

[Case Report]

SEORANG ANAK PEREMPUAN USIA 11 TAHUN DENGAN DENGUE SHOCK SYNDROME

An 11 Year Old Girl With Dengue Shock Syndrome

Melita Febry Vianti¹, Sudarmanto²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

²Bagian Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Harjono Ponorogo

Korespondensi: author 1. Alamat email: j510215372@student.ums.ac.id

ABSTRAK

Dengue Shock Syndrome (DSS) merupakan keadaan darurat medik dengan angka kematian cukup tinggi, DSS berawal dari Demam Berdarah Dengue (DBD) yang kemudian mengalami syok. DBD adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh salah satu dari empat serotipe virus dengue, yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4 dan disebarkan melalui nyamuk Aedes aegypti atau Aedes albopictus. Pada suhu yang panas dengan kelembaban yang tinggi, nyamuk tersebut akan tetap bertahan hidup untuk jangka waktu lama. Dilaporkan salah satu kasus DSS pada seorang anak Perempuan berusia sebelas tahun di RSUD DR. Harjono. Diagnosis dari DSS ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pada pemeriksaan tanda vital didapatkan suhu 37,1°C, denyut nadi 135 kali/menit, frekuensi napas 24 kali/menit, tekanan darah 80/50 mmHg, serta SpO₂ 99% dengan NC 3 lpm. Dilakukan pemeriksaan darah rutin pada pasien setiap hari. Pasien dirawat di ruangan Pediatric Intensive Care Unit (PICU). Pasien diberikan terapi cairan berupa infus Ringer Laktat dan dilakukan monitoring cairan serta pemberian obat-obatan simptomatik.

Kata Kunci: DSS, Infeksi Dengue, Terapi Cairan

ABSTRACT

Dengue Shock Syndrome (DSS) is a medical emergency with a fairly high mortality rate. DSS begins with Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) which then results in shock. DHF is an infectious disease caused by one of the four dengue virus serotypes, namely DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4 and is spread by the Aedes aegypti or Aedes albopictus mosquito. In hot temperatures with high humidity, mosquitoes will survive for a long time. A case of DSS was reported in an eleven year old girl at DR Harjono Hospital. The diagnosis of DSS is confirmed by history taking, physical examination and supporting examinations. Examination of vital signs showed the temperature was 37.1°C, pulse 135 times/minute, respiratory rate 24 times/minute, blood pressure 80/50 mmHg, and SpO₂ 99% with NC 3 lpm. Routine blood tests are carried out on patients every day. The patient was treated in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU). The patient was given therapeutic fluids in the form of Ringer's Lactate infusion and fluid monitoring was carried out and symptomatic medication was administered.

Keywords: DSS, Dengue Infection, Fluid Therapy

PENDAHULUAN

Dengue Fever (DF) adalah penyakit demam akut selama 2-7 hari dengan dua atau lebih manifestasi berikut: nyeri kepala, nyeri perut, mual, muntah, nyeri retro orbital, myalgia, arthralgia, ruam kulit, hepatomegali, manifestasi perdarahan, dan leukopenia.

Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)

adalah kasus demam dengue dengan kecenderungan perdarahan dan manifestasi kebocoran plasma. Demam berdarah dengue adalah demam dengue yang disertai dengan pembesaran hati dan manifestasi perdarahan. suatu penyakit yang disebabkan

oleh virus Dengue. Selama ini secara klinik mempunyai tingkatan manifestasi yang berbeda-beda tergantung dari serotipe virus dengue. Morbiditas penyakit DHF menyebar di negara-negara tropis dan subtropis. Di setiap Negara penyakit DHF mempunyai manifestasi klinik yang berbeda.

Dengue Shock Syndrome (DSS) adalah kasus demam berdarah dengue disertai dengan manifestasi kegagalan sirkulasi/syok/renjatan. DSS merupakan sindroma syok yang terjadi pada penderita *Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)* menyebar dengan luas dan tiba-tiba, tetapi juga merupakan permasalahan klinis. Sebanyak 30-50% penderita DHF akan mengalami renjatan dan berakhir dengan suatu kematian terutama bila tidak ditangani secara dini dan adekuat.

