewasa yang terdiagnosa DBD di Rumah Sakit Salak Kota Bogor Tahun 2022. Jumlah besaran sampel minimal dalam penelitian ini dihitung menggunakan uji hipotesis 2. Diperoleh hasil jumlah sampel yang dibutuhkan minimal 106. Pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *non-probability sampling* yaitu *purposive sampling* merupakan pengambilan sampel dengan pertimbangan tertentu diantaranya yang termasuk dalam kriteria inklusi.³⁶ Penelitian ini akan dilakukan di Rumah Sakit Salak Kota Bogor. Penelitian akan dilaksanakan pada bulan Februari - Maret tahun 2023.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelitian

Berdasarkan data yang diperoleh, selanjutnya peneliti melakukan analisis (deskriptif) univariat dan bivariat dengan uji korelasi. Hasil analisis tersebut berupa gambaran karakteristik data penelitian dan perhitungan uji korelasi pada populasi sampel penelitian untuk mengetahui kadar hematokrit dengan SGOT dan SGPT pada pasien demam berdarah dengue dewasa di Rumah Sakit Salak Kota Bogor Tahun 2022. Dari populasi tersebut, jumlah data rekam medis yang diperoleh sesuai kriteria inklusi sejumlah 106 orang.

Karakteristik	Jumlah (n)	Persentase (%)
Usia (tahun)		
18-45	89	84%
46-59	17	16
Jenis Kelamin		
Wanita	51	48,1%
Pria	55	51,9%

Table 1. Distribusi frekuensi sampel

Berdasarkan pembagian usia menurut Kemkes, usia dewasa terbagi atas usia dewasa dan usia pertengahan yaitu 18 - 45 tahun dan 46-59 tahun. Dari tabel di atas dapat dilihat rerata usia sampel secara keseluruhan adalah $30,99 \pm 11,949$ tahun dengan kelompok usia terbanyak adalah 18 - 45 tahun, yakni sebanyak 84% dan usia 46 - 59 tahun sebanyak 16%. Usia terendah sampel adalah 18 tahun dan yang tertinggi 59 tahun. Tabel diatas merupakan gambaran distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin pada sampel paling banyak yaitu pria dengan persentase 51,9%. Distribusi sampel wanita dengan persentase 48,1%.

Sampel	Meningkat	Normal	Menurun
Hematokrit	20 (19%)	68 (64%)	18 (17%)
SGOT	82 (77,3%)	-	24 (22,7%)
SGPT	67 (63,2%)	-	39 (36,8%)

Table 2. Distribusi sampel berdasarkan kadar hematokrit, SGOT, dan SGPT

Distribusi sampel berdasarkan kadar hematokrit pada variasi meningkat dengan jumlah 20 sampel (19%), normal sejumlah 68 sampel (64%), dan menurun sejumlah 18 sampel (17%) dengan total keseluruhan 106 sampel. Jika diuraikan berdasarkan jenis kelamin kadar hematokrit yang mengalami peningkatan pada wanita sejumlah 13 sampel (25%) lebih banyak daripada pria sejumlah 7 sampel (12,7%) dan yang mengalami penurunan pada pria lebih banyak sejumlah 11 sampel (20%) daripada wanita sejumlah 7 sampel (14%). Gambaran distribusi selanjutnya yaitu kadar SGOT dan SGPT, seperti pada tabel di bawah meningkat sebanyak 77,3% dan menurun

sebanyak 22,7% pada parameter pemeriksaan SGOT. Distribusi di bawah menggambarkan hasil kadar SGPT yang meningkat sebanyak 63,2% dan menurun sebanyak 36,8%.

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		umur	Hematokrit	SGOT	SGPT
N		106	106	106	106
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	30.99	41.94	98.03	79.34
	Std. Deviation	11.949	5.072	93.791	86.888
Most Extreme Differences	Absolute	.174	.083	.199	.209
	Positive	.174	.055	.199	.208
	Negative	-.148	-.083	-.182	-.209
Test Statistic		.174	.083	.199	.209
Asymp. Sig. (2-tailed)		.000 ^c	.073 ^c	.000 ^c	.000 ^c

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. Lilliefors Significance Correction.

