

DENGUE SHOCK SYNDROME: A MINI-REVIEW

Giribaldi Pemecutan¹, Diah Padmawati¹, Trinia Amanda¹, Kadek Berliantara¹, Silfia Maharani¹, Gustu Rama¹, Ayu Switi¹, Dian Puspitha¹, Satria Udayana¹, Velentina Putri¹, Putu Nita Cahyawati^{1*}

¹ Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Warmadewa, Denpasar, Bali

*putunitacahyawati@gmail.com

ABSTRAK

Dengue Shock Syndrome (DSS) merupakan manifestasi terberat dari infeksi dengue. DSS masih menjadi masalah kesehatan yang mendesak khususnya di negara-negara tropis dan subtropis, seperti Indonesia. Tingkat mortalitas penyakit ini tertinggi pada anak-anak. Penyakit ini ditandai dengan adanya kegagalan organ, syok, dan hipotensi. Studi literatur ini bertujuan untuk memberikan gambaran terkait penegakan diagnosis dan tata laksana kasus DSS. Studi literatur ini merupakan suatu *narrative review*. Berdasarkan hasil telaah pustaka diketahui bahwa penegakan diagnosis DSS dilakukan dengan pemeriksaan laboratorium, USG abdomen, dan rontgen. Hasil pemeriksaan DSS menunjukkan perdarahan pada gastrointestinal, efusi pleura, kadar hematokrit >45%, dan trombositopenia $\leq 50.000/\mu\text{L}$. DSS harus mendapatkan penanganan emergensi dan optimal, tetapi hingga saat ini tidak ada vaksin ataupun terapi khusus yang diberikan untuk mengobati DSS. Pemberian kortikosteroid masih terjadi pro dan kontra dari beberapa studi penelitian. Penanganan yang difokuskan adalah resusitasi cairan berupa cairan kristaloid isotonik atau cairan koloid. Kesimpulan dari review ini adalah diagnosis DSS yang dapat ditegakkan apabila ditemukan tanda-tanda syok disertai terjadinya penurunan jumlah trombosit dan peningkatan hematokrit yang menunjukkan adanya kebocoran plasma. Foto polos dada atau pemeriksaan rontgen dan ultrasonografi abdomen dapat digunakan sebagai alat bantu diagnosis. Manajemen DSS difokuskan pada *monitoring* keseimbangan cairan, karena saat ini belum terdapat vaksin yang terlisensi dan terapi antivirus untuk mencegah maupun mengobati penyakit ini.

Kata Kunci: Infeksi dengue, Syok, Kebocoran plasma, Diagnosis, Tatalaksana

PENDAHULUAN

Dengue Shock Syndrome (DSS) adalah manifestasi terberat dari infeksi virus dengue.¹ Infeksi virus dengue ini disebabkan oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Nyamuk ini umumnya ditemukan di area tropis dan subtropis, seperti Indonesia. Penyakit ini memiliki beberapa serotipe yaitu

DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4. Infeksi virus dengue dibagi menjadi 3 manifestasi klinis yaitu *Dengue fever*, *Dengue Haemorrhagic Fever* (DHF) atau Demam Berdarah Dengue (DBD), dan *Dengue Shock Syndrome* (DSS).^{2,3}

Dengue syok sindrom dapat terjadi pada siapa saja yang terinfeksi virus dengue,

tetapi lebih sering terjadi pada anak-anak terutama anak di bawah usia 15 tahun.² Mortalitasnya juga dilaporkan lebih tinggi pada anak-anak.¹ Infeksi penyakit ini sering muncul setelah atau saat musim penghujan. Meskipun demikian, faktor risiko yang berbeda telah diidentifikasi untuk DSS pada orang dewasa dan anak-anak.⁴

Prevalensi DBD di provinsi Bali berfluktuatif antara tahun 2015 dan 2020. Insiden tertinggi dilaporkan terjadi pada tahun 2016 dengan jumlah total kasus sebanyak 20.306, namun turunan pada tahun 2017 hingga 2019. Jumlah kasus meningkat 2 kali lipat pada tahun 2020, dimana prevalensi tertinggi dilaporkan di Kabupaten Buleleng dan Badung. *Case fatality rate* (CFR) tertinggi pada tahun 2020 yaitu 0,43%, meningkat 1,5 kali selama pandemi Covid-19.⁵

