

Abnormalitas Koagulasi sebagai Indikator Keparahan Infeksi Dengue pada Anak: Studi Kohort Retrospektif

Suryadi Nicolaas Napoleon Tatura, Natasha Maryono
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

Latar belakang. Infeksi dengue merupakan masalah kesehatan global yang signifikan pada anak-anak, dengan gangguan faktor koagulasi yang berperan penting dalam meningkatkan keparahan penyakit dan kematian.

Tujuan. Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki hubungan antara gangguan faktor koagulasi dan tingkat keparahan infeksi dengue pada anak.

Metode. Tinjauan retrospektif dilakukan pada rekam medis anak-anak di bawah 18 tahun yang dirawat dengan infeksi dengue dari Januari 2020 hingga Desember 2022 di Rumah Sakit Umum Pusat Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado. Keparahan infeksi dengue diklasifikasikan berdasarkan kriteria WHO 2011, mulai dari demam dengue hingga DHF grade IV. Hubungan antara gangguan koagulasi dan keparahan infeksi dengue dianalisis menggunakan uji *point biserial* dengan $\alpha < 0,05$ dan *power* 0,80.

Hasil. Dari 182 anak dengan infeksi dengue, peningkatan proporsi elongasi *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT), dan *international normalized ratio* (INR) ditemukan seiring peningkatan keparahan DHF. Hubungan signifikan ditemukan pada PT ($r=0,309$, $p<0,001$), aPTT ($r=0,356$, $p<0,001$), dan INR ($r=0,233$, $p=0,002$).

Kesimpulan. Penelitian ini menyimpulkan adanya hubungan signifikan antara gangguan faktor koagulasi dan tingkat keparahan dengue pada anak-anak, yang berpotensi muncul sejak tahap awal infeksi. **Sari Pediatri** 2025;26(6):337-42

Kata kunci: infeksi, dengue, koagulasi, keparahan

Coagulation Abnormalities as an Indicator of Dengue Infection Severity in Children: A Retrospective Cohort Study

Suryadi Nicolaas Napoleon Tatura, Natasha Maryono

Background. Dengue infection is a significant global health issue in children, with coagulation factor disorders playing a crucial role in increasing disease severity and mortality.

Objective. This study aimed to investigate the relationship between coagulation factor disorders and dengue infection severity in children.

Methods. A retrospective review of medical records was conducted for children under 18 hospitalized with dengue infection from January 2020 to December 2022 at Kandou Hospital, Manado. Dengue severity was classified according to WHO 2011 criteria, ranging from dengue fever to DHF grade IV. The relationship between coagulation disorders and dengue severity was analyzed using the point biserial test with $\alpha < 0.05$ and power 0.80.

Result. Among the 182 children with dengue infection, an increase in the proportion of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), and international normalized ratio (INR) prolongation was observed with higher DHF severity. Significant correlations were found for PT ($r=0.309$, $p<0.001$), aPTT ($r=0.356$, $p<0.001$), and INR ($r=0.233$, $p=0.002$).

Conclusion. The study concludes that there is a significant association between coagulation factor disorders and dengue severity in children, potentially emerging in the early stages of infection. **Sari Pediatri** 2025;26(6):337-42

Keywords: dengue, infection, coagulation, severity

Alamat korespondensi: Suryadi Nicolaas Napoleon Tatura. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, RSUP Prof. Dr. R. Kandou Manado, Jl. Raya Tanawangko no. 56, Malalayang, Manado 95115. Email: nicolae_n_sur@yahoo.co.id

Infeksi dengue adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue dan menular melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*. Nyamuk ini berperan sebagai vektor utama penularan virus dan berkembang biak secara optimal di wilayah tropis serta subtropis.¹ Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melaporkan bahwa dengue masih menjadi masalah kesehatan prioritas di Asia Tenggara dan Pasifik Barat, dengan tren peningkatan kasus secara tahunan. Secara global, WHO memperkirakan sekitar 390 juta infeksi dengue terjadi setiap tahun, termasuk 96 juta kasus yang terkonfirmasi secara klinis. Infeksi ini merupakan penyebab utama rawat inap dan mortalitas anak di negara Asia dan Amerika Latin.² Studi kasus wabah dengue di Manado, Sulawesi Utara, pada 2019 menunjukkan bahwa 75,9% kasus terkonfirmasi virologi didominasi oleh serotipe DENV-3. Sebanyak 68% pasien dalam wabah tersebut mengalami manifestasi berat, seperti Demam Berdarah Dengue (DBD) dan Sindrom Syok Dengue (SSD).