Figure 1. Uji statistik normalitas Kolmogorov - Smirnov

Data dalam penelitian ini dianalisis dengan metode statistik uji normalitas Kolmogorov - Smirnov menggunakan aplikasi SPSS 25. Beberapa parameter yang diuji hasil distribusinya adalah normal yakni SGOT dan SGPT dengan nilai p = 0,200 dan hematokrit nilai p = 0,073. Hasil uji data penelitian yang didapat dari salah satu parameter penilaian normal q-q plot, scatternya membentuk pola garis lurus pada garis.

		hematokrit	sgot	sgpt
hematokrit	Pearson Correlation	1	.078	.100
	Sig. (2-tailed)		.426	.307
	N	106	106	106
sgot	Pearson Correlation	.078	1	.857**
	Sig. (2-tailed)	.426		.000
	N	106	106	106
sgpt	Pearson Correlation	.100	.857**	1
	Sig. (2-tailed)	.307	.000	

	N	106	106	106
--	---	-----	-----	-----

Table 3. koefisien korelasi Pearson **. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

TABLE A-6		Critical Values of the Pearson Correlation Coefficient r	
n	$\alpha = .05$	$\alpha = .01$	
4	.950	.999	
5	.878	.959	
6	.811	.917	
7	.754	.875	
8	.707	.834	
9	.666	.798	
10	.632	.765	
11	.602	.735	
12	.576	.708	
13	.553	.684	
14	.532	.661	
15	.514	.641	
16	.497	.623	
17	.482	.606	
18	.468	.590	
19	.456	.575	
20	.444	.561	
25	.396	.505	
30	.361	.463	
35	.335	.430	
40	.312	.402	
45	.294	.378	
50	.279	.361	
60	.254	.330	
70	.236	.305	
80	.220	.286	
90	.207	.269	
100	.196	.256	

NOTE: To test $H_0: \rho = 0$ against $H_1: \rho \neq 0$, reject H_0 if the absolute value of r is greater than the critical value in the table.

Figure 2. R Tabel

Data penelitian menunjukkan hasil dari perhitungan koefisien korelasi Pearson dengan menggunakan aplikasi SPSS 25 dengan interpretasi yang sudah ditentukan, yaitu koefisien korelasi r hitung $>$ r tabel, maka terdapat korelasi sedangkan koefisien korelasi r hitung $<$ r tabel maka tidak terdapat korelasi. Hasil analisis uji koefisien korelasi adalah sebagai berikut:

1. Hasil analisis uji menunjukkan bahwa r hitung = 0,078 $<$ r tabel 0,196 pada korelasi Hematorkit dengan SGOT. Hasil analisis ini menunjukkan koefisien korelasi r = 0,078 termasuk dalam kategori mempunyai korelasi yang sangat lemah.
2. Hasil analisis uji menunjukkan bahwa r hitung = 0,100 $<$ r tabel 0,196 pada korelasi Hematokrit dengan SGPT. Hasil analisis ini menunjukkan koefisien korelasi r = 0,100 termasuk dalam kategori mempunyai hubungan sangat lemah.
3. Hasil uji pada kedua variabel dalam arah korelasinya positif. Hasil analisis menggambarkan variabel dependen dan independen mengalami peningkatan.

Pembahasan

Pada penelitian ini distribusi berdasarkan kelompok usia, sampel penelitian didominasi oleh pasien dewasa dengan rerata usia adalah 30,99 (\pm 11,949) tahun dan kelompok usia 18 - 45 tahun yang merupakan mayoritas data penelitian. Pada sampel penelitian Leera Kittigul dkk menunjukkan frekuensi pasien DBD lebih tinggi pada kelompok usia 15 tahun atau lebih, yang menunjukkan bahwa penelitian angka kejadian DBD juga banyak pada dewasa.²⁹ Adapun penelitian lainnya oleh Kafrawi dkk yang mendukung karakteristik penelitian dengan rentang usia 18 - 40 tahun sebagai mayoritas interval usia yang mengalami DBD.³⁷ Sebagai dasar dari dilakukannya penelitian ini, menurut Reiner dan Kafrawi dkk bahwa usia adalah salah satu faktor yang mempengaruhi kepekaan infeksi virus dengue yang tinggi aktivitas dan mobilitas berpengaruh terhadap angka kejadian DBD.³⁷