Pasien dengan DSS harus mendapatkan penanganan dini dan cepat untuk menghindari risiko kematian. Saat ini tidak ada vaksin ataupun terapi khusus yang diberikan untuk mengobati DSS⁶. Salah satu terapi yang perlu diperhatikan adalah pemberian terapi cairan baik dari segi jenis, jumlah, serta kecepatan cairan untuk mencegah terjadinya perembesan plasma yang umumnya terjadi pada fase penurunan suhu di hari ke-3–6⁷. Terjadinya kehilangan cairan pada ruang intravaskular dapat diatasi dengan pemberian salah satu jenis cairan seperti kristaloid (ringer laktat, ringer asetat, cairan salin) ataupun koloid⁷. Pemberian cairan yang cukup diharapkan mampu mengatasi kebocoran plasma yang terjadi pada ruang intravaskular. Pada umumnya proses

kebocoran plasma dan trombositopenia terjadi antara hari keempat hingga keenam sejak demam berlangsung. Selanjutnya, proses kebocoran plasma akan berkurang dan cairan akan kembali dari ruang interstisial ke intravaskuler di hari ketujuh⁷.

Kondisi inilah yang menyebabkan penegakan diagnosis dengue fever harus dilakukan sedini mungkin sehingga pasien tidak jatuh pada kondisi DHF hingga DSS. Tatalaksana yang tepat juga tentunya dapat diberikan dengan tepat sesuai dengan klinis pasien bilamana diagnosis ditegakkan lebih awal. Telaah pustaka ini bertujuan untuk memberikan gambaran terkait penegakan diagnosis dan tata laksana kasus DSS.

PATOGENESIS DSS

Demam berdarah dengue tidak menular melalui kontak manusia dengan manusia. Virus dengue sebagai penyebab demam berdarah hanya dapat ditularkan melalui nyamuk. Oleh karena itu, penyakit ini termasuk ke dalam kelompok *arthropod borne diseases*. Virus dengue berukuran 35-45 nm. Virus ini dapat terus tumbuh dan berkembang dalam tubuh manusia dan nyamuk. Terdapat tiga faktor yang memegang peran pada penularan infeksi dengue, yaitu manusia, virus, dan vektor perantara⁸.