Sistem koagulasi berperan penting dalam menjaga keseimbangan hemostasis, yakni keseimbangan antara proses pembekuan darah (koagulasi) dan pelarutan bekuan (fibrinolisis) untuk mencegah perdarahan atau trombosis berlebihan. Dalam kondisi fisiologis, faktor koagulasi membentuk bekuan darah di lokasi cedera pembuluh darah, sementara proses fibrinolisis melarutkan bekuan tersebut setelah penyembuhan luka.⁴ Namun, infeksi dengue mengganggu mekanisme ini secara signifikan, terutama pada pasien demam berdarah dengue (DBD). Pada pasien DBD, trombositopenia (penurunan jumlah trombosit), pemanjangan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (activated partial thromboplastin time/aPTT), dan hipofibrinogenemia (kadar fibrinogen rendah) sering terjadi. Kondisi ini diperburuk oleh aktivasi fibrinolisis yang tidak terkendali, sehingga meningkatkan risiko perdarahan.⁵

Penelitian mengidentifikasi bahwa abnormalitas parameter koagulasi, seperti *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT), dan *international normalized ratio* (INR), berkorelasi kuat dengan derajat keparahan infeksi dengue. Studi di India pada pasien anak melaporkan bahwa 83,9% kasus dengue berat menunjukkan peningkatan PT, 96,4% memiliki nilai INR tinggi, dan 91,1% mengalami pemanjangan aPTT.⁶ Selain itu, penelitian lain di India menemukan korelasi antara peningkatan kadar D-dimer dan trombositopenia dengan risiko koagulopati, sehingga mendukung pemberian terapi komponen

darah pada anak dengan DBD.⁷ Di Bangladesh, pasien DBD lebih sering menunjukkan peningkatan PT dan aPTT yang mengindikasikan risiko komplikasi perdarahan dan syok.⁸ Sementara itu, studi pada populasi anak mengonfirmasi bahwa peningkatan PT, aPTT, dan D-dimer merupakan penanda fase kritis infeksi dengue.⁹

Infeksi dengue pada anak memperparah penyakit melalui gangguan koagulasi akibat aktivasi sel endotel dan pelepasan sitokin proinflamasi, seperti *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF- α) dan Interleukin-10 (IL-10). Kedua sitokin ini meningkatkan permeabilitas vaskular dan kebocoran plasma, kondisi yang khas pada Demam Berdarah Dengue (DBD) dan Sindrom Syok Dengue (SSD).¹⁰ Selain itu, protein non-struktural NS1 virus dengue memicu koagulopati melalui mekanisme autoimun dan aktivasi sistem komplemen, yang memperburuk kerusakan endotel serta meningkatkan risiko syok pada infeksi dengue berat.¹¹ Lebih lanjut, antibodi anti-NS1 menginduksi apoptosis sel endotel melalui jalur *ceramide* dan *Nuclear Factor-kappa B* (NF- κ B), menghasilkan nitric oxide (NO) yang memperparah kebocoran plasma dan kerusakan vaskular.¹²

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi hubungan antara parameter koagulasi spesifik, yaitu waktu protrombin (PT), waktu tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT), dan rasio normalisasi internasional (INR), dengan tingkat keparahan infeksi dengue pada anak-anak.

