

# Hubungan antara Konsentrasi D-Dimer dengan Parameter Laboratorium Kebocoran Plasma pada Infeksi Dengue

## *The Association between D-dimer Concentration and Laboratory Parameters for Plasma Leakage in Dengue Infection*

Suhendro Suwarto<sup>1</sup>, Riyanti Astrid Diahtantri<sup>2</sup>, Elian Hudiya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

### Korespondensi:

Suhendro Suwarto. Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: suhendro@ui.ac.id

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Salah satu penanda demam berdarah dengue adalah kebocoran plasma dan aktivasi sistem koagulasi yang menyebabkan peningkatan konsentrasi D-dimer akibat degradasi bekuan fibrin. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan D-dimer dengan parameter laboratorium kebocoran plasma yaitu: trombositopenia, hipoalbuminemia, hemokonsentrasi, dan peningkatan serum *glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT).

**Metode.** Penelitian retrospektif dilakukan di rumah sakit swasta di Jakarta pada bulan Desember 2016 sampai dengan Maret 2018. Penderita berusia >14 tahun dengan infeksi dengue dan NS-1 positif diikutsertakan ke dalam penelitian ini dan dibagi menjadi kelompok demam dengue (DD) atau demam berdarah dengue (DBD). Uji Mann Whitney digunakan untuk variabel non parametrik, sedangkan uji Spearman digunakan untuk korelasi antara variabel numerik yang tidak terdistribusi normal.

**Hasil.** Tujuh puluh tiga penderita infeksi dengue yang terdiri atas 29 (39,7%) wanita dan 44 (60,3%) pria ikut dalam penelitian ini. Sebanyak 43 (58,9%) merupakan kelompok penderita DD, sedangkan 30 (41,1%) kelompok penderita DBD. Konsentrasi D-dimer fase demam kelompok DBD lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok DD ( $p = 0,004$ ). Didapatkan korelasi lemah antara konsentrasi D-dimer fase demam dengan derajat penurunan trombosit ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,003$ ) dan korelasi terbalik lemah antara konsentrasi D-dimer fase demam dengan konsentrasi albumin ( $r = -0,34$ ;  $p = 0,049$ ). Didapatkan korelasi lemah antara konsentrasi D-dimer fase kritis dengan derajat penurunan trombosit ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,034$ ) dan korelasi terbalik sedang antara konsentrasi D-dimer fase kritis dengan konsentrasi albumin ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,032$ ).

**Simpulan.** Konsentrasi D-dimer pada penderita DBD pada fase demam lebih tinggi dibandingkan penderita DD. Konsentrasi D-dimer berkorelasi dengan derajat penurunan trombosit dan hipoalbuminemia.

**Kata Kunci:** D-dimer, Hemokonsentrasi, Hipoalbuminemia, Infeksi dengue, SGOT, Trombosit

### ABSTRACT

**Introduction.** Plasma leakage and activation of the coagulation system are the pathological hallmark of dengue hemorrhagic fever (DHF) that causes an increase in D-dimer concentration due to the degradation of fibrin clots. This study was conducted to determine the association between of D-dimer and laboratory parameters of plasma leakage, namely: thrombocytopenia, hypoalbuminemia, hemoconcentration and concentration serum *glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT) in dengue infected patients.

**Methods.** A retrospective study was conducted at private hospitals in Jakarta, from December 2016 to March 2018. Patients >14 years with dengue infection and positive NS-1 were included in this study, and were classified into dengue fever (DF) group or DHF group. The Mann Whitney test was used for non-parametric variables and the Spearman test was used for the correlation for non-normally distributed numeric variables.

**Results.** Seventy-three dengue infected patients included in this study consists of 29 (39.7%) female and 44 (60.3%) male. Total of 43 (58.9%) were classified as DD group, 30 (41.1%) were classified as DHF group. The D-dimer concentration of the DHF group in the fever phase was higher compared to the DD group ( $p = 0.004$ ). There was a weak correlation in the fever phase between D-dimer concentration and the degree of thrombocytopenia ( $r = 0.35$ ;  $p = 0.003$ ) and weak inverse correlation in the fever phase between D-dimer concentration and albumin concentration ( $r = -0.34$ ;  $p = 0.049$ ). We found a weak correlation in the critical phase between D-dimer concentration and the degree of thrombocytopenia ( $r = 0.39$ ;

$p = 0.034$ ) and the moderate inverse correlation in the critical phase between the D-dimer concentration and albumin concentration ( $r = -0.43$ ;  $p = 0.032$ ).