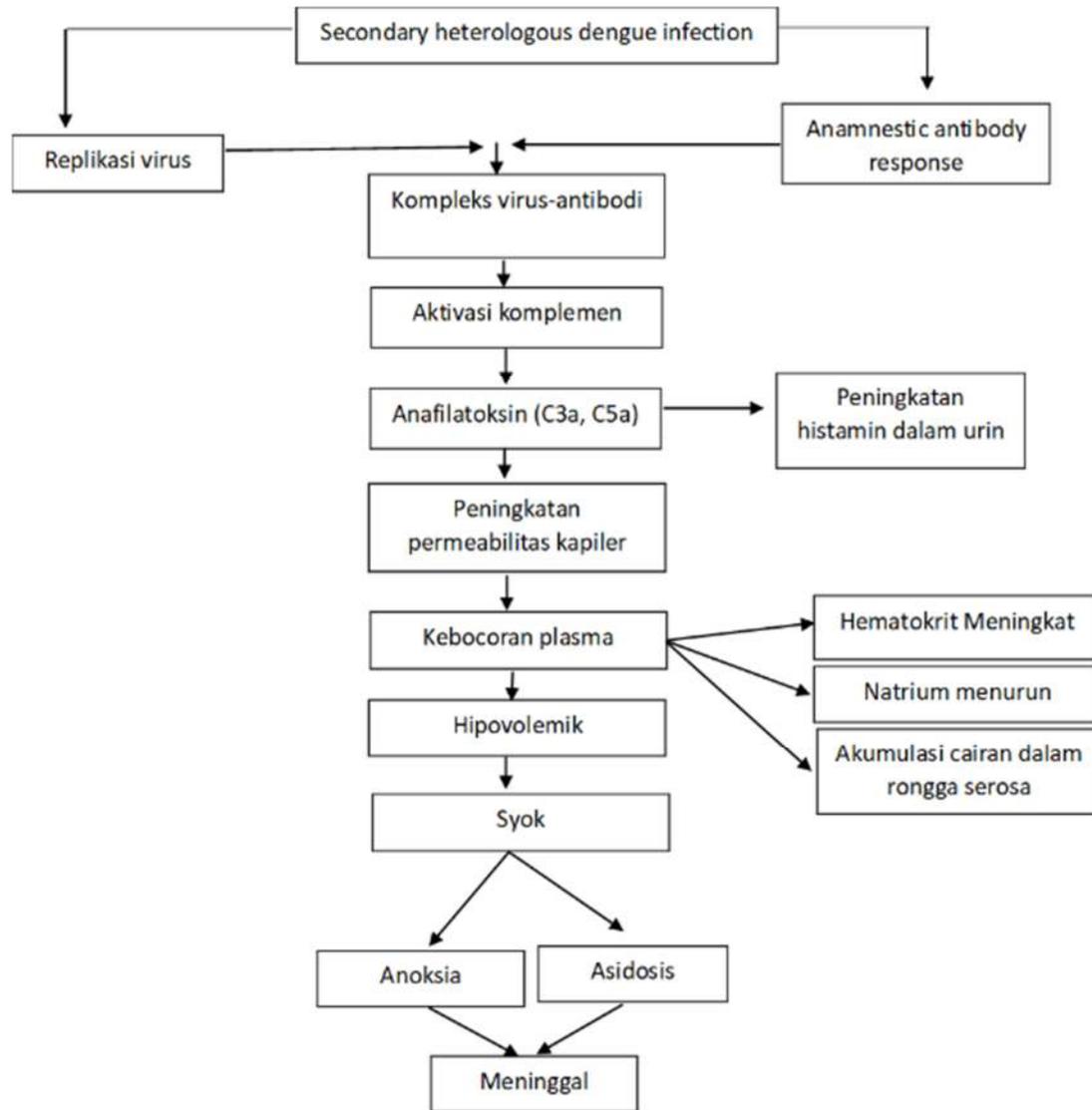
Virus dengue masuk ke dalam tubuh nyamuk pada saat menggigit manusia yang sedang mengalami viremia, kemudian virus dengue ditularkan kepada manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang infeksius. Seseorang yang di

dalam darahnya memiliki virus dengue (infektif) merupakan sumber penular DBD. Virus dengue berada dalam darah selama 4-7 hari mulai 1-2 hari sebelum demam (masa inkubasi intrinsik). Bila penderita DBD digigit nyamuk penular, maka virus dalam darah akan ikut terhisap masuk ke dalam lambung nyamuk. Selanjutnya virus akan berkembang biak dan menyebar ke seluruh bagian tubuh nyamuk, dan juga dalam kelenjar saliva. Kira-kira satu minggu setelah menghisap darah penderita (masa inkubasi ekstrinsik), nyamuk tersebut siap untuk menularkan kepada orang lain. Virus ini akan tetap berada dalam tubuh nyamuk sepanjang hidupnya. Oleh karena itu, nyamuk *Aedes aegypti* yang telah menghisap virus dengue menjadi penular (infektif) sepanjang hidupnya. Penularan ini terjadi karena setiap kali nyamuk menggigit (menusuk), sebelum menghisap darah akan mengeluarkan air liur melalui saluran alat tusuknya (probosis), agar darah yang dihisap tidak membeku. Bersama air liur inilah virus dengue dipindahkan dari nyamuk ke orang lain.³

Hanya nyamuk *Aedes aegypti* betina yang dapat menularkan virus dengue. Nyamuk betina sangat menyukai darah manusia

(anthropophilic) dari pada darah binatang. Kebiasaan menghisap darah terutama pada pagi hari jam 08.00-10.00 dan sore hari jam 16.00-18.00. Nyamuk betina mempunyai kebiasaan menghisap darah berpindah-pindah berkali-kali dari satu individu ke individu lain (*multiple biter*). Hal ini disebabkan karena pada siang hari manusia yang menjadi sumber makanan darah utamanya dalam keadaan aktif bekerja/bergerak sehingga nyamuk tidak bisa menghisap darah dengan tenang sampai kenyang pada satu individu. Keadaan inilah yang menyebabkan penularan penyakit DBD menjadi lebih mudah terjadi.

