

HUBUNGAN TROMBOSITOPENIA DAN HEMATOKRIT DENGAN MANIFESTASI PERDARAHAN PADA PENDERITA DEMAM DENGUE DAN DEMAM BERDARAH DENGUE

Andrea Livina, Linda W. A. Rotty, A. Lucia Panda
Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Unsrat

Abstract: Dengue fever (DF) and dengue haemorrhagic fever (DHF), an infection disease who still become a health problem in Indonesia. There was increasing cases reported in Indonesia from 2011 to 2012. Thrombocytopenia and plasma leakage signed by haemoconcentration are important indicator in dengue. Bleeding manifestation appears as clinical symptom of DF and DHF that increases mortality ratio of dengue infection. The aim of this study is to investigate the correlation of thrombocytopenia and hematocrit to bleeding manifestation of dengue fever and dengue haemorrhagic fever. This study is retrospective cross-sectional. Forty two men and thirty five women were evaluated in this study, fifty nine of them were diagnosed as DF and eighteen of them were diagnosed as DHF. The correlation of thrombocytes to hematocrit used nonparametric Spearman test, the result were significant with $p=0,000$ and $r=-0,183$. The correlation of thrombocytes to the occurrence of bleeding manifestation and hematocrit to the occurrence of bleeding manifestation, both were not significant, with $p=0,714$ and $p=0,153$. This study suggest that there were a very weak correlation between thrombocytes and hematocrit and no correlation between thrombocytopenia and hematocrit with bleeding manifestation.

Keywords: Dengue Fever, Dengue Haemorrhagic Fever, Thrombocytopenia, Hematocrit, and Bleeding Manifestation.

Abstrak: Demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit infeksi yang masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia. Telah dilaporkan terdapat peningkatan jumlah kasus di Indonesia dari tahun 2011 ke tahun 2012. Berdasarkan kriteria laboratorium WHO, jumlah trombosit yang rendah (trombositopenia) dan kebocoran plasma yang ditandai dengan hemokonsentrasi merupakan indikator penting pada DD dan DBD. Gejala klinis DD dan DBD dapat disertai dengan manifestasi perdarahan yang akan meningkatkan rasio mortalitas penderita infeksi dengue. Penelitian yang bertujuan untuk mengetahui hubungan trombositopenia dan hematokrit dengan manifestasi perdarahan pada penderita demam dengue dan demam berdarah dengue ini menggunakan metode retrospektif dengan studi *cross-sectional*. Sampel pada penelitian ini terdiri dari 42 orang laki-laki dan 35 orang perempuan. Penderita DD berjumlah 59 orang dan penderita DBD berjumlah 18 orang. Uji nonparametrik *Spearman* terhadap trombosit dan hematokrit mendapat hasil signifikan ($p=0,000$; $r=-0,183$). Uji nonparametrik *Spearman* terhadap trombosit dan manifestasi perdarahan mendapat hasil yang tidak signifikan ($p=0,714$). Uji nonparametrik *Spearman* terhadap hematokrit dan manifestasi perdarahan mendapat hasil yang tidak signifikan ($p=0,153$). Dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi yang sangat lemah antara trombosit dan hematokrit, tidak terdapat hubungan yang bermakna antara trombositopenia dan hematokrit dengan manifestasi perdarahan.

Kata kunci: Demam Dengue, Demam Berdarah Dengue, Trombositopenia, Hematokrit, dan Manifestasi Perdarahan.

Demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit infeksi yang masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia. Dengue disebabkan oleh virus yang termasuk dalam genus *Flavivirus*, famili *Flaviviridae*. Virus dengue ini disebarkan oleh nyamuk *Aedes*. Penularan terjadi jika manusia tergigit oleh nyamuk yang terinfeksi virus dengue. Terdapat 4 jenis serotipe virus yang dulunya dikenal sebagai kelompok B *Arthropod Virus* (Arbovirosis), yaitu DEN1, DEN2, DEN3, DEN4.^{1,2}