Metode

Metode penelitian ini adalah kohort retrospektif. Pengambilan sampel dilakukan pada rekam medis anak-anak di bawah usia 18 tahun yang dirawat dengan diagnosis infeksi dengue di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Data pasien dikumpulkan dari periode Januari 2020 hingga Desember 2022. Kriteria inklusi mencakup semua pasien anak yang memenuhi kriteria klinis dan serologis untuk infeksi dengue, sesuai dengan pedoman Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). Kriteria eksklusi mencakup pasien berusia di atas 18 tahun, memiliki infeksi lain atau gangguan koagulasi bawaan, serta data rekam medis yang tidak lengkap terkait hasil PT, aPTT, dan INR. Data tambahan terkait karakteristik demografis dan klinis pasien juga dikumpulkan untuk analisis statistik lebih lanjut. Data

tambahan terkait karakteristik demografis dan klinis pasien juga dikumpulkan untuk analisis statistik lebih lanjut. Penelitian ini telah memperoleh kelaikan etik dari Bagian Komisi Etik Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Nasional Rumah Sakit Umum Pusat Prof. Dr. R. D. Kandou Manado.

Analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS® 26.0, dengan karakteristik responden dianalisis terhadap derajat DBD untuk mengidentifikasi pola distribusi. Uji *chi-square* atau *Fisher exact test* digunakan untuk menguji hubungan antara parameter koagulasi (PT, aPTT, INR) dengan derajat DBD. Sementara korelasi Spearman digunakan untuk menentukan kekuatan dan arah hubungan antara parameter tersebut dan tingkat keparahan DBD. Tingkat kemaknaan dalam penelitian ini dinyatakan bila $p < 0,05$.

Hasil

Penelitian ini melibatkan 182 anak dengan infeksi dengue yang dianalisis berdasarkan variabel klinis dan laboratorium. Sebagian besar subjek berjenis kelamin perempuan (52,2%) dibandingkan laki-laki (47,8%) tanpa perbedaan signifikan ($p=0,210$). Usia median subjek adalah 8 tahun (IQR 5-11), dengan berat badan median 26 kg (IQR 17-40,25) dan tinggi badan rerata 125,34 cm (SD $\pm 23,8$). Tidak terdapat perbedaan signifikan pada usia, berat badan, dan tinggi badan antar kelompok ($p > 0,05$). Sebanyak 64,8% subjek memiliki status gizi baik, sedangkan 34,6% termasuk dalam kategori gizi buruk, kurang, *overweight*, atau obesitas ($p=0,929$) (Tabel 1).

Pada parameter hematologis, kadar hemoglobin ($p < 0,001$), hematokrit ($p < 0,001$), dan trombosit ($p < 0,001$) menunjukkan perbedaan signifikan.

Tabel 1. Karakteristik klinis responden dihubungkan terhadap keparahan infeksi demam dengue

Variabel	Jumlah (n=182)	p
Jenis kelamin, n(%)		0,210*
Laki-laki	87 (47,8)	
Perempuan	95 (52,2)	
Usia (tahun), median (IQR)	8 (5-11)	0,441**
BB (kg), median (IQR)	26 (17-40,25)	0,376**
TB (cm), rerata (SB)	125,34 (23,8)	0,264
Status gizi, n, (%)		0,929*
Buruk	1 (0,5)	
Kurang	21 (11,5)	
Baik	118 (64,8)	
<i>Overweight</i>	19 (10,4)	
Obesitas	23 (12,6)	
Hemoglobin, rerata (SB)	14,2 (13-15,8)	<0,001**
Hematokrit, median (IQR)	41,95 (38,07-46,82)	<0,001**
Leukosit, median (IQR)	4000 (2900-5800)	0,143**
Trombosit, median (IQR)	38000 (22000-52000)	<0,001**
Neutrofil, median (IQR)	33 (25-42)	0,533**
Limfosit, rerata (SB)	4771,43 (2948,93)	0,222**
Limfosit Absolut, median (IQR)	1870 (1281-2859,50)	0,246**
PLR, median (IQR)	18,0 (9,26-36,03)	<0,011**
NLR, median (IQR)	0,64 (0,45-1,00)	0,381**

TB: tinggi badan, BB: Berat badan, SB (simpang baku), IQR (*Interquartile Range*, Q1:Q3), PLR: *Platelet-to-lymphocyte ratio*, NLR: *Neutrofil-to-lymphocyte ratio*
 * uji *chi square* atau *fisher exact test*
 ** uji *Spearman correlation*

Trombosit median berada pada 38.000/ μ L (IQR 22.000–52.000), dengan rasio PLR (*platelet-to-lymphocyte ratio*) yang signifikan ($p=0,011$). Sementara itu, leukosit, neutrofil, limfosit, dan NLR (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*) tidak signifikan ($p>0,05$) (Tabel 1).