Syok pada DBD terjadi ketika kompleks imun yang terbentuk merangsang aktivasi sistem komplemen. Pelepasan C3a dan C5a menyebabkan peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah dan merembesnya cairan melalui endotel pembuluh darah. Pada pasien syok berat, volume plasma dapat berkurang sampai lebih dari pada 30% dan berlangsung selama 24-48 jam. Syok yang tidak ditanggulangi secara adekuat akan menimbulkan anoksia jaringan, asidosis metabolik, dan kematian⁹.

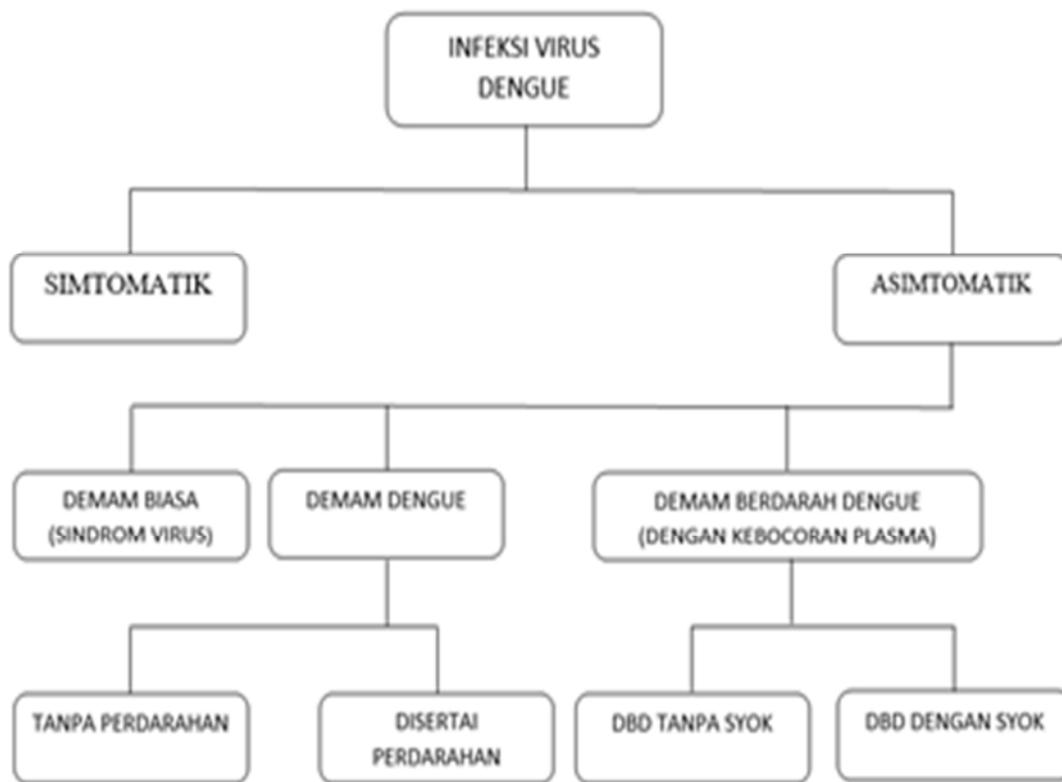


Gambar 1. Proses Terjadinya Syok pada Demam Berdarah Dengue⁹

MANIFESTASI KLINIS

Infeksi virus dengue dapat bersifat asimtomatik maupun simtomatik yang meliputi demam biasa (sindrom virus), demam dengue, demam berdarah dengue, atau sindrom syok dengue. Penyakit demam dengue biasanya tidak menyebabkan kematian, penderita

sembuh tanpa gejala sisa¹⁰. Sebaliknya, DBD merupakan penyakit demam akut yang mempunyai ciri-ciri demam, manifestasi perdarahan, dan berpotensi mengakibatkan renjatan yang dapat menyebabkan kematian. Gambaran klinis bergantung pada usia, status imun penjamu, dan strain virus.

