

---

# Hubungan Gambaran Klinis dan Laboratorium Sebagai Faktor Risiko Syok pada Demam Berdarah Dengue

Mayetti

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas – RS DR. M. Djamil Padang

**Latar belakang.** Demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit endemis dengan angka kematian yang masih tinggi. Gambaran klinis bervariasi, pasien yang awalnya tampak ringan dapat mengalami syok dan meninggal. Sampai saat ini masih sulit mengetahui mana di antara pasien yang akan mengalami syok.

**Tujuan.** Mengetahui hubungan gambaran klinis dan parameter laboratorium sebagai faktor risiko syok pada pasien DBD.

**Metode.** Penelitian kohort retrospektif data rekam medik pasien DBD (kriteria WHO 1997) yang dirawat di RS. M. Djamil Padang pada Januari-Desember 2007. Dicatat umur, jenis kelamin, status gizi, suhu, manifestasi perdarahan, hepatomegali, nilai hemoglobin, leukosit, hematokrit, dan trombosit saat masuk rumah sakit serta derajat DBD, dihubungkan dengan kejadian syok. Analisis memakai uji *chi-square*, *fischer's exact*, risiko relatif dan analisis multivariat regresi logistik.

**Hasil.** Dari 259 pasien yang memenuhi kriteria penelitian, 119 (46%) mengalami syok. Pasien dengan suhu  $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$ , perdarahan spontan, dan hepatomegali mengalami syok berturut-turut 55,3%, 90,5%, dan 71,9%. Pasien dengan hemoglobin  $>14 \text{ gr}\%$ , leukosit  $>10000/\text{mm}^3$ , hematokrit  $>50 \text{ vol}\%$  dan trombosit  $\leq 20000/\text{mm}^3$  berturut-turut mengalami syok 65,4%, 70%, 79,3% dan 70%, berbeda bermakna dibanding yang tidak syok ( $p < 0,05$ ). Kemungkinan mengalami syok lebih besar ( $\pm 2$  kali) apabila suhu  $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$ , perdarahan spontan, hepatomegali, hematokrit  $>42 \text{ vol}\%$ , hemoglobin  $>14 \text{ gr}\%$ , leukosit  $>5000/\text{mm}^3$  dan trombosit  $<50000/\text{mm}^3$ . Analisis multivariat menunjukkan faktor yang paling berhubungan dengan syok adalah suhu, perdarahan spontan, hepatomegali, jumlah trombosit, hematokrit, dan leukosit ( $p < 0,05$ ).

**Kesimpulan.** Gambaran klinis berupa perdarahan spontan, hepatomegali, suhu tubuh dan parameter laboratorium yaitu jumlah trombosit, hematokrit, leukosit paling berhubungan, dan merupakan faktor risiko syok pada DBD. (**Sari Pediatri** 2010;11(5):367-73).

**Kata kunci:** omfalitis, perawatan tali pusat

---

## Alamat korespondensi:

Dr. Mayetti SpA. Sub Bagian Pediatrik Gawat Darurat. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas-RS Dr. M. Djamil. Jl Perintis Kemerdekaan, Padang. Telepon: 0751-37913. Fax.0751-811179

**D**emam dengue merupakan penyakit infeksi virus yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*, bervariasi dari ringan sampai berat. Kejadian demam dengue ini cenderung

meningkat setiap tahunnya dan saat ini demam dengue telah merupakan penyakit endemik di 112 daerah dengan angka kematian yang masih tinggi. Penyakit ini menyebabkan 100 juta kasus demam akut setiap tahunnya, 500.000 kasus di antaranya dilaporkan sebagai bentuk yang lebih berat yaitu DBD (Demam Berdarah Dengue) dan DSS (*Dengue Shock Syndrome*) yang apabila tidak diobati dengan cepat dapat berakhir dengan kematian.<sup>1</sup>