**Conclusions.** D-dimer concentrations in DHF patients in the fever phase are higher compare to DD patients. D-dimer concentration correlates with the degree of thrombocytopenia and hypoalbuminemia.

**Keywords:** D-dimer, Dengue infection, Hemoconcentration, Hypoalbuminemia, Platelets, SGOT

## PENDAHULUAN

Penyakit demam dengue (DD) atau demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit yang disebabkan virus dengue dengan serotipe: DEN 1, DEN 2, DEN 3, atau DEN 4.<sup>1</sup> Derajat penyakit infeksi dengue dapat bermanifestasi ringan (DD), bermanifestasi berat (DBD), hingga mengalami sindroma renjatan dengue (SSD).<sup>2</sup> Kebocoran plasma dan aktivasi sistem koagulasi merupakan petanda patologis DBD akibat disfungsi endotel pembuluh darah.<sup>3</sup> Parameter laboratorium yang dapat digunakan untuk mengetahui kebocoran plasma adalah konsentrasi hematokrit, jumlah trombosit, konsentrasi albumin, dan konsentrasi *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT). Keempat parameter laboratorium tersebut dapat juga digunakan untuk mengetahui kelompok yang berisiko mengalami infeksi dengue yang berat.<sup>4,5</sup>

Aktivasi sistem koagulasi pada DBD dapat terjadi saat fase demam yang ditandai dengan nilai *activated partial thromboplastin time* (APTT), *prothrombin time* (PT), dan *thrombin time* (TT) yang sedikit memanjang.<sup>6</sup> Konsentrasi *tissue factor* (TF) dilaporkan lebih tinggi pada penderita infeksi dengue yang berat dibandingkan dengan penderita DD.<sup>7</sup> Aktivasi sistem koagulasi akibat disfungsi endotel menyebabkan pembentukan bekuan fibrin, selanjutnya bekuan fibrin yang terbentuk akan dijaga keseimbangannya melalui sistem fibrinolisis. D-dimer adalah salah satu dari fragmen yang dihasilkan saat degradasi bekuan fibrin dan dapat digunakan di klinik untuk mengetahui aktivasi sistem koagulasi.<sup>8,9</sup>

Penelitian pada populasi anak melaporkan bahwa tidak didapatkan perbedaan bermakna konsentrasi D-dimer penderita infeksi dengue dengan dan tanpa trombositopenia berat. Akan tetapi, konsentrasi D-dimer lebih tinggi secara bermakna pada kelompok SSD dibandingkan dengan penderita DD.<sup>10</sup> Peneliti lain melaporkan bahwa konsentrasi D-dimer semikuantitatif kadarnya meningkat pada DBD dibandingkan DD pada fase demam maupun fase kritis.<sup>11</sup> Akan tetapi, penelitian yang telah ada belum melaporkan hubungan antara aktivasi sistem koagulasi dengan parameter laboratorium kebocoran plasma yang merupakan faktor risiko infeksi dengue yang berat. Penelitian tentang hubungan sistem koagulasi dengan kebocoran plasma diperlukan untuk mengetahui mekanisme disfungsi

endotel pada infeksi dengue. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan konsentrasi D-dimer kuantitatif sebagai parameter aktivitas koagulasi dengan derajat hemokonsentrasi, penurunan jumlah trombosit, konsentrasi albumin, dan konsentrasi SGOT sebagai parameter laboratorium derajat kebocoran plasma.