Gambar 2. Klasifikasi Infeksi Virus Dengue¹¹

Penyakit DBD ditegakkan berdasarkan minimal dua kriteria klinis dan satu kriteria laboratorium¹¹. Di bawah ini dijelaskan kriteria klinis DBD yaitu:

1. Demam tinggi mendadak tanpa sebab yang jelas, berlangsung terus menerus selama 2 sampai 7 hari.
2. Terdapat manifestasi perdarahan yang ditandai dengan: uji *tourniquet* positif, petekie, purpura, perdarahan mukosa, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis (muntah darah), dan melena (tinja berwarna hitam karena perdarahan).
3. Terjadi pembesaran hati (hepatomegali)
4. Syok yang ditandai dengan nadi cepat dan lemah sampai tidak teraba, penyempitan tekanan nadi (≤ 20 mmHg), hipotensi sampai tidak terukur, kaki dan tangan dingin, kulit lembab, *capillary refill time* memanjang (> 2 detik), dan tampak gelisah.

Selanjutnya hasil pemeriksaan laboratorium pada pasien DBD yaitu¹¹:

1. Trombositopenia (kadar trombosit darah $100.000/\mu\text{L}$ atau kurang)
2. Terjadi kebocoran plasma karena peningkatan permeabilitas kapiler, yang ditandai dengan peningkatan hematokrit $\geq 20\%$ dari standar,

penurunan hematokrit $\leq 20\%$ setelah mendapat terapi cairan, terjadi efusi pleura atau perikardial, asites, dan hipoproteinemia.

Penelitian yang dilakukan oleh Salsabilla, dkk di RSD dr. Soebandi Jember pada 136 pasien yang berumur 0-18 tahun, menunjukkan bahwa faktor umur, status nutrisi, dan jenis kelamin tidak berpengaruh terhadap kejadian SSD. Faktor kadar trombosit dan kadar hematokritlah yang dilaporkan memiliki hubungan yang bermakna terhadap kejadian SSD, dimana kadar trombosit yang rendah memiliki risiko kejadian SSD 5,04 kali lebih tinggi daripada pasien dengan kadar trombosit normal, dan kadar hematokrit $\geq 42\%$ memiliki risiko 0,34 kali lebih tinggi terkena SSD¹². Penelitian lain oleh Podung, dkk di RSUD Kota Semarang pada 82 pasien, didapati bahwa faktor usia dan faktor jenis kelamin juga tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap kejadian SSD. Sedangkan, faktor infeksi sekunder, dimana pasien yang pernah menderita DBD sebelumnya memiliki risiko untuk terkena SSD lebih tinggi 8,235 kali dibanding pasien yang belum pernah menderita DBD.⁴

Penelitian yang dilakukan oleh Lestari, dkk pada 78 pasien di IGD RSUP Sanglah Denpasar, menunjukkan bahwa keterlambatan berobat memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian DSS. Keterlambatan berobat umumnya terjadi bila pasien memiliki tempat tinggal di luar kota Madya Denpasar. Pasien tersebut berpeluang 6,42 kali lebih tinggi terkena DSS. Pasien yang merupakan pasien

rujukan dari fasilitas kesehatan yang lain juga memiliki risiko terkena DSS 4,25 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang langsung berobat di RSUP Sanglah. Pasien yang demam ≥ 4 hari sebelum dirawat di Rumah Sakit juga pada penelitian ini memiliki risiko terjadi DSS 7,12 kali lebih tinggi dibandingkan pasien yang dirawat di Rumah Sakit dengan demam < 4 hari. Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa hemokonsentrasi memiliki risiko 4 kali lebih tinggi terkena DSS dan kadar trombosit < 50.000 sel/mm³ memiliki risiko kejadian DSS 5,01 kali lebih besar¹³.