Penanganan DSS merupakan suatu masalah yang sangat penting diperhatikan, oleh karena angka kematian akan meningkat bila renjatan tidak ditanggulangi secara dini dan adekuat. Dasar penanganan DSS ialah volume replacement atau penggantian

cairan intravaskular yang hilang, sebagai akibat dari kerusakan dinding kapiler yang menimbulkan peninggian permeabilitas sehingga mengakibatkan plasma leakage. Kematian dijumpai pada waktu ada pendarahan yang berat, shock yang tidak teratasi, efusi pleura dan asites yang berat dan kejang. Tidak ada vaksin yang tersedia secara komersial untuk flavivirus demam berdarah. Oleh karena itu, pencegahan utama demam berdarah terletak pada menghapuskan atau mengurangi vektor nyamuk demam berdarah.

LAPORAN KASUS

Seorang anak perempuan berusia sebelas tahun datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) RSUD Dr. Harjono Ponorogo dengan keluhan demam. Demam naik turun dirasakan sejak kurang lebih lima hari sebelum masuk rumah sakit. Tiap demam, ibu pasien memberikan Paracetamol. Pasien juga mengeluhkan nyeri perut, mual, namun tidak muntah. Selain itu pasien juga mengeluhkan pusing, lemas, nyeri pada belakang mata, dan sakit tenggorokkan. Pasien menceritakan ada

bintik-bintik merah muncul diseluruh tubuh dan sempat Buang Air Besar (BAB) hitam 2 hari sebelumnya. Keluhan lain, seperti mimisan (-), gigi berlubang (-), pilek (-), sesak (-).

Riwayat mengalami hal serupa, kejang, serta demam tinggi disangkal. Untuk riwayat trauma, Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA), dan pengobatan jangka panjang disangkal. Riwayat keluarga mengalami keluhan serupa, diabetes melitus, hipertensi di keluarga juga disangkal. Riwayat kehamilan didapatkan ibu kontrol kehamilan teratur ke bidan dan dokter kandungan. Selama hamil tidak pernah menderita demam tinggi, diabetes melitus, hipertensi atau penyakit infeksi. Tidak merokok atau mengkonsumsi obat-obatan dan jamu. Pasien lahir secara spontan dengan berat lahir 3300 gram dan panjang badan 48 cm. Pasien lahir di klinik bidan saat usia kehamilan 38 minggu. Pasien langsung menangis, tampak kemerahan, bergerak aktif, dan tidak terdapat biru sejak lahir. Pasien mendapat Air Susu Ibu (ASI) eksklusif dan susu

formula setelah di atas 6 bulan.

Keadaan umum pasien tampak lemah. Pada pemeriksaan tanda vital didapatkan suhu 37.1°C, denyut jantung 135x/menit, frekuensi napas 24x/menit, tekanan darah 80/50 mmHg serta SpO₂ 98%.

Pada pemeriksaan status generalis kepala tampak normocephal, konjungtiva anemis (-/-), sklera ikterik (-/-), mata cowong (-/-), mukosa bibir kering (-/-), leher tidak terdapat pembesaran kelenjar getah bening. Pada pemeriksaan fisik paru inspeksi didapatkan pengembangan dada kanan dan kiri simetris, palpasi fremitus taktil seimbang, perkusi paru didapatkan suara sonor pada kedua lapang paru, auskultasi didapatkan suara vesikuler pada kedua lapang paru, serta tidak ditemukan adanya ronki maupun wheezing.

Pada pemeriksaan fisik jantung inspeksi iktus cordis tidak terlihat, palpasi iktus cordis teraba kuat angkat, perkusi jantung redup, auskultasi suara jantung I dan II regular, tidak tambahan. Pada terdengar pemeriksaan suara fisik abdomen

inspeksi dinding abdomen simetris, distended (+), kesan ascites (-), tidak terdapat benjolan. Auskultasi peristaltik (+), normal. Perkusi timpani, palpasi tegang (-), defans muscular (-), nyeri tekan (-), tidak teraba adanya pembesaran hepar dan lien, ginjal tidak teraba, tidak teraba adanya massa. Turgor kulit kembali cepat. Pada pemeriksaan ekstremitas didapatkan akral hangat pada kedua ekstremitas inferior serta *Capillary Refil Time* (CRT) < 2 detik.