## METODE

Penelitian dilakukan dengan menggunakan desain retrospektif, dilakukan di rumah sakit swasta di Jakarta sejak bulan Desember 2016 hingga Maret 2018. Penderita berusia >14 tahun dengan infeksi dengue dan NS-1 positif diikutsertakan pada penelitian ini. Karakteristik penderita dan hasil pemeriksaan laboratorium dimasukkan ke dalam formulir penelitian. Penderita dikelompokkan menjadi kelompok DD atau DBD berdasarkan kriteria WHO tahun 2011.<sup>12</sup> Derajat hemokonsentrasi dihitung berdasarkan cara yang dilakukan dari penelitian sebelumnya.<sup>5</sup> Jumlah trombosit nadir adalah jumlah trombosit terendah selama dirawat. Konsentrasi albumin, konsentrasi SGOT, dan konsentrasi *serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT) diperiksa pada saat fase kritis. Derajat penurunan trombosit dihitung dengan cara: trombosit awal dikurangi trombosit nadir dibagi trombosit awal. Konsentrasi D-dimer dicatat dua kali yaitu pada saat fase demam dan fase kritis.

Sampel dihitung menggunakan rumus perbedaan rerata, apabila diketahui simpang baku gabungan D-dimer adalah 1,34,<sup>10, 13</sup> dengan asumsi perbedaan rerata yang dianggap bermakna adalah: 0,8; dengan menggunakan interval kepercayaan 95% dan kekuatan 80%, maka minimal sampel yang dibutuhkan adalah 66 penderita. Variabel non-parametrik dianalisis menggunakan uji *Mann Whitney*, sedangkan korelasi antara variabel numerik yang tidak terdistribusi normal dilakukan menggunakan uji *Spearman*. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 20.0. Komite Etik Penelitian Kesehatan FKUI menyetujui pelaksanaan penelitian ini dengan nomor 0914/UN2.F1/ETIK/2018.

## HASIL

Penelitian ini mengikutsertakan 73 penderita infeksi dengue yang terdiri atas: 29 (39,7%) wanita dan 44 (60,3%) pria. Sebanyak 43 (58,9%) orang merupakan

kelompok penderita DD sedangkan 30 (41,1%) orang merupakan kelompok penderita DBD. Didapatkan perbedaan bermakna antara derajat hemokonsentrasi ( $p = 0,001$ ), jumlah trombosit ( $p < 0,001$ ), derajat penurunan trombosit ( $p < 0,001$ ), konsentrasi albumin ( $p < 0,001$ ), konsentrasi SGOT ( $p < 0,001$ ), konsentrasi SGPT ( $p = 0,036$ ), dan konsentrasi D-dimer fase demam ( $p = 0,004$ ) antara kelompok DD dan DBD. Karakteristik dan parameter laboratorium kelompok penderita DD dan DBD dapat dilihat pada Tabel 1.

Didapatkan korelasi lemah ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,003$ ) antara konsentrasi D-dimer fase demam dengan derajat penurunan trombosit (Gambar 1). Didapatkan korelasi terbalik lemah ( $r = -0,34$ ;  $p = 0,049$ ) antara konsentrasi D-dimer fase demam dengan konsentrasi albumin (Gambar 2). Didapatkan korelasi lemah ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,034$ ) antara konsentrasi D-dimer fase kritis dengan derajat penurunan trombosit (Gambar 3). Didapatkan korelasi terbalik sedang ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,032$ ) antara konsentrasi D-dimer fase demam dengan konsentrasi albumin (Gambar 4). Sementara itu, tidak ditemukan korelasi antara D-dimer fase demam dan fase kritis dengan derajat hemokonsentrasi dan konsentrasi SGOT.

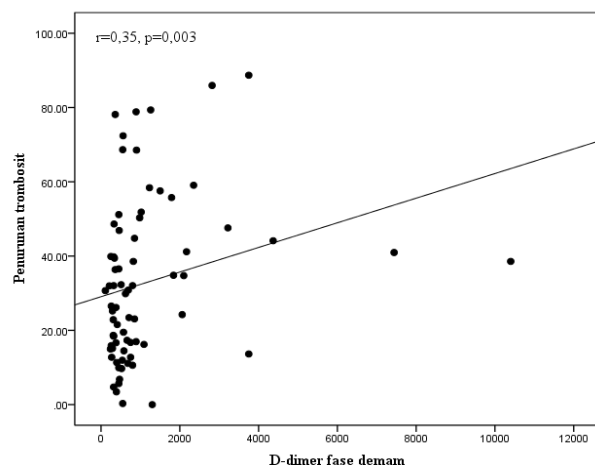
## DISKUSI

Hasil analisis penelitian ini memperlihatkan bahwa didapatkan perbedaan yang bermakna antara derajat hemokonsentrasi, jumlah trombosit nadir, derajat penurunan trombosit, konsentrasi albumin, SGOT, SGPT, dan D-dimer fase demam antara kelompok DD dengan kelompok DBD. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa hematokrit, trombosit, albumin, SGOT, SGPT, dan D-dimer mempunyai