Berdasarkan data kategori jenis kelamin dan didapatkan kategori jenis kelamin pria lebih banyak daripada wanita sebanyak 51,9% (n = 55). Hal ini didukung pernyataan dalam penelitian Anwar E. Ahmed dkk ditemukan bahwa kemungkinan angka kejadian demam berdarah dengue lebih tinggi pada pria. Temuan serupa telah dilaporkan dalam literatur bahwa infeksi dengue sering terjadi pada pria.³³ Penemuan hasil perbedaan proporsi jenis kelamin serupa dengan penelitian yang telah dilakukan yaitu proporsi kejadian demam berdarah dengue di Rumah Sakit Salak Kota Bogor tahun 2022 yaitu lebih banyak pada pria.

Berdasarkan tabel distribusi penulis menguraikan hasil pemeriksaan hematokrit mengalami peningkatan pada wanita sejumlah 13 sampel (25%). Hasil penelitian ini didukung dengan pernyataan salah satu studi dari Rocha & Tauil yang dilakukan di Manaus, AM. ada dominasi wanita yang mengalami peningkatan hematokrit namun tidak ada perbedaan signifikan dalam proporsi jenis kelamin.³⁸

Hasil penelitian yang membedakan proporsi pria lebih banyak daripada wanita diketahui memiliki faktor risiko lingkungan yaitu paparan di siang hari dan pekerjaan. Jenis kelamin pria memiliki lebih banyak aktivitas pada siang hari dan membawa paparan vektor nyamuk ketika berada di luar ruangan dan ditularkan lebih mudah.

Berdasarkan hasil penelitian ditemukan yaitu kelompok kadar hematokrit yang normal sebanyak 64% (n = 68) pada pemeriksaan hari ke 3 - 5. Hal ini selaras dengan penelitian Vebriani dkk didapatkan kelompok karakteristik hematokrit normal paling banyak yaitu 45,6% - 47,8% (n = 43) pada pemeriksaan hari ke 4 dan 5 hal ini dapat disebabkan belum terjadinya peningkatan permeabilitas kapiler sehingga kebocoran plasma dengan hemokonsentrasi belum ditemukan.^{28,39} Adapun pemeriksaan laboratorium dasar tersebut dengan tujuan memprediksi secara klinis melalui *warning sign* pada pasien rawat inap dari sudut pandang terapi dan administratif.⁴⁰ Pada penelitian Nasim A. Khan dkk menjelaskan bahwa pada 10 pasien yang diajukan sebagai sampel penelitian tidak dapat diklasifikasikan menurut WHO karena tidak

dihitung parameter serial hematokritnya.^{1,41}

Pada sampel penelitian terdapat peningkatan pada enzim aminotransferase SGOT dan SGPT pada proporsi kedua jenis kelamin, yaitu sebanyak 77,3% (n = 82) pada SGOT dan sebanyak 63,2% (n = 67) pada SGPT dengan rerata SGOT 98,03 ($\pm 93,791$) U/I dan SGPT 79,34 ($\pm 11,949$) U/I. Adapun hal ini disebutkan dalam penelitian WiwanitkitV kadar SGOT lebih tinggi dari pada SGPT pada demam berdarah dengue karena terjadi kerusakan miosit dan lesi parenkim yang pada proses inflamasinya akan melepaskan enzim SGOT ini ke dalam darah.^{41,42} Penelitian lain yang mendukung yaitu Parkash O dkk bahwa peningkatan enzim aminotransferase umumnya terjadi pada kasus dengue akut dengan persentase > 50%.⁴¹ Kerusakan pada sel hepatosit dapat dengan luas terjadi pada serotipe DENV yang tinggi viral loadnya dan menyebabkan perfusi hati yang buruk, jika hal tersebut terjadi dapat mengarah pada gagal hati akut (ALF) yang menginduksi kerusakan mikrosirkulasi di hati kemudian dapat menyebabkan *shock*.³ Gambaran ini juga menunjukkan jika terdapat manifestasi klinis yang tidak biasa (selain manifestasi klinis berdasarkan pedoman WHO 2011) dan komplikasi.^{5,31,40}