Pada pemeriksaan penunjang darah lengkap didapatkan hasil berikut:

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Darah Lengkap 26 Juni 2023

Pemeriksaan	Hasil	Nilai Rujukan
HEMATOLOGI LENGKAP		
Hemoglobin	15.0	11-16
Eritrosit	5.35 H	3.60-4.80
Leukosit	6.33	4.5-13
Trombosit	71 L	150-450
Hematokrit	44.0	36-56
MCV	81.7	80-100
MCH	28.3	28-36
MCHC	34.7	31-37
HITUNG JENIS		
Eosinofil %	0	0-6
Basofil %	0	0-2
Neutrofil %	67,2	42-85
Limfosit %	32,4	11-49
Monosit %	0,4	0-9

Pasien didiagnosis dengan Dengue Shock Syndrome dan dirawat di ruangan Pediatric Intensive Care Unit (PICU). Pasien diberikan terapi cairan berupa infus Ringer Laktat dan dilakukan monitoring cairan serta pemberian obat-obatan simptomatik

PEMBAHASAN

Dengue Syok Sindrom (DSS) adalah kasus demam berdarah dengue disertai dengan manifestasi kegagalan sirkulasi/syok/renjatan. Virus dengue ditularkan ke manusia melalui nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang telah terinfeksi. Ada empat serotipe virus dengue: tipe 1, 2, 3, dan 4. Meskipun disebut sebagai serotipe, serotipe ini sebenarnya sudah teridentifikasi sebagai empat spesies berbeda yang termasuk dalam famili Flaviviridae dan genus Flavivirus. Penularan terjadi setelah 8-12 hari replikasi virus di kelenjar ludah nyamuk (masa inkubasi ekstrinsik). Masa hidup *Aedes aegypti* berkisar antara 15 hingga 65 hari. Masa inkubasi infeksi dengue adalah 3-14 hari

(rata-rata 4–7 hari) dan replikasi virus terjadi pada sel dendritik target (Halstead, 2017).

Di Indonesia penderita demam berdarah terbanyak pada golongan anak berumur 5-11 tahun, proporsi penderita yang berumur lebih dari 15 tahun meningkat sejak tahun 1984. Penyakit DF dapat menyebar pada semua tempat kecuali tempat-tempat dengan ketinggian 1000 meter dari permukaan laut karena pada tempat yang tinggi dengan suhu yang rendah perkembangbiakan *Aedes aegypti* tidak sempurna. Pada suhu yang panas dengan kelembaban yang tinggi, nyamuk *Aedes aegypti* akan tetap bertahan hidup untuk jangka waktu lama. Di Indonesia karena suhu udara dan kelembaban tidak sama di setiap tempat maka pola terjadinya penyakit agak berbeda untuk setiap tempat (Harapan, et al. 2019).

Faktor-faktor yang menyebabkan pasien berisiko lebih tinggi terkena syok pada kasus demam berdarah belum teridentifikasi dengan jelas. DHF dan DSS lebih mungkin terjadi pada bayi dan orang lanjut usia. Infeksi demam berdarah juga

tampaknya lebih parah pada wanita. DHF dan DSS lebih mungkin terjadi pada pasien dengan penyakit kronis seperti diabetes melitus atau asma. Meskipun malnutrisi merupakan predisposisi terhadap banyak penyakit menular, hal ini tampaknya tidak meningkatkan kemungkinan terjadinya DHF dan DSS. Serotipe virus yang menginfeksi dapat mempengaruhi tingkat keparahan demam berdarah. Infeksi DEN-1, diikuti dengan infeksi DEN-2, dilaporkan mempunyai hasil yang lebih buruk. Ada beberapa bukti bahwa kerentanan genetik (variasi etnis, tipe HLA, dll.) mungkin berperan dalam perkembangan DSS, namun hal ini belum diteliti secara menyeluruh (Guzmán, et al. 2022).