Berbagai teori menjelaskan patogenesis terjadinya bentuk yang lebih berat akibat infeksi virus dengue, salah satu yang banyak dianut sampai saat ini adalah teori *secondary heterologous infection*. Teori ini menjelaskan bahwa infeksi oleh salah satu dari empat serotipe virus dengue (Den 1, 2, 3, dan 4) akan memberikan kekebalan yang lama terhadap infeksi oleh virus dengue serotipe yang sama, tetapi tidak untuk serotipe yang lainnya.<sup>2</sup> Infeksi kedua/berikutnya oleh virus dengan serotipe berbeda terbukti berperan sebagai penyebab timbulnya DBD dan DSS. Dari semua pasien DBD, 20%-30% diantaranya berlanjut dan menimbulkan syok.<sup>1</sup>

DBD yang berlanjut menjadi syok merupakan masalah serius pada anak. Rampengan (1986)<sup>3</sup> di Manado melaporkan bahwa syok terjadi 60% dari kasus DBD dengan kematian mencapai 6,6%. Hadinegoro melaporkan bahwa prevalensi syok pada DBD di seluruh rumah sakit di Indonesia mencapai 16%-40% dengan angka kematian 5,7%. Sebagian besar kematian terjadi karena syok dan syok berulang.

Perjalanan penyakit infeksi dengue sulit diramalkan. Sampai saat ini sering dijumpai pasien DBD yang semula tidak tampak berat secara klinis dan laboratoris, namun mendadak syok dan menyebabkan kematian.<sup>4</sup> Memprediksi pasien DBD yang akan berlanjut sehingga menimbulkan syok atau syok berulang tidaklah mudah.<sup>5</sup>

Berbagai aspek mengenai DBD telah diteliti untuk mengetahui faktor - faktor yang berperan menimbulkan berat ringannya infeksi virus dengue.<sup>6</sup> Di Sumatera Barat, khususnya RS Dr M Djamil Padang belum pernah dilakukan penelitian mengenai faktor -faktor yang berperan menimbulkan syok pada DBD.

Tujuan penelitian untuk mengetahui hubungan gambaran klinis dan parameter laboratorium dengan kejadian syok serta faktor risiko yang berperan pada syok DBD yang dirawat di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. M. Djamil Padang.

## Metode

Penelitian merupakan studi kohort retrospektif, mengambil data rekam medik pasien DBD yang dirawat di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. M. Djamil Padang dari bulan Januari hingga Desember 2007. Kriteria inklusi adalah semua pasien DBD yang memenuhi kriteria diagnosis menurut WHO tahun 1997, konfirmasi serologis dengan ELISA hanya dilakukan pada kasus yang meragukan.<sup>7</sup> Data yang dicatat adalah usia, jenis kelamin, status gizi (menurut CDC 2000), gejala klinis saat masuk rumah sakit meliputi suhu tubuh (pengukuran aksila), manifestasi perdarahan, hepatomegali, data laboratorium saat masuk rumah sakit meliputi kadar hemoglobin, jumlah leukosit, kadar hematokrit, jumlah trombosit serta diagnosis derajat klinis DBD. DBD derajat I dan II dikelompokkan sebagai DBD tanpa syok sedangkan DBD derajat III dan IV sebagai DSS. Pasien dengan data rekam medik yang tidak lengkap tidak diikutsertakan dalam penelitian. Data dicatat, dikelompokkan dan dianalisis dengan program SPSS 15.0 menggunakan uji *chi-square*, *fisher's exact*, risiko relatif, dan analisis multivariat regresi logistik.

## Hasil

Selama periode bulan Januari sampai Desember 2007 telah dirawat 259 pasien DBD yang memenuhi kriteria penelitian, 140 orang pasien DBD tanpa syok (54%) dan 119 orang pasien DSS (46%). Karakteristik sampel penelitian tertera pada Tabel 1.

Pada Tabel 1 tercantum jumlah pasien DBD yang mengalami syok 46%. Usia terbanyak 5-10 tahun (49,8%), usia <1 tahun 4 pasien (1,5%) dan tidak ada yang syok pada kelompok ini. Pasien perempuan (52,51%) lebih banyak dari laki-laki (47,49%). Lebih dari separuh (54,44%) pasien DBD mempunyai status gizi baik.

Tabel 2 memperlihatkan syok banyak terjadi pada pasien dengan suhu saat masuk rumah sakit  $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$  (55,3%), adanya perdarahan spontan (90,7%) dan hepatomegali (71,9%) dibandingkan dengan DBD tidak syok, secara statistik perbedaannya bermakna ( $p < 0,05$ ). Syok juga lebih banyak terjadi pada pasien dengan status gizi kurang dibanding gizi baik walaupun secara statistik perbedaannya tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).