Analisis keparahan dengue menunjukkan hubungan signifikan antara perpanjangan PT, aPTT, dan INR dengan derajat Demam Berdarah Dengue (DBD). Pada pasien dengan PT memanjang, proporsi DBD derajat 3 dan 4 lebih tinggi (68,5% dan 5,5%) dibandingkan kelompok PT normal ($p<0,001$) (Tabel 2). Perpanjangan aPTT juga dominan pada DBD derajat 3 (61,6%) dan derajat 4 (2,7%) ($p<0,001$) (Tabel 3). Sementara itu, peningkatan INR berkaitan dengan peningkatan proporsi DBD derajat 3 (64,1%) dan derajat 4 (6,3%) ($p=0,001$) (Tabel 4).

Tabel 2. Proporsi tingkat keparahan demam dengue berdasarkan PT

Keparahan Demam Dengue	PT, n(%)		P
	Not Elongated (n=109)	Elongated (n=73)	
Demam dengue	20 (18,3)	9 (12,3)	<0,001*
DBD derajat 1	34 (31,2)	6 (8,2)	
DBD derajat 2	10 (9,2)	4 (5,5)	
DBD derajat 3	45 (41,3)	50 (68,5)	
DBD derajat 4	0	4 (5,5)	

* uji Fisher Exact test; DHF (*Dengue Haemorrhagic Fever*)

Tabel 3. Proporsi tingkat keparahan demam dengue berdasarkan aPTT

Keparahan Demam Dengue	aPTT, n(%)		P
	Not Elongated (n=36)	Elongated (n=146)	
Demam dengue	8 (22,2)	21 (14,4)	<0,001*
DBD derajat 1	18 (50,0)	22 (15,1)	
DBD derajat 2	5 (13,9)	9 (6,2)	
DBD derajat 3	5 (13,9)	90 (61,6)	
DBD derajat 4	0 (0)	4 (2,7)	

* uji Fisher Exact test; DHF (*Dengue Haemorrhagic Fever*)

Analisis korelasi Spearman mengonfirmasi hubungan positif antara parameter koagulasi (PT, aPTT, INR) dengan keparahan dengue. Korelasi tertinggi ditemukan pada aPTT ($r=0,356$; $p<0,001$), diikuti PT ($r=0,309$; $p<0,001$), dan INR ($r=0,233$; $p=0,002$) (Tabel 5).

Tabel 4. Proporsi tingkat keparahan demam dengue berdasarkan INR

Keparahan demam dengue	INR, n(%)		P
	Not Elongated (n=118)	Elongated (n=64)	
Demam dengue	20 (16,9)	9 (14,1)	<0,001*
DBD derajat 1	34 (28,8)	6 (9,4)	
DBD derajat 2	10 (8,5)	4 (6,3)	
DBD derajat 3	54 (45,8)	41 (64,1)	
DBD derajat 4	0 (0)	4 (6,3)	

* uji Fisher Exact test; DHF (*Dengue Haemorrhagic Fever*)

Tabel 5. Korelasi PT, aPTT dan INR terhadap keparahan demam dengue

Variabel	Korelasi (R)	p value
PT	0,309	<0,001
aPTT	0,356	<0,001
INR	0,233	0,002

*Uji Spearman Correlation

Pembahasan

Usia berpengaruh signifikan terhadap risiko keparahan dengue. Anak di bawah 5 tahun menghadapi risiko komplikasi yang lebih tinggi dibandingkan kelompok usia lebih tua.¹³ Studi di Meksiko melaporkan bahwa infeksi sekunder pada anak, terutama usia di bawah 5 tahun, meningkatkan risiko progresivitas menuju dengue berat.¹³ Dalam hal jenis kelamin, sebagian besar penelitian tidak menemukan perbedaan signifikan antara pasien laki-laki dan perempuan terkait keparahan Demam Berdarah Dengue (DBD).¹⁴ Meskipun demikian, beberapa laporan menunjukkan bahwa anak laki-laki lebih rentan mengalami infeksi berat akibat variasi respons imunologis.¹⁴