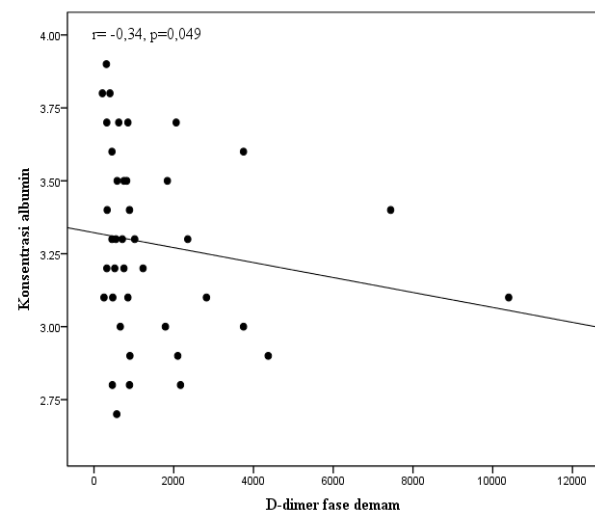
**Tabel 1. Karakteristik dan parameter laboratorium penderita infeksi dengue**

Variabel	DD (n=43)	DBD (n=30)
Jenis kelamin (jumlah), pria/wanita	25/18	19/11
Usia (tahun), median (RIK)	33 (26-54)	32 (28,75-44,25)
Hemokonsentrasi (%), median (RIK)	12,75 (10,78-15,85)	14,5 (9,52-17,26)*
Trombosit nadir ( $\times 1.000/\mu\text{L}$ ), median (RIK)	120 (66-184)	32 (17,50-50)*
Derajat trombositopenia (%), median (RIK)	19,48 (16,74-51,83)	44,46 (37,60-68,55)*
Albumin (g/dL), median (RIK)	3,5 (3,4-3,6)	3,1 (2,9-3,2)*
SGOT (U/L), median (RIK)	104 (48-136)	148,5 (70,5-223,25)*
SGPT (U/L), median (RIK)	120 (55-160)	145,5 (61,25-216,25)*
D-dimer fase demam (ng/ml), median (RIK)	750 (580-2.060)	895 (505-3.052,50)*
D-dimer fase kritis (ng/ml), median (RIK)	860 (530-920)	885 (485-1.860)

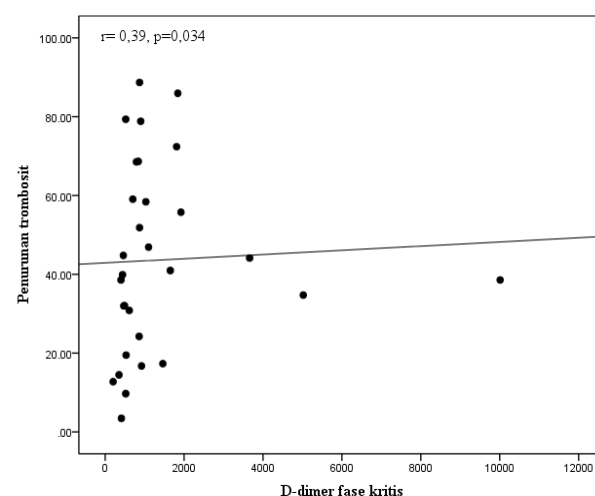
RIK: rentang interkuartil; SGOT = glutamic oxaloacetic transaminase; SGPT = glutamic pyruvic transaminase. \*uji Mann Whitney ( $p < 0,05$ )