Tabel 1. Karakteristik pasien DBD

Karakteristik	DBD					
	Syok (-)		Syok (+)		Total	
	n	%	n	%	n	%
Usia (tahun)						
• <1	4	1,5	0	0	4	1,5
• 1-<5	32	12,4	30	11,6	62	24,0
• 5-10	66	25,5	63	24,3	129	49,8
• >10	38	14,7	26	10,0	64	24,7
Jenis kelamin						
• Perempuan	66	25,5	70	27,0	136	52,5
• Laki-laki	74	28,5	49	19,0	123	47,5
Status gizi						
• Baik	77	29,7	64	24,7	141	54,4
• Kurang	63	24,3	55	21,3	118	45,6
• Buruk	0	0	0	0	0	0
Gejala klinis	140	54,0	119	46,0	259	100

Tabel 2. Hubungan antara status gizi, suhu saat masuk, manifestasi perdarahan, dan hepatomegali

Gejala klinis	DBD					p
	Syok (-)		Syok (+)		Total	
	n	%	n	%	n	
Status gizi						
• Baik	77	54,6	64	45,4	141	0,943
• Kurang	63	53,4	55	46,6	118	
Suhu saat masuk (°C)						
• ≤37,5	80	44,7	99	55,3	179	0,000*
• >37,5-39	51	75,0	17	25,0	68	
• >39	9	75,0	3	25,0	12	
Manifestasi perdarahan (spontan)						
• Tidak	136	63,0	80	37,0	216	0,000*
• Ya	4	9,3	39	90,7	43	
Hepatomegali						
• Ya	16	28,1	41	71,9	57	0,000*
• Tidak	124	61,4	78	38,6	202	

\*p < 0,05

Pada Tabel 3 terlihat syok banyak terjadi pada pasien dengan kadar hemoglobin >14 g/dL (65,4%), leukosit >10.000/mm<sup>3</sup> (70%), hematokrit >50 vol% (79,3%) dan kadar trombosit yang rendah ≤20.000/mm<sup>3</sup> (70%) yang secara statistik perbedaan ini bermakna dibandingkan kelompok yang tidak syok (p<0,05). Pada tabel juga terlihat suatu kecenderungan semakin tinggi kadar leukosit, dan hematokrit maka kejadian syok semakin banyak (tidak diuji secara statistik).

Faktor risiko untuk terjadi syok adalah suhu ≤37,5 °C (RR 2,4), adanya perdarahan spontan (RR 2,4), hepatomegali (RR 1,8), hemoglobin>14 g/dL (RR 2,0), leukosit >5000/ mm<sup>3</sup> (RR 1,7), hematokrit >42 vol% (RR 2,1), dan kadar trombosit ≤50000/mm<sup>3</sup>(RR 1,8).

Analisis multivariat menunjukkan bahwa dari semua faktor yang berhubungan dengan terjadinya syok, maka faktor risiko yang paling berpengaruh adalah berurutan sebagai berikut, perdarahan spontan,

Tabel 3. Hubungan parameter laboratorium dengan kejadian syok

Laboratorium	DBD				Total n	p
	Syok (-)		Syok (+)			
	n	%	n	%		
Hemoglobin saat masuk (g/dL)						
• <11	12	60	8	40	20	0,000*
• 11-<12	15	65,2	8	34,8	23	
• 12-14	77	68,8	35	31,2	112	
• >14	36	34,6	68	65,4	104	
Leukosit saat masuk (mm <sup>3</sup> )						
• <2000	13	81,3	3	18,7	16	0,000*
• 2000 - 5000	89	62,7	53	37,3	142	
• >5000 - 10000	32	39,5	49	60,5	81	
• > 10000	6	30	14	70	20	
Hematokrit saat masuk (vol%)						
• ≤42	101	68,7	46	31,3	147	0,000*
• >42-44	15	48,4	16	51,6	31	
• >44-50	18	34,6	34	65,4	52	
• > 50	6	20,7	23	79,3	29	
Trombosit saat masuk (mm <sup>3</sup> )						
• ≤ 20000	3	30	7	70	10	0,000*
• ≤ 50000	30	36,6	52	63,4	82	
• ≤ 100000	86	64,2	48	35,8	134	
• > 100000	21	63,6	12	36,4	33	

\*p < 0,05

kadar hematokrit, hepatomegali, suhu waktu masuk, jumlah trombosit, dan jumlah leukosit.