Penelitian di Thailand menunjukkan bahwa anak dengan status gizi lebih berisiko tinggi mengalami dengue berat, seperti demam berdarah dengue (DBD) atau sindrom syok dengue (DSS).¹⁵ Selain itu, studi di El Salvador mengungkapkan bahwa anak dengan status gizi normal atau obesitas lebih rentan terhadap infeksi dengue berat dibandingkan anak yang mengalami kekurangan gizi.¹⁶

Penelitian ini tidak menemukan hubungan signifikan antara usia, jenis kelamin, dan status gizi dengan keparahan infeksi dengue pada anak. Hasil ini sejalan dengan studi di El Salvador yang juga tidak

menunjukkan perbedaan tingkat keparahan dengue pada anak dengan status gizi berbeda.¹⁶ Studi di Thailand memperkuat temuan tersebut dengan menyatakan bahwa jenis kelamin dan usia tidak memengaruhi keparahan infeksi, melainkan faktor seperti riwayat infeksi sekunder dan status imunologis pasien yang berperan dominan.¹⁴ Di Surabaya, penelitian lain juga mengonfirmasi tidak adanya korelasi antara status gizi, jenis kelamin, atau usia dengan hasil klinis pasien dengue berat. Temuan ini mengisyaratkan bahwa variasi genetik dan respons imun individu lebih berpengaruh dalam menentukan perburukan penyakit.¹⁷

Penelitian ini membuktikan bahwa parameter koagulasi (PT, aPTT, dan INR) secara signifikan berkorelasi dengan keparahan dengue pada anak. Balakrishnan dkk⁶ melaporkan 83,9% pasien dengue berat mengalami perpanjangan PT yang mencerminkan koagulopati sebagai pemicu perdarahan dan kebocoran plasma, terutama pada DBD derajat 3-4. Temuan ini didukung Zhang dkk¹⁸ di Guangdong yang menyatakan PT memanjang bersama rasio aspartat aminotransferase/trombosit (APRI) merupakan prediktor kuat identifikasi DBD berat dengan komplikasi kebocoran plasma.¹⁸

Sreenivasan dkk¹⁹ menemukan PT memanjang meningkatkan risiko akumulasi cairan dan perdarahan mukosa. Analisis multivariat mengonfirmasi PT memanjang, hematokrit tinggi, dan trombositopenia berkaitan erat dengan perkembangan DBD dan SSD. Pada parameter aPTT, Vijayaraghavan dkk²⁰ menyimpulkan perpanjangannya berkorelasi dengan peningkatan risiko SSD akibat kebocoran plasma. Balakrishnan dkk⁶ juga melaporkan 91,1% pasien DBD berat mengalami aPTT memanjang, sementara Hamsa dkk⁵ menegaskan aPTT lebih akurat memprediksi perdarahan daripada trombositopenia.

Peningkatan INR >1,1 ditemukan pada 96,4% pasien DBD berat (Balakrishnan dkk⁶), yang mengindikasikan gangguan jalur koagulasi ekstrinsik. Bongsebandhuphubhakdi dkk²¹ mengaitkan INR tinggi dengan risiko perdarahan melalui mekanisme peningkatan D-dimer. Studi Sreenivasan dkk¹⁹ dan Te dkk¹⁴ menegaskan INR sebagai penanda disfungsi koagulasi berat yang perlu dipantau untuk deteksi dini komplikasi perdarahan.