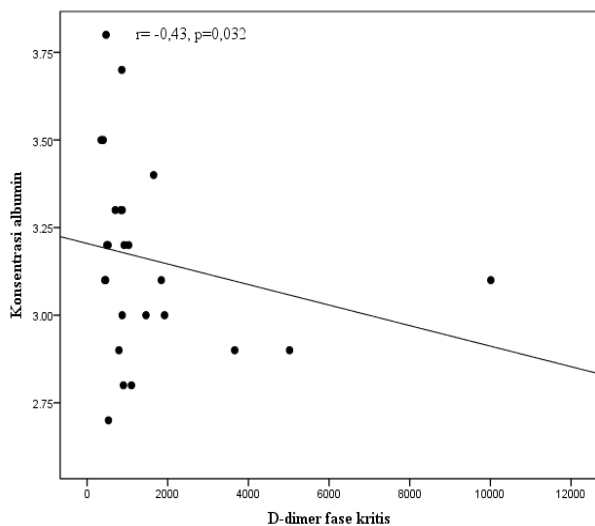
**Gambar 1. Korelasi antara konsentrasi D-dimer fase demam dengan derajat penurunan trombosit pada 73 penderita infeksi dengue. Analisis dilakukan dengan menggunakan uji Spearman, r menunjukkan koefisien korelasi.**



**Gambar 2. Korelasi antara konsentrasi D-dimer fase demam dengan konsentrasi albumin pada 73 penderita infeksi dengue. Analisis dilakukan dengan menggunakan uji Spearman, r menunjukkan koefisien korelasi.**



**Gambar 3. Korelasi antara konsentrasi D-dimer fase kritis dengan derajat penurunan trombosit pada 73 penderita infeksi dengue. Analisis dilakukan dengan menggunakan uji Spearman, r menunjukkan koefisien korelasi.**



**Gambar 4.** Korelasi antara konsentrasi D-dimer fase kritis dengan konsentrasi albumin pada 73 penderita infeksi dengue. Analisis dilakukan dengan menggunakan uji *Spearman*, *r* menunjukkan koefisien korelasi.

hubungan dengan infeksi dengue yang disertai kebocoran plasma.<sup>11,14</sup> Kebocoran plasma pada dengue merupakan kelompok yang berhubungan dengan infeksi dengue yang berat atau SSD.<sup>5</sup> Penelitian ini menggunakan empat parameter laboratorium sebagai penanda kebocoran plasma pada infeksi dengue yaitu: hematokrit, trombosit, albumin, dan SGOT. Hal ini didasarkan pada penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa parameter laboratorium yang mempunyai hubungan sangat kuat dengan kebocoran plasma adalah derajat hemokonsentrasi, jumlah trombosit, konsentrasi albumin, dan konsentrasi SGOT.<sup>5</sup> Hasil penelitian selanjutnya diketahui bahwa keempat parameter laboratorium tersebut juga dapat digunakan untuk deteksi dini kelompok infeksi dengue yang mempunyai risiko menjadi berat.<sup>4,5</sup>

Pada penderita DBD, selain terjadi kebocoran plasma juga terjadi aktivasi sistem koagulasi yang menyebabkan peningkatan konsentrasi D-dimer. D-dimer merupakan salah satu fragmen yang dihasilkan dari degradasi bekuan fibrin akibat aktivasi plasmin dan di klinik biasa digunakan untuk mendeteksi koagulasi intravaskular diseminata.<sup>8,15</sup> Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa, penderita DBD pada fase akut akan terjadi peningkatan *von Willebrand factor* (vWF), TF, dan *plasminogen activator inhibitor* (PAI-1) dibandingkan penderita DD, peningkatan faktor koagulasi tersebut disebabkan jejas pada sel endotel. *Von Willebrand factor* (vWF) akan menyebabkan pembentukan bekuan trombosit yang digunakan untuk melapisi dan memperbaiki kebocoran plasma akibat jejas endotel pembuluh darah.<sup>16</sup> Virus dengue dilaporkan dapat menstimulasi sel endotel untuk mengaktifasi proses fibrinolisis yang menyebabkan peningkatan