## Pembahasan

Kejadian syok pada penelitian kami lebih tinggi (46%) dibandingkan dengan yang dilaporkan oleh Thu MH, Kanath SR, Malavige GN masing-masing mendapatkan kejadian syok 20%, 16,4% dan 33,7%. Sedangkan Shah I, Kan EF, Dewi R mendapatkan jumlah kejadian syok hampir sama dengan penelitian kami yaitu masing-masing 41,2%, 49%, dan 58%. Kejadian syok yang lebih tinggi karena penelitian kami dilakukan di rumah sakit rujukan, sedangkan penelitian Thu, Kanath dan Malavige merupakan kejadian di suatu daerah/negara yaitu di Myanmar, India bagian Selatan dan Srilanka.

Usia 5-10 tahun merupakan kelompok paling banyak menderita DBD dibanding kelompok usia lainnya, hal ini sejalan dengan tingginya kejadian syok pada kelompok usia tersebut. Data ini tidak berbeda dengan penelitian Dewi R dkk di RSUPN Cipto

Mangunkusumo yang menemukan kelompok usia terbanyak DBD syok umur 6-10 tahun,<sup>6</sup> demikian juga Kan EF dkk<sup>3</sup> di RS Malalayang. Lubis<sup>12</sup> di Medan mendapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara umur dan jenis kelamin dengan kejadian DBD, DSS dan demam dengue. Kejadian DBD lebih sering terjadi pada anak dengan imunokompeten dan status gizi yang baik, berhubungan dengan respon imun yang baik, yang dapat menyebabkan terjadinya DBD berat. Penelitian kami tidak mendapatkan perbedaan antara status gizi baik dan gizi kurang untuk kejadian syok, sama dengan penelitian Dewi R dkk,<sup>6</sup> Malavige GN dkk,<sup>10</sup> dan Maron GM dkk.<sup>13</sup>

Dari beberapa parameter klinis dan laboratoris, dengan analisis univariat didapatkan bahwa suhu tubuh saat masuk <37,5°C, manifestasi perdarahan spontan, hepatomegali, kadar hemoglobin >14 g/dL, hematokrit >42vol%, jumlah leukosit >5000/mm<sup>3</sup> dan trombosit <50000/mm<sup>3</sup> pada saat masuk rumah sakit memiliki hubungan yang bermakna untuk terjadi syok pada DBD. Dewi dkk<sup>6</sup> juga

Tabel 4. Faktor risiko berhubungan dengan syok

Variabel	DBD				RR	CI 0,95%	p
	Syok (-)		Syok (+)				
	n	%	n	%			
Jenis kelamin							
• Perempuan	66	48,5	70	51,5	1,292	0,985-1,695	0,080
• Laki-laki	74	60,2	49	39,8			
Status gizi							
• Baik	77	54,6	64	45,4	0,974	0,747-1,269	0,943
• Kurang	63	53,4	55	46,6			
Suhu masuk (°C)							
• ≤37,5	80	44,2	101	55,8	2,418	1,580-3,700	0,000*
• >37,5	60	76,9	18	23,1			
Manifestasi perdarahan (spontan)							
• Ya	4	9,3	39	90,7	2,449	2,008-2,986	0,000*
• Tidak	136	63,0	80	37,0			
Hepatomegali							
• Ya	16	28,1	41	71,9	1,863	1,469-2,363	0,000*
• Tidak	124	61,4	78	38,6			
Hemoglobin (gram%)							
• >14	36	34,6	68	65,4	1,987	1,525-2,590	0,000*
• ≤14	104	67,1	51	32,9			
Leukosit (mm <sup>3</sup> )							
• >5000	38	37,6	63	62,4	1,760	1,358-2,281	0,000*
• ≤5000	102	64,6	56	35,4			
Hematokrit (vol%)							
• >42	39	34,8	73	65,2	2,083	1,582-2,743	0,000*
• ≤42	101	68,7	46	31,3			
Trombosit (mm <sup>3</sup> )							
• ≤50000	32	35,2	59	64,8	1,815	1,409-2,338	0,000*
• >50000	108	64,3	60	35,7			