Perpanjangan PT, aPTT, dan peningkatan INR pada pasien dengue mencerminkan gangguan sistem koagulasi yang berkorelasi signifikan dengan keparahan penyakit. Perpanjangan waktu protrombin PT mengindikasikan disfungsi jalur koagulasi ekstrinsik

akibat defisiensi faktor VII, yang mengurangi efisiensi pembekuan darah dan meningkatkan risiko perdarahan berat.⁶ Aktivasi berlebihan jalur ini menyebabkan konsumsi faktor pembekuan, memperburuk kondisi hingga memicu syok.⁶

Sementara itu, aPTT memanjang mencerminkan gangguan jalur koagulasi intrinsik melalui defisiensi faktor VIII, IX, atau XI.²² Pada DBD, perpanjangan aPTT berkorelasi kuat dengan trombositopenia berat dan risiko perdarahan. Hamsa dkk⁵ membuktikan aPTT memanjang meningkatkan risiko kebocoran plasma dan perdarahan, yang menjadi ciri khas SSD.

Peningkatan INR (>1,1) menandakan gangguan sintesis faktor koagulasi bergantung vitamin K (II, VII, IX, X). Patel dkk²³ melaporkan INR tinggi meningkatkan kerentanan terhadap perdarahan masif dan syok, menjadikannya prediktor kritis koagulasi abnormal pada DBD.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa abnormalitas koagulasi, seperti perpanjangan waktu protrombin (PT) dan *activated partial thromboplastin time* (aPTT), berhubungan dengan keparahan infeksi dengue pada anak. Temuan ini mengimplikasikan bahwa pemantauan rutin parameter koagulasi dapat berfungsi sebagai indikator awal untuk menilai risiko keparahan penyakit, memungkinkan intervensi yang lebih cepat dan efektif. Dengan demikian, perhatian lebih kepada parameter koagulasi dalam manajemen infeksi dengue dapat meningkatkan hasil klinis dan mengurangi morbiditas serta mortalitas terkait penyakit ini.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Pertama, desain kohort retrospektif berpotensi menimbulkan bias, termasuk bias seleksi dan bias pengumpulan data, yang dapat memengaruhi validitas hasil analisis. Selain itu, variabel *confounding*, seperti kondisi kesehatan komorbid dan status gizi pasien, tidak diukur, sehingga dapat memengaruhi hubungan yang dianalisis antara abnormalitas koagulasi dan keparahan infeksi dengue. Kriteria inklusi dan eksklusi yang diterapkan juga membatasi representativitas sampel, sehingga hasil penelitian mungkin tidak sepenuhnya menggambarkan populasi anak dengan infeksi dengue secara umum. Meskipun ukuran sampel yang digunakan cukup besar, disarankan agar penelitian lebih lanjut dilakukan dengan desain prospektif dan multicenter untuk mengonfirmasi temuan ini dan mengeksplorasi implikasi klinisnya secara lebih luas.

Kesimpulan

Penelitian ini menyimpulkan bahwa elongasi waktu protrombin (PT), waktu tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT), dan peningkatan rasio normalisasi internasional (INR) merupakan indikator gangguan koagulasi yang berkaitan erat dengan peningkatan keparahan infeksi demam berdarah dengue (DBD) pada anak.