Saat virus memasuki tubuh untuk pertama kalinya, virus ini memicu serangkaian respons imun terkoordinasi yang dimulai dari infeksi demam berdarah hingga timbulnya DSS. Sel-sel kekebalan memulai interaksi sitokin dan kemokin yang rumit ketika virus berkembang biak, menyebabkan peradangan dan memicu sistem kekebalan tubuh. Respon imun ini

terkadang menjadi terlalu aktif, yang dapat menyebabkan disfungsi endotel dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah; kemudian, ketika cairan berdifusi dari arteri darah ke jaringan yang berdekatan, terjadi syok hipovolemik atau penurunan volume darah, yang merupakan ciri khas DSS dan hilangnya plasma (Malavige, 2017).

Interaksi antara dinamika virus dan respons imun pejamu menimbulkan kaskade imunopatologis kompleks yang mendefinisikan DSS, sehingga mengundang eksplorasi ke dalam mekanisme rumit yang mendasari evolusinya. Virus demam berdarah memasuki aliran darah inang melalui nyamuk *Aedes* yang terinfeksi, menyusup ke sel kekebalan dan memicu kejadian yang menstimulasi respons protektif dan destruktif. Pertemuan awal antara virus dan sel dendritik memulai kaskade dan merangsang produksi sitokin dan interferon. Menanggapi lingkungan pro-inflamasi, sel-sel kekebalan bergerak untuk melawan virus namun secara tidak sengaja merusak jaringan inang. *Antibody-*

dependent enhancement (ADE) memainkan peran penting dalam membentuk kekebalan tubuh, karena antibodi yang sudah ada sebelumnya dari infeksi sebelumnya dapat memfasilitasi, bukan menghalangi, masuknya virus ke dalam sel target. Peningkatan serapan virus yang paradoks ini dapat menyebabkan peningkatan replikasi virus, mengintensifkan respon inflamasi dan pada akhirnya berkontribusi terhadap patogenesis DSS (Kularatne, 2022).

Sel endotel, yang melapisi bagian dalam pembuluh darah, muncul sebagai pemain penting dalam narasi imunopatologis DSS. Dalam menghadapi invasi virus dan serangan kekebalan yang terjadi kemudian, sel-sel sentinel ini menyaksikan serangkaian kejadian yang mengancam integritas pembuluh darah. Sitokin yang dilepaskan sebagai respons terhadap infeksi menimbulkan aktivasi endotel yang ditandai dengan peningkatan ekspresi molekul adhesi. Peningkatan daya rekat ini memfasilitasi infiltrasi sel imun ke dalam dinding pembuluh darah, berkontribusi terhadap kebocoran pembuluh

darah dan ekstrasvasi plasma (Tuyen, 2020).

Kebocoran plasma yang menyebabkan hipovolemia dan syok adalah gejala khas DSS yang disebabkan oleh ketidakseimbangan dinamika fluida. *Tumor necrosis factor-alpha* (TNF-alpha), *interleukin-6* (IL-6), dan *interleukin-8* adalah beberapa sitokin pro-inflamasi yang memainkan peran penting dalam respon imun yang mengontrol perjalanan penyakit pada inang. Namun, jika terjadi kelebihan produksi sitokin ini, akan menyebabkan aktivasi endotel dan permeabilitas pembuluh darah yang tidak normal. Badai sitokin ini terjadi karena berbagai faktor, yakni viral load, genetika inang, dan riwayat kekebalan inang. Gejala hemoragik yang menjadi ciri infeksi demam berdarah parah disebabkan oleh interaksi disfungsi endotel, sitokin pro-inflamasi, dan koagulasi yang menyimpang (Wang, 2020).

Infeksi dengue harus dipertimbangkan ketika pasien yang tinggal di daerah dimana demam berdarah lazim terjadi dengan penyakit demam disertai

manifestasi hemoragik atau gejala syok (Narayanan, 2022).