Di Indonesia, DBD pertama kali ditemukan di kota Surabaya pada tahun 1968 dimana sebanyak 58 orang terinfeksi dan 24 orang diantaranya meninggal dunia. Sejak saat itu, penyakit ini menyebar luas ke seluruh Indonesia.² Lebih dari 100 negara di Afrika, Amerika, Mediterania Timur, Asia Tenggara, dan Pasifik Barat merupakan daerah endemik demam dengue dan demam berdarah dengue. Telah dilaporkan terdapat peningkatan jumlah kasus demam dengue dan demam berdarah dengue di Indonesia yaitu 58.065 kasus pada tahun 2011 menjadi 74.062 kasus pada tahun 2012. Angka kematian di Indonesia merupakan peringkat pertama di Asia Tenggara yaitu 52,5% diikuti dengan negara Sri Lanka di posisi kedua yaitu 17,9%.³ Angka insiden demam berdarah dengue di Sulawesi Utara pada tahun 2009 adalah 68,79 per 100.000 penduduk yang merupakan peringkat ketujuh dari 33 provinsi.²

Patogenesis terjadinya DBD hingga saat ini masih diperdebatkan. Teori yang banyak dianut adalah hipotesis infeksi sekunder (*secondary heterologous infection theory*) atau teori *antibody dependent enhancement* (ADE). Hipotesis infeksi sekunder menyatakan bahwa seseorang yang terinfeksi kedua kalinya dengan virus dengue yang berbeda, maka akan terjadi reaksi anamnestic dari antibodi heterolog yang telah ada sebelumnya. Ikatan virus-antibodi non-netralisir ini mengaktivasi

makrofag dan akan bereplikasi di dalam makrofag, sedangkan teori ADE menyatakan bahwa adanya antibodi yang timbul justru bersifat mempercepat replikasi virus pada monosit atau makrofag.⁴ Siklus intraseluler virus dengue hampir serupa dengan siklus virus lain yang juga tergolong dalam genus *flavivirus*. Infeksi virus dengue dimulai saat vektor mengambil darah host dan memasukkan virus ke dalamnya. Virus dengue berikatan dan masuk ke dalam sel host melalui proses endositosis yang dimediasi oleh reseptor afinitas rendah seperti sel dendritik. Mekanisme imunopatogenesis infeksi virus dengue melibatkan respon humoral berupa pembentukan antibodi yang berperan dalam proses netralisasi virus, sitolisis yang dimediasi komplemen dan sitotoksitas yang dimediasi antibodi. Juga melibatkan limfosit T baik T-helper (CD4) dan T sitotoksik (CD8), monosit dan makrofag, sitokin serta aktivasi komplemen.⁵ Terjadinya infeksi makrofag, monosit atau sel dendritik oleh virus dengue melalui proses endositosis yang dimediasi reseptor dan atau melalui ikatan kompleks virus antibodi dengan reseptor Fc. Infeksi ini secara langsung mengaktivasi sel T helper (CD4) dan sel T sitotoksik (CD8) yang menghasilkan limfokin dan interferon γ . Selanjutnya, interferon γ akan mengaktivasi makrofag yang menyebabkan sekresi berbagai mediator inflamasi seperti TNF α , IL-1, dan PAF (*platelet activating factor*), IL-6 dan histamin. Mediator inflamasi ini mengakibatkan terjadinya disfungsi sel endotel dan terjadi kebocoran plasma. Selain itu, kompleks virus dan antibodi ini akan mengaktifkan sistem komplemen dengan mensekresikan C3a dan C5a, yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah sehingga terjadi ekstravasasi plasma dari intravaskuler menuju ekstrasvaskuler. Selain disfungsi endotel yaitu terjadi peningkatan permeabilitas vaskuler, kompleks virus

antibodi yang terbentuk juga mengaktifkan sistem koagulasi, sistem fibrinolisis, kinin, dan gangguan terhadap proses agregasi trombosit, yang secara keseluruhan akan mengakibatkan manifestasi perdarahan yang timbul pada DBD.⁴