D-dimer.<sup>17,18</sup> Penelitian yang dilakukan pada penderita sepsis yang dirawat di ruang intensif memperlihatkan bahwa konsentrasi D-dimer dalam plasma berkorelasi dengan derajat disfungsi mikrosirkulasi.<sup>19</sup> Peneliti lain melaporkan bahwa kebocoran plasma pada infeksi dengue berhubungan dengan disfungsi mikrosirkulasi.<sup>20</sup> Hasil analisis penelitian tersebut dapat menjelaskan hasil penelitian ini yang mendapatkan adanya hubungan D-dimer fase demam antara DD dan DBD. Akan tetapi pada fase kritis, konsentrasi D-dimer tidak berbeda antara DD dan DBD. Hal ini kemungkinan disebabkan karena konsentrasi D-dimer pada DBD fase kritis menurun dibandingkan fase demam sehingga perbedaan pada kedua kelompok infeksi dengue tidak berbeda bermakna.<sup>16</sup>

Hasil analisis penelitian ini memperlihatkan bahwa ada hubungan bermakna antara D-dimer fase demam dan fase kritis dengan parameter laboratorium kebocoran plasma yaitu: konsentrasi trombosit dan albumin. Hasil ini sesuai dengan laporan para peneliti sebelumnya yang mengindikasikan ada hubungan antara D-dimer dengan kebocoran plasma.<sup>10,11</sup> Akan tetapi, penelitian ini tidak menemukan hubungan bermakna antara konsentrasi D-dimer dengan hemokonsentrasi dan konsentrasi SGOT.

Pada keadaan fisiologis, albumin dapat dipertahankan dalam intravaskular oleh karena terdapat glikokaliks bermuatan negatif yang melapisi permukaan pembuluh darah. Lapisan glikokaliks pada permukaan endotel pembuluh darah berguna untuk mencegah albumin yang bermuatan negatif dan cairan plasma keluar dari dalam pembuluh darah ke kompartemen ekstrasvaskular.<sup>21</sup> Pada DBD terjadi jejas pada endotel vaskular yang mengakibatkan lapisan glikokaliks permukaan endotel mengalami kerusakan.<sup>22</sup> Berkurangnya lapisan glikokaliks yang bermuatan negatif mengakibatkan serum albumin dalam pembuluh darah yang juga bermuatan negatif dapat melewati lapisan endotel pembuluh darah.<sup>23</sup> Mekanisme keluarnya albumin melalui lapisan endotel vaskular ke ruang ekstrasvaskular dikenal sebagai proses transitis atau jalur transeleuler.<sup>22</sup> Pada keadaan kebocoran plasma pada infeksi dengue yang lebih berat, konsentrasi albumin dalam pembuluh darah dapat menurun hingga di bawah 3 g/dL.<sup>24</sup> Pada keadaan kebocoran plasma yang berat, selain terjadi kerusakan pada permukaan glikokaliks, terjadi pula kerusakan pada ikatan antar-endotel. Kerusakan ikatan antar-endotel mengakibatkan albumin dapat keluar melalui celah antar-sel endotel yang dikenal sebagai jalur paraseluler.<sup>21, 22</sup> Penurunan konsentrasi serum albumin yang berat pada infeksi dengue terjadi akibat eksositosis albumin dari endotel pembuluh darah melalui jalur transeleuler dan paraseluler.<sup>22</sup>

Dari diskusi di atas, dapat disimpulkan bahwa semakin rendah konsentrasi serum albumin menunjukkan semakin berat jejas pada endotel pembuluh darah dan kebocoran plasma. Jejas endotel dan kebocoran plasma yang lebih berat berhubungan dengan semakin tingginya D-dimer.<sup>10,25</sup> Dari hasil analisis publikasi penelitian sebelumnya dapat menjelaskan adanya korelasi yang bermakna antara konsentrasi albumin dengan D-dimer yang ditemukan dari hasil penelitian ini.