DIAGNOSIS DSS

Berdasarkan kriteria WHO 2011, diagnosis DSS dapat ditegakkan apabila disertai dengan adanya tanda-tanda syok seperti: 1) Terdapat takikardi, nadi lemah, lesu atau gelisah, yang kemungkinan merupakan tanda-tanda dari penurunan perfusi otak; 2) Tekanan nadi ≤ 20 mmHg dengan adanya peningkatan tekanan diastolik; dan 3) Hipotensi yaitu ditandai dengan tekanan sistolik < 80 mmHg untuk anak dibawah 5 tahun dan tekanan sistolik 80 sampai 90 mmHg untuk anak diatas 5 tahun dan orang dewasa¹¹.

Diagnosis dapat ditegakkan dengan hasil pemeriksaan laboratorium, seperti penurunan jumlah trombosit yang pada kasus DSS jumlah trombosit lebih rendah dari pada kasus DBD, adanya peningkatan hematokrit secara tiba-tiba yang terjadi secara bersamaan atau segera setelah penurunan jumlah trombosit yang merupakan salah satu penyebab terjadinya kebocoran plasma, kenaikan pada hematokrit

terjadi pada semua kasus DBD, terutama pada kasus DSS¹¹.

Selain itu, foto polos dada atau pemeriksaan rontgen dan ultrasonografi abdomen dapat digunakan sebagai alat bantu diagnosis. Pada foto polos dada dekubitus lateral yang menunjukkan efusi pleura, sebagian besar di sisi kanan merupakan temuan konstan. Kebocoran plasma pada DSS unik karena ada selektif plasma dalam rongga pleura dan peritoneum dan periode kebocorannya pendek (24-48 jam). Untuk masa pemulihan syok yang cepat tanpa gejala sisa dan tidak adanya inflamasi pada pleura dan peritoneum menunjukkan perubahan fungsional integritas vaskular daripada kerusakan struktural endotelium sebagai mekanisme yang mendasarinya¹⁴.

Konsentrasi Docosahexaenoic acid (DHA) serum pada tahap awal demam berdarah juga dapat dicurigai akan berkembang menjadi DBD/DSS. DHA yang lebih tinggi selama periode demam dengue akut dicurigai sebagai upaya awal untuk memulai resolusi peradangan, yang dapat dimulai bersamaan dengan respon proinflamasi awal. Proses peradangan yang lebih parah selama tahap awal demam dengue dapat berkembang menjadi DBD/DSS. Selain itu, konsentrasi total serum 25-hidroksi vitamin D yang rendah saat diagnosis demam dengue juga dicurigai kemungkinan penurunan perkembangan menjadi DBD/DSS¹⁵.

Perdarahan pada gastrointestinal, efusi pleura, kadar hematokrit >45%, dan trombositopenia $\leq 50.000/\mu\text{L}$ juga merupakan

parameter klinis dan laboratorium yang menjadi prediktor syok pada infeksi dengue sehingga peningkatan akurasi, kewaspadaan, dan pemantauan pasien dengan infeksi dengue perlu diperhatikan¹⁶.

TATALAKSANA DSS

Manajemen penanganan DSS difokuskan dalam *monitoring* keseimbangan cairan. Saat ini tidak ada vaksin ataupun terapi khusus yang diberikan untuk mengobati DSS.⁶ Beberapa dokter memberikan kortikosteroid intravena atau oral karena dapat menimbulkan efek imunologi pada tahap awal dengue dan DSS.¹⁷ Tetapi, pada *guideline* WHO (2013) pemberian kortikosteroid tidak direkomendasikan, baik pada tahap awal infeksi dengue ataupun saat terjadi tahap keparahan. Deksametason iv yang diberikan mulanya 8 mg dan 4 mg setiap 8 jam selama 4 hari. pada 61 pasien dewasa tidak menunjukkan adanya peningkatan jumlah trombosit pada dengue.¹⁸ Sementara itu, pemberian kortikosteroid dosis tinggi mengurangi kejadian ascites dan perdarahan pada fase awal dengue.¹⁹ Terapi kortikosteroid pada pasien DSS harus diberikan segera karena kasus kematian tertinggi terjadi pada pasien yang mengalami DSS. Pasien DSS memerlukan penanganan emergensi dengan sarana prasarana medis yang memadai. Penanganan yang difokuskan adalah resusitasi cairan berupa cairan kristaloid isotonik atau cairan koloid untuk mencegah kelebihan cairan dalam tubuh serta menjaga hemostasis akibat kebocoran plasma. Dosis awal pemberian kristaloid isotonik adalah 10-20 ml/kg bolus untuk