Infeksi demam berdarah dimulai sebagai penyakit demam; demam disertai gejala konstitusional dan ciri khas kulit memerah. Demam tingkat tinggi yang intermiten disertai menggigil dan kaku merupakan ciri khasnya. Muntah, sakit kepala, mialgia, rasa tidak nyaman di daerah epigastrium, dan sakit perut sering terjadi, dan pasien sering merasa sangat sakit. Demam berlangsung selama 2-7 hari dan diikuti dengan penurunan suhu; komplikasi demam berdarah sering terjadi pada saat ini. Pasien yang tetap sakit, meskipun suhu tubuhnya kembali normal, lebih mungkin mengalami syok. Syok umumnya terjadi pada hari ke 3-4 setelah sakit (Guzman, 2018).

Trombositopenia merupakan temuan yang khas. Jumlah trombosit di bawah 100.000/mm³ dan peningkatan hematokrit menandakan DHF. Pada sindrom syok, peningkatan permeabilitas pembuluh darah menyebabkan hilangnya cairan di ruang ketiga, menyebabkan efusi pleura, efusi

perikardial, asites, edema paru non-kardiogenik, dan selanjutnya hipotensi. Nyeri hipokondria kanan terjadi serupa dengan yang terlihat pada kolesistitis; kolesistitis akalkulus merupakan ciri khas DHF. Miokarditis merupakan komplikasi yang umum diketahui dan meskipun sering kali ringan, penyakit ini dapat mengakibatkan penyumbatan jantung dan dapat menjadi cukup parah sehingga menyebabkan gagal jantung akut yang progresif dan tidak dapat diatasi dengan hipokinesia global dan dilatasi jantung akut. Asidosis laktat, yang terjadi sebagai akibat dari sirkulasi yang lamban, mungkin berkontribusi terhadap depresi miokard pada kasus yang parah. Gangguan hati akut dapat terjadi meskipun gagal hati fulminan jarang terjadi. Gagal ginjal akut biasanya terjadi akibat hipotensi pada sindrom syok dan berhubungan dengan peningkatan angka kematian. Kematian biasanya disebabkan oleh perdarahan hebat atau syok yang sulit diatasi dengan kegagalan multiorgan (Leowattana, 2021).

Resusitasi cairan adalah yang paling

penting dan diinginkan untuk manajemen DSS, yang bertujuan untuk mengembalikan volume intravaskular, mempertahankan perfusi organ, dan melawan efek kebocoran plasma. Namun, bagian tersulitnya adalah menyeimbangkan kebutuhan pengisian cairan yang tepat dengan menghindari kelebihan cairan. Pemberian kristaloid, koloid, dan produk darah secara hati-hati harus memenuhi kebutuhan spesifik setiap pasien dan didukung oleh pemantauan status cairan berkelanjutan dan evaluasi status cairan dinamis. Volume dan jumlah cairan yang diberikan dapat ditentukan oleh keadaan hemodinamik (tingkat kesadaran, denyut jantung, denyut nadi perifer, tekanan darah, waktu pengisian kapiler, dan haluaran urin), serta penanda laboratorium (hematokrit dan jumlah trombosit). Keputusan pengobatan dilakukan sesuai dengan klasifikasi pasien WHO tahun 2009 berdasarkan tingkat keparahan, gejala peringatan, dan penyakit penyerta, yaitu kehamilan, obesitas morbid, diabetes mellitus, gangguan ginjal atau kardiovaskular, hepatopati, dan gangguan

hemolitik (Singh, et al. 2023).

Pada pasien dengan tanda dan gejala peringatan, larutan kristaloid harus segera diberikan dengan takaran 10 mL/kg berat badan dalam satu jam pertama. Evaluasi ulang harus dilakukan; jika keluaran urin ≥ 1 mL/kg/jam dan kondisi pasien membaik, laju cairan intravena dapat diturunkan menjadi 5-7 mL/kg/jam selama 2-4 jam; jika status pasien memungkinkan, laju cairan dapat dikurangi menjadi 3-5 mL/kg/jam selama 2-4 jam lagi, dan jika perbaikan terus berlanjut, dosis harus dikurangi menjadi 2-4 mL/kg/jam; dan jika kondisi pasien memburuk dan nilai hematokrit meningkat dengan cepat, lajunya harus ditingkatkan menjadi 5-10 mL/kg/jam selama 1-2 jam. Setelah tiga kali pemberian 10 mL/kg/jam, jika kondisinya tidak membaik, kasus tersebut akan ditangani dengan syok seperti demam berdarah parah. Pada pasien dengan syok dengue, disarankan untuk memulai resusitasi cairan secara agresif dengan memberikan infus 20 mL cairan kristaloid/kg berat badan selama 15-30 menit. Setelah itu, situasi klinis harus