Berdasarkan distribusi tersebut, pasien usia dewasa yang selama 2 - 7 hari berada di rawat inap selalu dipantau hasil enzim aminotransferasenya hal ini dapat menjadi acuan karena mekanisme inflamasi kadar SGOT dan SGPT dapat meningkat secara signifikan dan mengarah kepada komplikasi klinis. Dalam mengenali pasien demam berdarah dengue di negara dengan kasus endemik dengue, yang merujuk pada *screening* hepatitis virus akut dan dapat memuncak selama periode pemulihan yaitu hari ke tujuh sampai sepuluh.^{1,4,12}

Peningkatan aminotransferase ini terjadi pada fase akut sehingga kadar aminotransferase ini dapat menurun saat melewati fase akutnya dan infeksi hati pulih.⁴³ Oleh karena itu, pada penelitian yang dilakukan Parkash O dkk bertujuan untuk menilai frekuensi hepatitis pada infeksi dengue dengan membandingkan mortalitas dan komplikasi antara pasien hepatitis ringan hingga berat pada infeksi dengue didapatkan sebanyak 86% SGPT meningkat dan 95% SGOT meningkat.³⁷

Berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan, kadar hematokrit dengan enzim aminotransferase SGOT dan SGPT tidak memiliki korelasi signifikan kuat antara keduanya. Hal yang mendasari hasil tersebut adalah patofisiologi yang tidak berhubungan pada infeksi dengue walaupun demikian mekanisme yang menyebabkan kebocoran plasma pada saat terjadi disfungsi sel endotel dan apoptosis sel hepatosit didasari proses inflamasi. Berdasarkan hal tersebut secara patogenesis dapat dilihat melalui mediator atau arah inflamasinya.

Berdasarkan hasil penelitian yang ditemukan bahwa korelasi pada kedua variabel sangat lemah yaitu pada hematokrit dengan SGOT menunjukkan nilai r 0,078 dan hematokrit dengan SGPT 0,100. Arah korelasi keduanya juga menunjukkan korelasi positif dimana variabel dependen dan independen keduanya menunjukkan peningkatan. Kemaknaan korelasi yang diperoleh dari data penelitian yang sudah diuji secara statistik yaitu hematokrit dengan SGOT p = 0,426 dan hematokrit dengan SGPT p = 0,307 adalah korelasi tidak bermakna.

KESIMPULAN DAN SARAN

Pada pasien dewasa DBD di Rumah Sakit Salak Kota Bogor sebanyak 19% (n = 20) mengalami peningkatan Hematokrit, sebanyak 77,3% (n = 82) SGOT dan 63,2% (n = 67) pada SGPT. Pada penelitian ini peningkatan kadar Hematokrit paling banyak terdapat pada kelompok usia 45 - 59 tahun dengan jenis kelamin wanita sebanyak 25% (n = 13). Pada peningkatan kadar enzim aminotransferase SGOT paling banyak terdapat pada kelompok usia 18 - 45 tahun dengan jenis kelamin wanita dan SGPT pada kelompok usia 18 - 45 tahun dengan jenis kelamin pria. Tidak terdapat korelasi bermakna antara Hematokrit dengan SGOT pada DBD dewasa (r = 0,078, p = 0,426). Tidak terdapat korelasi bermakna antara Hematokrit dengan SGPT pada DBD dewasa (r = 0,100, p = 0,307).