\*p <0,05

mendapatkan bahwa hepatomegali, kadar hematokrit >41,5 vol% dan hitung trombosit <50000/mm<sup>3</sup> berhubungan dan merupakan faktor risiko untuk terjadi syok pada DBD, sedangkan suhu tubuh bukan merupakan faktor risiko. Hal ini mungkin karena perbedaan batasan suhu yang diambil yaitu <38°C sedangkan peneliti <37,5°C.

Narayanan dkk<sup>14</sup> dan Wichmann dkk<sup>15</sup> mendapatkan hasil yang sama dengan peneliti dan Dewi Rdkk<sup>6</sup> yaitu syok lebih sering terjadi apabila jumlah trombosit <50.000/mm<sup>3</sup>. Hal ini mengharuskan kita lebih meningkatkan lagi kewaspadaan pada pasien dengan jumlah trombosit <50000/ mm<sup>3</sup>. Manifestasi perdarahan dan jumlah leukosit tidak termasuk parameter yang diteliti oleh Dewi R dkk.

Narayanan M dkk 2003<sup>14</sup> melaporkan tidak ada perbedaan yang bermakna terjadinya syok pada pasien dengan perdarahan spontan dibanding pasien hanya uji turniket positif yang mencerminkan kerapuhan kapiler. Hal ini disebabkan oleh patogenesis terjadinya syok pada DBD disebabkan terutama oleh peningkatan permeabilitas vaskular. Kondisi vaskular berperan untuk terjadinya syok, seperti yang didapatkan oleh Bethel DB dkk<sup>16</sup> pada penelitiannya bahwa koefisien permeabilitas mikrovaskular berfluktuasi lebih besar pada pasien DBD dengan syok dibanding tanpa syok sehingga berkonsekuensi gangguan hemodinamik.

Uji analisis multivariat regresi logistik, mendapatkan perdarahan spontan, hepatomegali, suhu tubuh,

kadar hematokrit, jumlah trombosit dan leukosit merupakan faktor yang lebih berperan untuk terjadinya syok. Dewi R dkk<sup>6</sup> dengan analisis multivariat regresi logistik mendapatkan hanya hepatomegali dan kadar trombosit yang lebih berperan untuk terjadinya syok pada pasien DBD sedangkan kadar hematokrit tidak termasuk. Perbedaan disebabkan karena batasan kadar hematokrit yang tidak sama dan perbedaan jumlah sampel penelitian. Kan EF dkk<sup>3</sup> mendapatkan disamping jumlah trombosit dan kadar hematokrit, nyeri perut dan lamanya demam juga berhubungan dengan kejadian syok.

Pada DBD, saat permulaan sakit terjadi leukopeni (leukosit  $<5000/\text{mm}^3$ ) disertai limfositosis relatif ( $>15\%$  limfosit atipik). Peneliti mendapatkan kejadian syok lebih banyak ditemui pada pasien dengan jumlah leukosit  $>5000/\text{mm}^3$  dan juga terlihat kecenderungan peningkatan syok apabila jumlah leukosit semakin meningkat walaupun secara statistik tidak diuji. Agar dapat menjelaskan hal ini, mungkin diperlukan penelitian lebih lanjut.

Dari analisis juga diperoleh bahwa pasien dengan perdarahan spontan risiko mengalami syok 2,4 kali lebih besar dibanding pasien dengan hanya uji turniket positif, demikian juga apabila suhu tubuh pasien  $<37,5^\circ\text{C}$ . Pasien dengan kadar hematokrit saat masuk  $\geq 42\%$  kemungkinan mengalami syok dua kali lebih besar dibanding pasien dengan kadar hematokrit  $<42\%$ . Adanya hepatomegali, kadar hemoglobin  $>14\text{ g/dL}$ , jumlah leukosit  $>5000/\text{mm}^3$  dan jumlah trombosit  $\leq 50000/\text{mm}^3$  juga meningkatkan risiko terjadi syok masing-masingnya hampir dua kali lipat.