dievaluasi kembali untuk melihat apakah sudah membaik dan apakah gejala syok pasien sudah hilang; asupan cairan harus dikurangi menjadi 10 mL/kg/jam selama 1-2 jam sambil terus memantau hemodinamik dan hematokrit pasien. Jika gambaran klinisnya memuaskan, teruskan tetesan secara bertahap selama 4-6 jam dengan kecepatan 5-7 mL/kg/jam. Pengurangan dosis harus dilanjutkan untuk mempertahankan hidrasi dengan kecepatan 2-4 mL/kg/jam selama 24-48 jam. Teknologi medis yang sedang berkembang seperti ultrasonografi di tempat perawatan dan analisis kontur denyut nadi memberikan wawasan yang sangat berharga mengenai parameter hemodinamik secara real-time, sehingga memungkinkan titrasi cairan secara akurat (Diana, et al. 2022).

Terapi farmakologis menjadi penting dalam mengobati DSS pada syok refrakter atau koagulopati. Vasopresor dapat meningkatkan tonus pembuluh darah, menjaga tekanan darah, dan memulihkan perfusi jaringan. Contohnya termasuk dopamin dan norepinefrin. Vasopresor harus

diberikan pada jam pertama ketika terapi cairan tidak cukup untuk mencapai target resusitasi. Obat-obatan ini dititrasi secara hati-hati untuk mencapai keseimbangan sempurna antara meningkatkan hemodinamik dan mengurangi kemungkinan konsekuensinya (Mosquera, et al. 2023).

Trombosit dan infus plasma beku segar mengobati koagulopati dan mengurangi kecenderungan perdarahan. Pasien demam berdarah dan dokter yang menanganinya sering kali mengkhawatirkan trombositopenia. Meskipun trombosit secara rutin dipesan di sebagian besar rumah sakit, tidak ada rekomendasi yang jelas untuk terapi trombositopenia. Transfusi trombosit profilaksis adalah transfusi yang diberikan sebelum terjadinya perdarahan klinis, dibandingkan dengan transfusi trombosit terapeutik yang diberikan kepada pasien yang sudah mengalami perdarahan. Bahkan jika jumlahnya kurang dari 20.000/cumm, pemberian trombosit profilaksis umumnya tidak dianjurkan. Jika tidak ada gejala perdarahan, transfusi trombosit profilaksis

kurang dari 10.000/cumm dapat diberikan. Pemberian produk darah, dipandu oleh temuan laboratorium dan penilaian klinis, sangat penting dalam mencegah dan menangani komplikasi hemoragik (Shi, et al. 2020).

Keuntungan penggunaan vasopresor pada tahap awal adalah sebagai berikut: pemberian norepinefrin dapat mempercepat pemulihan hipotensi dan kemudian menghentikan hipotensi berat yang persisten; berbagai jalur dapat mengakibatkan peningkatan curah jantung dari infus norepinefrin, dan salah satunya adalah norepinefrin dapat meningkatkan preload jantung dan mengurangi ketergantungan pada preload; dalam kasus hipotensi berat, pengobatan norepinefrin dini dapat merangsang pertumbuhan pembuluh darah mikro dan meningkatkan sirkulasi mikro dengan meningkatkan tekanan perfusi organ; dan kelebihan cairan yang berbahaya dapat dihindari dengan infus norepinefrin dini. Keseimbangan cairan yang positif secara independen terkait dengan hasil yang lebih buruk pada syok

septik, seperti yang telah diketahui (Singh, et al. 2023).