Sebaiknya dilakukan penelitian lanjutan dengan sampel yang lebih banyak dan variabel penelitian yang variatif berdasarkan pemeriksaan pada DBD dengan derajat keparahan berbeda dan dalam kurun waktu tertentu.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever [Internet]. WHO Regional Publication SEARO. 2011. 159-168 p. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Comprehensive+Guidelines+for+Prevention+and+Control+of+Dengue+and+Dengue+Haemorrhagic+Fever#1>
2. Duong V, Lambrechts L, Paul RE, Ly S, Lay RS, Long KC, et al. Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Nov 24;112(47):14688-93.
3. Leowattana W, Leowattana T. Dengue hemorrhagic fever and the liver. *World J Hepatol*. 2021;13(12):1968-76.
4. Lee LK, Gan VC, Lee VJ, Tan AS, Leo YS, Lye DC. Clinical relevance and discriminatory value of elevated liver aminotransferase levels for dengue severity. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012 Jun;6(6).
5. José De Souza L, Ribeiro Nogueira RM, Soares LC, Soares CEC, Fernandes Ribas B, Alves FP, et al. The Impact of Dengue on Liver Function as Evaluated by Aminotransferase Levels [Internet]. Vol. 11, *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2007. Available from: www.bjid.com.br
6. Rahmasari FV, Wijayanti D, Khaerani N. The correlation between blood parameters as early detection on dengue hemorrhagic fever (DHF) and dengue shock syndrome (DSS) in children. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2020;19(2):273-7.
7. Kemenkes. Data DBD Indonesia. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2021;30.
8. Samanta J. Dengue and its effects on liver. *World J Clin Cases*. 2015;3(2):125.
9. Aguiar M, Anam V, Blyuss KB, Estadilla CDS, Guerrero B V., Knopoff D, et al. Mathematical models for dengue fever epidemiology: A 10-year systematic review. Vol. 40, *Physics of Life Reviews*. Elsevier B.V.; 2022. p. 65-92.
10. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013 Apr 25;496(7446):504-7.
11. Soegijanto S, Susilowati H, Mulyanto KC, Hendrianto E, Yamanaka A. THE CHANGING CLINICAL PERFORMANCE OF DENGUE VIRUS INFECTION IN THE YEAR 2009. Vol. 3.
12. Harapan H, Michie A, Mudatsir M, Sasmono RT, Imrie A. Epidemiology of dengue hemorrhagic fever in Indonesia: Analysis of five decades data from the National Disease Surveillance. *BMC Res Notes*. 2019 Jun 20;12(1).
13. Rathakrishnan A, Klekamp B, Wang SM, Komarasamy TV, Natkunam SK, Sathar J, et al. Clinical and immunological markers of dengue progression in a study cohort from a hyperendemic area in Malaysia. *PLoS One*. 2014 Mar 19;9(3).
14. Ferreira RAX, de Oliveira SA, Gandini M, Ferreira L da C, Correa G, Abiraude FM, et al. Circulating cytokines and chemokines associated with plasma leakage and hepatic dysfunction in Brazilian children with dengue fever. *Acta Trop*. 2015 Sep 1;149:138-47.
15. Chan M, Johansson MA. The Incubation Periods of Dengue Viruses. *PLoS One*. 2012;7(11):1-7.



16. Beltrán D, López-Vergès S. NK cells during dengue disease and their recognition of dengue virus-infected cells. Vol. 5, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2014.
17. Petitdemange C, Wauquier N, Rey J, Hervier B, Leroy E, Vieillard V. Control of acute dengue virus infection by natural killer cells. Vol. 5, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2014.
18. Guzman MG, Alvarez M, Halstead SB. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: An historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. Vol. 158, *Archives of Virology*. 2013. p. 1445-59.
19. Pang X, Zhang R, Cheng G. Progress towards understanding the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. Vol. 32, *Virologica Sinica*. Science Press; 2017. p. 16-22.
20. Shireen M, Arshad R, Nawaz A, Amir W, Javaid T, Arshad N. Dengue Score: Predictor of Plasma Leakage. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2022 Jan 16;16(1):35-6.
21. Seneviratne SL, Malavige GN, de Silva HJ. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. Vol. 100, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2006. p. 608-14.
22. Juliansen A, Pelita Harapan Fakultas Kedokteran U, Lydia Budiputri C, Patricia Muljono Universitas Pelita Harapan Fakultas Kedokteran Rivaldo Steven Heriyanto Universitas Pelita Harapan Fakultas Kedokteran Shally Chandra M, Sterling Octavius G. Clinical Characteristics and Laboratory Parameters in Differentiating Pediatric Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever. 2022; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1119684/v1>
23. Muller DA, Depelsenaire ACI, Young PR. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. *Journal of Infectious Diseases*. 2017;215:S89-95.
24. Bhargavi DrVD, Brahmaiah DrP. An Observational Study on Clinical and Liver Profile in Dengue Cases at a Tertiary Care Hospital in South India. *East African Scholars Journal of Medical Sciences*. 2022 Jan 29;5(1):23-8.
25. Azin FRFG, Gonçalves RP, Pitombeira MH da S, Lima DM, Branco IC. Dengue: Profile of hematological and biochemical dynamics. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(1):36-41.
26. Tirtadevi SN, Riyanti R, Wisudanti DD. Correlation of Platelet Count and Hematocrit Levels to the Severity of Dengue Hemorrhagic Fever Patients at RSD dr. Soebandi Jember. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences* 2021 [Internet]. 2021;7(3):156-61. Available from: <http://jurnal.unej.ac.id/index.php/JAMS>
27. PEDOMAN INTERPRETASI DATA KLINIK.
28. Rahmayanti S, Joni T P, Tasya, Satriadi R, Ysrafil. Hubungan Hematokrit, Trombosit Dan Rasio Trombosit Limfosit Dengan Lama Rawat Pada Pasien Dbd Anak. *Jvk*. 2021;7(11). Rahmayanti S, Joni T P, Tasya, Satriadi R, Ysrafil. Hubungan Hematokrit, Trombosit Dan Rasio Trombosit Limfosit Dengan Lama Rawat Pada Pasien Dbd Anak. *Jvk*. 2021;7(1):27.):27.
29. Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Siripanichgon K. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. *Journal of Clinical Virology*. 2007;39(2):76-81.
30. Murphy WG. The sex difference in haemoglobin levels in adults - Mechanisms, causes, and consequences. *Blood Rev*. 2014;28(2):41-7.