Penelitian yang dilakukan Krishnamurti, dkk.<sup>26</sup> memperlihatkan bahwa pada infeksi dengue terjadi peningkatan bekuan trombosit yang digunakan untuk melapisi jejas endotel pembuluh darah sebagai mekanisme untuk mengurangi kebocoran plasma yang lebih berat. Peningkatan bekuan trombosit pada jejas endotel pembuluh darah berkontribusi terhadap penurunan trombosit pada infeksi dengue.<sup>26</sup> Hasil penelitian sebelumnya ini mengindikasikan bahwa semakin rendah trombosit nadir berhubungan dengan beratnya jejas endotel pembuluh darah dan kebocoran plasma.<sup>25</sup> Peneliti lain melaporkan bahwa kadar trombosit nadir di bawah 50.000/ $\mu$ L merupakan salah satu variabel yang dapat digunakan untuk mendeteksi kebocoran plasma.<sup>5</sup> Hasil analisis berdasarkan penelitian yang telah dipublikasi sebelumnya sesuai dengan korelasi yang bermakna antara konsentrasi trombosit dengan konsentrasi D-dimer yang ditemukan pada penelitian ini.

Michels, dkk.<sup>27</sup> melaporkan bahwa hemokonsentrasi merupakan indikator yang buruk untuk mendiagnosis kebocoran plasma pada infeksi dengue. Penelitian lain menunjukkan perubahan hematokrit selain karena kebocoran plasma, dipengaruhi juga oleh pemberian cairan yang diberikan selama pengobatan penderita dengan infeksi dengue.<sup>28</sup> Hasil ini mungkin menjelaskan tidak adanya korelasi antara hemokonsentrasi dengan D-dimer, karena banyak faktor selain kebocoran plasma yang dapat memengaruhi konsentrasi hematokrit. Mekanisme peningkatan konsentrasi SGOT pada infeksi dengue diketahui antara lain akibat efek sitotoksik virus dengue secara langsung pada sel hati atau respons imunitas oleh sel hati.<sup>29,30</sup> Pada infeksi dengue, peningkatan SGOT selain akibat jejas pada sel hati diduga dapat pula disebabkan akibat jejas pada otot jantung maupun otot rangka.<sup>29</sup> Hasil penelitian sebelumnya tersebut mengindikasikan banyak faktor yang menyebabkan peningkatan SGOT dan kurang menunjukkan hubungan yang kuat dengan kebocoran plasma.<sup>29</sup> Hal ini menjelaskan tidak adanya korelasi SGOT dengan konsentrasi D-dimer.

Adanya korelasi antara trombosit dan albumin dengan D-dimer pada penelitian ini sesuai dengan hasil

peneliti lain yang memperlihatkan bahwa parameter laboratorium yang mempunyai hubungan yang paling kuat dengan kebocoran plasma adalah konsentrasi trombosit dan albumin, dibandingkan dengan hemokonsentrasi dan konsentrasi SGOT.<sup>4</sup>

## SIMPULAN

Konsentrasi D-dimer pada fase demam lebih tinggi pada penderita DBD dibandingkan dengan penderita DD. Konsentrasi D-dimer pada fase demam dan kritis berkorelasi dengan derajat penurunan trombosit dan hipoalbuminemia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Rupp R, Luckasen GJ, Kirstein JL, Osorio JE, Santangelo JD, Raanan M, et al. Safety and immunogenicity of different doses and schedules of a live attenuated tetravalent dengue vaccine (TDV) in healthy adults: A Phase 1b randomized study. *Vaccine*. 2015;33(46):6351-9.
2. Nunes PCG, de Filippis AMB, Lima M, Faria N, de Bruycker-Nogueira F, Santos JB, et al. 30 years of dengue fatal cases in Brazil: a laboratorial-based investigation of 1047 cases. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):346.
3. Wan SW, Lin CF, Yeh TM, Liu CC, Liu HS, Wang S, et al. Autoimmunity in dengue pathogenesis. *J Formos Med Assoc*. 2013;112(1):3-11.
4. Suwanto S, Nainggolan L, Sinto R, Effendi B, Ibrahim E, Suryamin M, et al. Dengue score: a proposed diagnostic predictor for pleural effusion and/or ascites in adults with dengue infection. *BMC Infect Dis*. 2016;16:322.
5. Suwanto S, Hidayat MJ, Widjaya B. Dengue score as a diagnostic predictor for pleural effusion and/or ascites: external validation and clinical application. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):90.
6. Chuansumrit A, Chaiyaratana W. Hemostatic derangement in dengue hemorrhagic fever. *Thromb Res*. 2014;133(1):10-6.
7. Leal de Azeredo E, Solorzano VE, de Oliveira DB, Marinho CF, de Souza LJ, da Cunha RV, et al. Increased circulating procoagulant and anticoagulant factors as TF and TFPI according to severity or infecting serotypes in human dengue infection. *Microbes Infect*. 2017;19(1):62-8.
8. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(Suppl 1):98-103.
9. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Papacosta O, Lowe GD. Associations between fibrin D-dimer, markers of inflammation, incident self-reported mobility limitation, and all-cause mortality in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(12):2357-62.
10. 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(2):222-7.
11. Setrakraising K, Voraphani N, Pancharoen C, Thisyakorn U, Thisyakorn C. D-dimer as an indicator of dengue severity. *Asian Biomed*. 2007;1:5.
12. World Health Organization. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever revised and expanded edition. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia; 2011. p.24-30.
13. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:135.
14. Huy NT, Van Giang T, Thuy DH, Kikuchi M, Hien TT, Zamora J, et al. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(9):e2412.
15. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2411-20.
16. Soonthikul D, Seksarn P, Pongsewalak S, Thisyakorn U, Lusher J. Activation of endothelial cells, coagulation and fibrinolysis in children with Dengue virus infection. *Thromb Haemost*.