Gejala-gejala klasik demam dengue adalah demam, sakit kepala, nyeri punggung, nyeri belakang bola mata, fotofobia, dan nyeri otot/sendi/tulang.¹ Demam dengue dapat terjadi dengan atau tanpa manifestasi perdarahan. Tanda klinik yang dapat ditemukan sebagai manifestasi perdarahan adalah petekia atau positif pada tes *tourniquet*, epistaksis, hipermenorea, dan perdarahan saluran cerna. Pemeriksaan laboratorium yang dapat ditemukan antara lain adalah leukosit total biasanya normal pada saat demam, trombosit biasanya normal atau kadang terjadi trombositopenia ringan ($100.000 - 150.000/\text{mm}^3$), dan peningkatan hematokrit (5-10%). Pada demam berdarah dengue, gejala klinis yang terjadi sama dengan demam dengue, ditambah dengan adanya kebocoran plasma. Kebocoran plasma ditandai dengan adanya hemokonsentrasi, efusi pleura, asites, atau hipoproteinemia/albuminemia. Pemeriksaan laboratorium yang didapatkan antara lain ialah trombositopenia ($<100.000/\text{mm}^3$) dan peningkatan hematokrit ($\geq 20\%$).¹

Pemeriksaan darah tepi sangat bermanfaat dalam pemantauan kondisi penderita dan penentuan prognosis.⁶ Berdasarkan kriteria laboratorium WHO, jumlah trombosit yang rendah (trombositopenia) dan kebocoran plasma yang ditandai dengan hemokonsentrasi merupakan indikator penting terhadap diagnosa DD dan DBD.¹ Suatu penelitian mengungkapkan bahwa jumlah trombosit tidak berkorelasi baik dengan perdarahan.⁷ Walaupun demikian, dalam penelitian di Lahore tahun 2009 didapatkan 14,9% penderita dengue dengan trombositopenia mengalami manifestasi perdarahan.⁸ Penderita dengan manifestasi perdarahan

memiliki rasio mortalitas 3-4 kali lebih besar dibandingkan dengan penderita tanpa manifestasi perdarahan.⁹ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan trombositopenia dan hematokrit dengan manifestasi perdarahan pada penderita demam dengue dan demam berdarah dengue.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat retrospektif observasional analitik dengan pendekatan potong lintang.

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam RSU Bethesda Tomohon pada bulan November – Desember 2013.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi dari penelitian ini adalah penderita demam dengue dan demam berdarah dengue di RSU Bethesda Tomohon. Sampel penelitian ini adalah penderita dewasa yang menderita demam dengue dan demam berdarah dengue yang dirawat di RSU Bethesda Tomohon periode 1 Juli 2011 – 30 Juni 2013.

Analisis Data

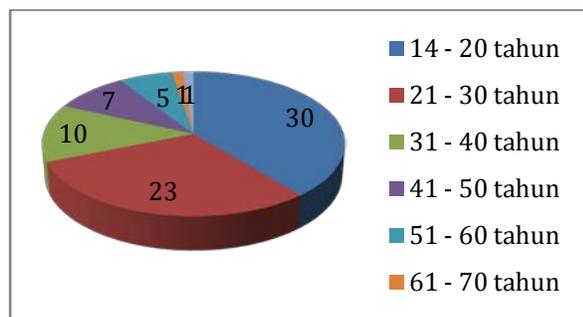
Analisa univariat dilakukan untuk mengetahui deskripsi data yang diperoleh dari rekam medis penderita DD dan DBD. Analisis bivariat dilakukan untuk melihat hubungan antara trombositopenia dan hematokrit dengan manifestasi perdarahan pada penderita DD dan DBD dengan menggunakan analisis nonparametrik Spearman.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Sampel Penelitian

Jumlah sampel pada penelitian ini adalah 77 orang terdiri dari 59 orang

(76,6%) penderita DD dan 18 orang (23,4%) penderita DBD. Terdapat 42 orang (54,5%) penderita berjenis kelamin laki-laki dan 35 orang (45,5%) penderita berjenis kelamin perempuan. Kelompok usia 14-20 tahun merupakan kelompok usia terbanyak yaitu 30 orang (39,0%).