Daftar pustaka

1. Brady OJ, Hay SI. The global expansion of dengue: how aedes aegypti mosquitoes enabled the first pandemic arbovirus. *Annu Rev Entomol* 2020;65:191-208.
2. Ng CWK, Tai PY, Oli Mohamed S. Dengue maculopathy associated with choroidopathy and pseudohypopyon: a case series. *Ocul Immunol Inflam* 2018;26:666-70.
3. Tatura SNN, Denis D, Santoso MS, dkk. Outbreak of severe dengue associated with DENV-3 in the city of Manado, North Sulawesi, Indonesia. *Int J Infect Dis* 2021;106:185-96.
4. Chuansumrit A, Chaiyaratana W. Hemostatic derangement in dengue hemorrhagic fever. *Thrombosis Res* 2014;133:10-6.
5. Hamsa BT, Srinivasa SV, Prabhakar K, Raveesha A, Manoj AG. Significance of APTT as early predictor of bleeding in comparison to thrombocytopenia in dengue virus infection. *Int J Res Med Sci* 2018;7:67.
6. Balakrishnan V, L SL, Kailas L. The coagulation profile of children admitted with dengue fever and correlation with clinical severity. *Int J Contemp Pediatr* 2017;4:2109.
7. Sridhar A, Sunil Kumar BM, Rau A, Rau ATK. A correlation of the platelet count with d-dimer levels as an indicator for component therapy in children with dengue hemorrhagic fever. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2017;33:222-7.
8. Khan S, Baki MA, Ahmed T, Mollah MAH. Clinical and laboratory profile of dengue fever in hospitalized children in a tertiary care hospital in Bangladesh. *Birdem Med J* 2020;10:200-3.
9. Sarkar S, Kumari M, Roy A, Chatterjee A, Pratim Pal P. Hematological and coagulation profile of dengue infection in age group 1 to 12 years children in a tertiary care hospital. *PJMS* 2021;11:341-53.
10. Inyoo S, Suttitheptumrong A, Pattanakitsakul S nga. Synergistic Effect of TNF- α and Dengue Virus Infection on Adhesion Molecule Reorganization in Human Endothelial Cells. *Jpn J Infect Dis* 2017;70:186-91.
11. Avirutnan P, Punyadee N, Noisakran S, dkk. Vascular Leakage in Severe Dengue Virus Infections: A Potential Role for the Nonstructural Viral Protein NS1 and Complement. *J Infect Dis* 2006;193:1078-88.
12. Chen CL, Lin CF, Wan SW, dkk. Anti-Dengue Virus Nonstructural Protein 1 Antibodies Cause NO-Mediated Endothelial Cell Apoptosis via Ceramide-Regulated Glycogen Synthase Kinase-3 β and NF- κ B Activation. *J Immunol* 2013;191:1744-52.
13. Annan E, Treviño J, Zhao B, Rodriguez-Morales AJ, Haque U. Direct and indirect effects of age on dengue severity: The mediating role of secondary infection. Ramos AN, editor. *PLoS Negl Trop Dis* 2023;17:e0011537.
14. Te H, Sriburin P, Rattanamahaphoom J, dkk. Association between nutritional status and dengue severity in Thai children and adolescents. Horstick O, editor. *PLoS Negl Trop Dis* 2022;16:e0010398.
15. Maneerattanasak S, Suwanbamrung C. Impact of Nutritional Status on the Severity of Dengue Infection Among Pediatric Patients in Southern Thailand. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:e410-6.
16. Marón GM, Clará AW, Diddle JW, dkk. Association between Nutritional Status and Severity of Dengue Infection in Children in El Salvador. *Am Soc Trop Med Hyg* 2010;82:324-9.
17. Pramudito SL, Sari DR, Soemyarso NA. Association between nutritional status and the outcome of pediatric patient with dengue shock syndrome. *MBIOM* 2020;30:1.
18. Zhang H, Xie Z, Xie X, Ou Y, Zeng W, Zhou Y. A novel predictor of severe dengue: The aspartate aminotransferase/platelet count ratio index (APRI). *J Med Virol* 2018;90:803-9.
19. Sreenivasan P, S G, K S. Development of a prognostic prediction model to determine severe dengue in children. *Indian J Pediatr* 2018;85:433-9.
20. Vijayaraghavan, Thay Wee Y, Foong Shing W, Hafsa P. Predictors of dengue shock syndrome: APTT elevation as a risk factor in children with dengue fever. *J Infect Dis Epidemiol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Nov 13];6. Didapat dari: <https://www.clinmedjournals.org/articles/jideli/journal-of-infectious-diseases-and-epidemiology-jide-6-111.php?jid=jide>
21. Bongsebandhu-phubhakdi C, Hemungkorn M, Thisyakorn U, Thisyakorn C. Risk factors influencing severity in pediatric dengue infection. *Asian Biomedicine* 2008;2:409-3.
22. Kulasinghe S, Ediriweera R, Kumara P. Association of abnormal coagulation tests with Dengue virus infection and their significance as early predictors of fluid leakage and bleeding. *Sri Lanka J Child Health* 2016;45:184.
23. Patel GR, Thanvi I, Nadeem M, Kanwaria R. Coagulation abnormalities and their relationship with bleeding manifestations in patients with dengue-A single center observational study. *Asian Pacific J Trop Med* 2023;16:65-71.