2007;97(4):627-34.

17. Wills BA, Oragui EE, Stephens AC, Daramola OA, Dung NM, Loan HT, et al. Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic Fever: serial investigations in 167 Vietnamese children with Dengue shock syndrome. *Clin Infect Dis*. 2002;35(3):277-85.
18. Orsi FA, Angerami RN, Mazetto BM, Quaino SK, Santiago-Bassora F, Castro V, et al. Reduced thrombin formation and excessive fibrinolysis are associated with bleeding complications in patients with dengue fever: a case-control study comparing dengue fever patients with and without bleeding manifestations. *BMC Infect Dis*. 2013;13:350.
19. Angstwurm MW, Reininger AJ, Spannagl M. D-dimer as marker for microcirculatory failure: correlation with LOD and APACHE II scores. *Thromb Res*. 2004;113(6):353-9.
20. Yacoub S, Lam PK, Vu le HM, Le TL, Ha NT, Toan TT, et al. Association of Microvascular Function and Endothelial Biomarkers With Clinical Outcome in Dengue: An Observational Study. *J Infect Dis*. 2016;214(5):697-706.
21. Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev*. 2006;86(1):279-367.
22. Suwanto S, Tedjo Sasmono R, Sinto R, Ibrahim E, Suryamin M. Association of Endothelial Glycocalyx and Tight and Adherens Junctions with Severity of Plasma Leakage in Dengue Infection. *J Infect Dis*. 2017; 215(6):992-9.
23. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio AR, Adembris C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care*. 2015;19:26.
24. Fariz-Safhan MN, Tee HP, Abu Dzarr GA, Sapari S, Lee YY. Bleeding outcome during a dengue outbreak in 2005 in the East-coast region of Peninsular Malaysia: a prospective study. *Trop Biomed*. 2014;31(2):270-80.
25. Vervaeke P, Vermeire K, Liekens S. Endothelial dysfunction in dengue virus pathology. *Rev Med Virol*. 2015;25(1):50-67.
26. Krishnamurti C, Peat RA, Cutting MA, Rothwell SW. Platelet adhesion to dengue-2 virus-infected endothelial cells. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;66(4):435-41.
27. Michels M, Sumardi U, de Mast Q, Jusuf H, Puspita M, Dewi IM, et al. The predictive diagnostic value of serial daily bedside ultrasonography for severe dengue in Indonesian adults. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(6):e2277.
28. Hariyanto H, Yahya CQ, Wibowo P, Tampubolon OE. Management of severe dengue hemorrhagic fever and bleeding complications in a primigravida patient: a case report. *J Med Case Rep*. 2016;10(1):357.
29. Fernando S, Wijewickrama A, Gomes L, Punchihewa CT, Madusanka SD, Dissanayake H, et al. Patterns and causes of liver involvement in acute dengue infection. *BMC Infect Dis*. 2016;16:319.
30. Trung DT, Thao le TT, Hien TT, Hung NT, Vinh NN, Hien PT, et al. Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83(4):774-80.