KESIMPULAN

Dengue shock syndrome adalah merupakan keadaan yang berawal dari Demam Berdarah Dengue (DBD) yang kemudian mengalami syok. Prinsip tatalaksana dengue shock syndrome adalah tirah baring, cairan yang adekuat, nutrisi makanan. Prognosis pada kasus ini juga tergantung dari tingkat keparahan penyakit dan status kesehatan pasien.

DAFTAR PUSTAKA

Diana BN, Yenny CB, Carolina MBM, Esteban T, Emiro B, et al. (2022) Fluid Management in Dengue Critical Phase: Which, When, How Much?. *Int Arch Med Microbiol* 4:015. doi.org/10.23937/2643-4008/1710015

Guzmán MG, Kouri G, Bravo J, Valdes L, Vazquez S, Halstead SB, et al. (2022). Pengaruh usia terhadap hasil infeksi dengue 2 sekunder. *Int J Menginfeksi Dis*; 6 :118–24

Guzmán MG, Alvarez M, Rodríguez R, Rosario D, Vázquez S, Vald s L, Cabrera MV, et al. (2017). Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba. *Int J Infect Dis*. 2018 Spring;3(3):130-5. doi: 10.1016/s1201-9712(99)90033-4. PMID: 10460923.

Halstead SB (2017). demam

berdarah. *Lanset*; 370 :1644–52.

Harapan H, Michie A, Mudatsir M, Sasmono RT, Imrie A (2019). Epidemiology of dengue hemorrhagic fever in Indonesia: analysis of five decades data from the National Disease Surveillance. *BMC Res Notes*. Jun 20;12(1):350. doi: 10.1186/s13104-019-4379-9. PMID: 31221186; PMCID: PMC6587249.

Kularatne SA, Dalugama C (2022). Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. *Clin Med (Lond)*. Jan;22(1):9-13. doi: 10.7861/clinmed.2021-0791. PMID: 35078789; PMCID: PMC8813012.

Leowattana W, Leowattana T (2021). Dengue hemorrhagic fever and the liver. *World J Hepatol*. Dec 27;13(12):1968-1976. doi: 10.4254/wjh.v13.i12.1968. PMID: 35070001; PMCID: PMC8727196.

Malavige GN, Ogg GS (2017). Pathogenesis of vascular leak in dengue virus infection. *Immunology*. Jul;151(3):261-269. doi: 10.1111/imm.12748. Epub 2017 May 24. PMID: 28437586; PMCID: PMC5461104.

Mosquera-Sulbaran JA, Pedreañez A, Hernandez-Fonseca JP, Hernandez-Fonseca H (2023). Angiotensin II and dengue. *Arch Virol*. Jun 27;168(7):191. doi: 10.1007/s00705-023-05814-6. PMID: 37368044.

Narayanan M, Aravind MA, Thilothammal N, Prema R, Sargunam CS, Ramamurty N (2022). Dengue fever epidemic in Chennai--a study of clinical profile and outcome. *Indian Pediatr*. Nov;39(11):1027-33. PMID: 12466573.

Singh RK, Tiwari A, Satone PD, Priya T, Meshram RJ (2023). Updates in the

- Management of Dengue Shock Syndrome: A Comprehensive Review. *Cureus*. Oct 9;15(10):e46713. doi: 10.7759/cureus.46713. PMID: 38021722; PMCID: PMC10631559.
- Shi R, Hamzaoui O, De Vita N, Monnet X, Teboul JL (2020). Vasopressors in septic shock: which, when, and how much? *Ann Transl Med*. Jun;8(12):794. doi: 10.21037/atm.2020.04.24. PMID: 32647719; PMCID: PMC7333107.
- Tuyen TT, Viet NT, Hang NT, Giang NT, Anh DD, Anh DT, Hung HV, et al. (2020). Proinflammatory Cytokines Are Modulated in Vietnamese Patients with Dengue Fever. *Viral Immunol*. Sep;33(7):514-520. doi: 10.1089/vim.2020.0023. Epub 2020 May 22. PMID: 32456596.
- Wang WH, Urbina AN, Chang MR, Assavalapsakul W, Lu PL, Chen YH, Wang SF (2020). Dengue hemorrhagic fever - A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. *J Microbiol Immunol Infect*. Dec;53(6):963-978. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.007. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32265181.