31. José De Souza L, Alves JG, Maria R, Nogueira R, Neto CG, Assed Bastos D, et al. Aminotransferase Changes and Acute Hepatitis in Patients With Dengue Fever: Analysis of 1,585 Cases [Internet]. 2004. Available from: www.bjid.com.br
32. Wang XJ, Wei HX, Jiang SC, He C, Xu XJ, Peng HJ. Evaluation of aminotransferase abnormality in dengue patients: A meta analysis. Vol. 156, *Acta Tropica*. Elsevier B.V.; 2016. p. 130-6.
33. Ahmed AE, Dahman B, Altamimi A, McClish DK, AL-Jahdali H. The aspartate aminotransferase/platelet count ratio index as a marker of dengue virus infection: Course of illness. *J Infect Public Health*. 2020 Jul 1;13(7):980-4.
34. Fernando S, Wijewickrama A, Gomes L, Punchihewa CT, Madusanka SDP, Dissanayake H, et al. Patterns and causes of liver involvement in acute dengue infection. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1).
35. Gandhi K, Shetty M. Profile of liver function test in patients with dengue infection in South India. *Medical Journal of Dr DY Patil University*. 2013;6(4):370.
36. Statistik untuk Penelitian. 2004;
37. Reiner RC, Stoddard ST, Scott TW. Socially structured human movement shapes dengue transmission despite the diffusive effect of mosquito dispersal. *Epidemics* [Internet]. 2014;6:30-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epidem.2013.12.003>
38. Da Rocha LA, Taul PL. Dengue em criança: Aspectos clínicos e epidemiológicos, Manaus, Estado do Amazonas, no período de 2006 e 2007. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(1):18-22.
39. Parkash O, Almas A, Jafri SW, Hamid S, Akhtar J, Alishah H. Severity of acute hepatitis and its outcome in patients with dengue fever in a tertiary care hospital Karachi, Pakistan (South Asia). *BMC Gastroenterol*. 2010;10:0-7.
40. Wilder-Smith A, Earnest A, Paton NI. Use of simple laboratory features to distinguish the early stage of severe acute respiratory syndrome from dengue fever. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(12):1818-23.
41. Khan NA, Azhar EI, El-Fiky S, Madani HH, Abuljadial MA, Ashshi AM, et al. Clinical profile and outcome of hospitalized patients during first outbreak of dengue in Makkah, Saudi Arabia. *Acta Trop*. 2008;105(1):39-44.
42. Tiwari K, Ahmad S, Irfan S, Srivastava A, Parveen H. A study of the alteration in hematological parameters and liver function test with respect to the severity of dengue fever. *Asian J Med Sci*. 2021 Mar 1;12(3):93-7.
43. Zaitul LV, Fridayenti W. Karakteristik Hematologi Pasien Demam Berdarah Dengue. *Karakteristik Hematologi Pasien Demam Berdarah Dengue*. 2016;3(1):1-20.