Disimpulkan bahwa gejala klinis berupa perdarahan spontan, suhu tubuh  $<37,5^\circ\text{C}$ , hepatomegali dan parameter laboratorium kadar hemoglobin  $>14\text{ g/dL}$ , jumlah leukosit  $>5000/\text{mm}^3$ , kadar hematokrit  $>42\%$  dan jumlah trombosit  $\leq 50000/\text{mm}^3$  berhubungan dan meningkatkan risiko terjadinya syok pada pasien DBD. Dari semua faktor tersebut, yang lebih besar perannya untuk terjadi syok adalah perdarahan spontan, kadar hematokrit, hepatomegali, suhu tubuh, jumlah trombosit dan leukosit saat masuk rumah sakit. Disarankan untuk lebih meningkatkan pemantauan pada pasien dengan perdarahan spontan, hepatomegali, suhu tubuh  $<37,5^\circ\text{C}$ , jumlah trombosit  $<50000/\text{mm}^3$ , hematokrit  $>42\%$ , dan leukosit  $>5000/\text{mm}^3$ . Perlu penelitian lebih lanjut untuk dapat menjelaskan peran dan patogenesis peningkatan leukosit pada DBD syok.

## Daftar Pustaka

1. Price DD, Wilson SR. Dengue fever. Diunduh dari: <http://www.emedicine.com>. Tanggal 16 November 2009.
2. Batra P, Sara A, Vilhekar KY, Chaturvedi P, Thampi S. Dengue fever in children. *J MGIMS* 2006;11:13-8.
3. Kan EF, Rampengan TH. Factors associated with shock in children with dengue haemorrhagic fever. *Paediatr Indones* 2004;44:171-5.
4. Soegijanto S. Patogenesis dan perubahan patofisiologi pada infeksi virus dengue. Dalam: Soegijanto S, penyunting. Kumpulan makalah penyakit tropis dan infeksi di Indonesia. Jilid 3. Surabaya; 2005.h.195-212.
5. Djoharman S, Samsi TK. Demam berdarah dengue berat dengan konfirmasi virologik. *Cerm Dunia Kedokter* 1992;81:40-3.
6. Dewi R, Tumbelaka AR, Sjarif DR. Clinical features of dengue hemorrhagic fever and risk factors of shock event. *Pediatr Indones* 2006;46:144-8.
7. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. Edisi kedua. WHO: Geneva: 1997.
8. Thu MH, Lowry K, Nyuin TT. Myanmar dengue outbreak associated with displacement of serotype 2, 3 and 4 by dengue 1. Diakses dari: <http://www.cdc.gov/incided/EID/vol10No4/03-0216htm>.
9. Kanath SR, Rajet S. Clinical feature, complication and atypical manifestation of children with severe form of DHF in South Indian. *Ind J Paediatr* 2006;73:889-95.
10. Malavige GN, Ranatunga PK, Velathanthiri VGNS. Pattern of disease in Srilanka dengue patients'. *Arch Dis Child* 2006; 91:396-400.
11. Shah I, Katira B. Clinical and laboratory abnormalities due to dengue in hospitalized children in Mumbai. *Dengue Bulletin* 2005;29:90-6.
12. Lubis M. Spectrum of DSS in Haji Adam Malik Hospital during 5 years. Research report from JKPKBPPK tahun 2005.h.5-26.
13. Maron GM, Clara AW, Diddle JW. Association between nutritional status and severity of dengue infection in children in Salvador. *Am J Trop Med Hyg* 201;82:324-9.
14. Narayanan M, Aravind MA, Ambikapathy P. Dengue fever-clinical and laboratory parameters associated with complications. *Dengue Bulletin* 2003; 27:108-15.
15. Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, Chotivanich K, Sukhtana Y, Pukrittayakamee. Risk factors and clinical features associated with severe

dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. Trop Med and Int Health 2004;9:1022-9.

16. Bethel DB, Gamble J, Loc PP. Non-invasive measurement of microvascular leakage in patients with dengue haemorrhagic fever. Clin Infect Dis 2001;32:243-57.