mencegah edema paru dan menilai respon terapi. Selain pemberian cairan, tatalaksana pada pasien DSS dapat dilakukan dengan memberikan terapi oksigen.²⁰

Ketidakstabilan *vital sign* menunjukkan adanya syok persisten, maka harus dilakukan evaluasi hematokrit yang menandakan adanya perdarahan jika HCT menunjukkan rentang normal atau rendah (wanita dewasa <35-40%, pria <40-45%). Jika terjadi perdarahan berat, perlu dilakukan transfusi darah.²¹ Namun, jika tidak ada perdarahan, maka diberikan cairan koloid 10-20 ml/kg/jam dalam 30 menit atau 1 jam. Selama tahap itu, dilakukan penilaian klinis dan evaluasi HCT untuk melihat ada tidaknya perbaikan untuk dipertimbangkan melakukan transfusi darah. Apabila terjadi penurunan kebocoran plasma, tekanan darah dan nadi mulai stabil, gejala gastrointestinal membaik, dan produksi urin yang cukup maka terapi cairan dapat dihentikan pada pasien.²²

Manajemen terapi pada DSS dengan hipotensi, *profound shock*, atau tekanan darah dan nadi *undetectable*, yaitu dengan pemberian cairan koloid atau kristaloid dosis 20 ml/kg bolus selama 15-30 menit²². Pada *intractable shock*, pemberian koloid lebih diutamakan dibandingkan pemberian kristaloid karena dapat meningkatkan *cardiac index* serta menurunkan HCT. Dosis cairan koloid atau kristaloid diturunkan menjadi 10 ml/kg/jam selama 1 jam, 5-7 ml/kg/jam selama 1-2 jam, 3-5 ml/kg/jam selama 2-4 jam, serta 2-3 ml/kg/jam selama 2-4 jam. Jika ada perbaikan

kondisi, pemberian cairan dihentikan maksimal pada 48 jam²².

DAFTAR PUSTAKA

1. Seipalla F, Dharmawati I, Wiyasihati SI. Prevalence and Hemodynamic Outcome of Dengue Shock Syndrome in Children Attending the Department of Pediatrics, Dr. Soetomo General Hospital. *Essent Essence Sci Med J*. 2020;18(1):12. doi:10.24843/estl.2020.v18.i01.p06
2. Harapan H, Michie A, Yohan B, et al. Dengue viruses circulating in Indonesia: A systematic review and phylogenetic analysis of data from five decades. *Rev Med Virol*. 2019;29(4):1-17. doi:10.1002/rmv.2037
3. Wirajaya GBM, Sutanegara AAPPD, Lestari DND. Variations of dengue shock syndrome cases and their management: report of three cases. *Intisari Sains Medis*. 2022;13(3):625-631. doi:10.15562/ism.v13i3.1507
4. Podung GCD, Tatura SNN, Mantik MFJ. Faktor Risiko Terjadinya Sindroma Syok Dengue pada Demam Berdarah Dengue. *J Biomedik*. 2021;13(2):161. doi:10.35790/jbm.13.2.2021.31816
5. Adnyana MDM, Azhari FSS, Sudaryati NLG. PREVALENCE OF DENGUE HEMORRHAGIC FEVER IN BALI FROM 2015 TO 2020 AND DURING THE COVID-19 PANDEMIC. *J Berk Epidemiol*. 2022;10(2):169-178.

- doi:DOI:10.20473/jbe.v10i22022.169-178
6. Rajapakse S, Rodrigo C, Maduranga S, Rajapakse AC. Corticosteroids in the treatment of dengue shock syndrome. *Infect Drug Resist.* 2014;7:137-143. doi:10.2147/IDR.S55380
 7. Rahmawati A, Perwitasari DA, Kurniawan NU. Efektivitas Pemberian Terapi Cairan Inisial Dibandingkan Terapi Cairan Standar WHO terhadap Lama Perawatan pada Pasien Demam Berdarah di Bangsal Anak Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul. *Indones J Clin Pharm.* 2019;8(2):91. doi:10.15416/ijcp.2019.8.2.91
 8. Wang WH, Urbina AN, Chang MR, et al. Dengue hemorrhagic fever – A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(6):963-978. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.007
 9. A S. Demam Berdarah Dengue (DBD). *Medula.* 2014;2(2):1-15.
 10. Raveendran S. Dengue Syok Sindrom. *Ilmu Anestesi Reanimasi FK UNUD.* Published online 2016:5.
 11. 2020 MR. Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor HK.01.07/Menkes/9845/2020 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Infeksi Dengue Pada Dewasa. Published online 2020:14.
 12. Salsabila, O., Shodikin, M. A., dan Rachmawati DA. Analisis Faktor Risiko Terjadinya Sindrom Syok Dengue Pada Anak di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember. *J Agromedicine Med Sci.* 2017;3(1):56-61.
 13. Lestari KD. Faktor risiko kejadian dengue shock syndrome pada pasien demam berdarah dengue di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2015. *Medicina (B Aires).* 2018;49(3):320-324. doi:10.15562/medicina.v49i3.383
 14. Batari AD, Maromon JTS, Tjeng WS. Laporan Kasus Dengue Shock Syndrome Pada Anak Dengan Obesitas. *J Kedokt Mulawarman.* 2020;7(1):35. doi:10.30872/j.ked.mulawarman.v7i1.3779
 15. Villamor E, Villar LA, Lozano A, Herrera VM, Herrán OF. Vitamin D serostatus and dengue fever progression to dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Epidemiol Infect.* 2017;145(14):2961-2970. doi:10.1017/S0950268817002059
 16. Mulyaningrum U, Wardani K. Clinical and Hematological Parameters as the Predictors of Shock in Dengue Infection. *Glob Med Heal Commun.* 2018;6(3):176-181. doi:10.29313/gmh.c.v6i3.3034
 17. Zhang F, Kramer C V. Corticosteroids for dengue infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(7). doi:10.1002/14651858.CD003488.pub3

18. Shashidhara KC, Sudharshan Murthy KA, Basavana Gowdappa H, Bhograj A. Effect of high dose of steroid on plateletcount in acute stage of dengue fever with thrombocytopenia. *J Clin Diagnostic Res.* 2013;7(7):1397-1400. doi:10.7860/JCDR/2013/6135.3143
19. Villamor, E., Villar, L.A., Lozano-Parra, A., Herrera, V.M. and Herrán OF. Serum Fatty Acids and Progression From Dengue Fever to Dengue Hemorrhagic Fever/Dengue Shock Syndrome. *Physiol Behav.* 2018;176(5):139-148. doi:10.1017/S0007114518002039.Serum dengue shock syndrome and acute respiratory failure: a single-centre retrospective study. *BMJ Paediatr Open.* 2022;6(1). doi:10.1136/bmjpo-2022-001578
20. Preeprem N, Phumeetham S. Paediatric Management of Dengue in Children: An Update. *Dhaka Shishu Hosp J.* 2020;35(2):162-178. doi:10.3329/dshj.v35i2.49702
21. Islam MMZ. Management of Dengue in Children: An Update. *Dhaka Shishu Hosp J.* 2020;35(2):162-178. doi:10.3329/dshj.v35i2.49702
22. Masyeni, D. A. P., Budiyasa, D. G., Wardani, N. W. S., Asmara, D. G. W., Saputra, W. E., Sadguna, D. M., Sudarsana A. *Buku Ajar Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.*; 2022.