Gambar 1. Distribusi Kelompok Usia

Distribusi Gejala Klinis Penderita

Gejala klinis tersering yang timbul pada penderita DD dan DBD adalah demam (100%), sakit kepala (67,5%), dan muntah (40,3%). Gejala klinis yang paling sedikit timbul adalah ruam (3,9%)

Tabel 1 : Distribusi Gejala Klinis

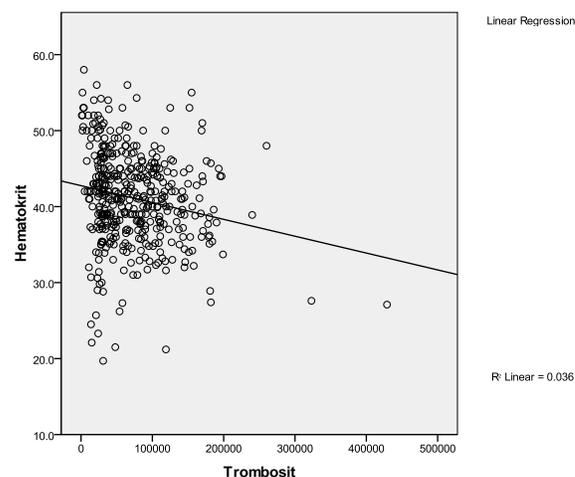
Gejala	Jumlah	Persentase
Demam	77	100%
Sakit kepala	52	67,5%
Muntah	31	40,3%
Pusing	16	20,8%
Mual	24	31,2%
Nyeri ulu hati	10	13,0%
Sakit seluruh tubuh	10	10,3%
Sakit tulang belakang	7	9,1%
Diare	7	9,1%
Lemah	7	9,1%
Sakit perut	7	9,1%
Nyeri retro-orbital	4	5,2%
Nyeri otot	4	5,2%
Ruam	3	3,9%

Distribusi Manifestasi Perdarahan

Tiga puluh delapan penderita (49,4%) tidak mengalami manifestasi perdarahan. Penderita yang mengalami perdarahan ringan berjumlah 36 orang (50,6%), 7 orang (9,1%) diantaranya memiliki hasil tes Rumpel Leede positif, 14 orang (18,2%) mengalami petekia, 11 orang (14,3%) mengalami epistaksis, dan 4 orang (5,2%) lainnya mengalami perdarahan gusi. Tiga orang (3,9%) penderita mengalami perdarahan saluran cerna, sedangkan tidak ada penderita yang mengalami perdarahan berat yang menyebabkan syok.

Hubungan Trombosit dan Hematokrit

Hasil uji nonparametrik *Spearman* memperlihatkan hubungan yang signifikan antara trombosit dan hematokrit pada penderita DD dan DBD ($r = -0,183$; $p = 0,000$).



Gambar 2. Scatterplot Hubungan antara Trombosit dan Hematokrit

Hubungan Trombosit dan Manifestasi Perdarahan

Berdasarkan hubungan antara trombosit dengan manifestasi perdarahan menggunakan uji nonparametrik *Spearman*, diperoleh $r = 0,042$ dengan $p = 0,714$. Hasil ini menyatakan tidak ada hubungan yang bermakna antara trombosit dengan

Tabel 2 : Distribusi Manifestasi Perdarahan Penderita

Derajat Perdarahan	Manifestasi Perdarahan	N	Persentase (%)
Tanpa bukti perdarahan		38	49,4
Perdarahan ringan	Rumple Leede positif	7	9,1
	Petekia	14	18,2
	Epistaksis	11	14,3
	Perdarahan gusi	4	5,2
Perdarahan sedang	Perdarahan saluran cerna	3	3,9
Perdarahan berat		0	0
Total		77	100,0

manifestasi perdarahan pada pasien DD dan DBD ($p = 0,714 > \alpha = 0,05$).

Hubungan Hematokrit dan Manifestasi Perdarahan

Berdasarkan hubungan antara hematokrit dengan manifestasi perdarahan menggunakan analisis koefisien korelasi Spearman, diperoleh $r = -0,164$ dengan $p = 0,153$. Hasil ini menyatakan tidak ada hubungan yang bermakna antara hematokrit dengan manifestasi perdarahan pada pasien DD dan DBD ($p = 0,153 > \alpha = 0,05$).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan penderita DD dan DBD yang berjenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan penderita berjenis kelamin perempuan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Diana¹⁰ yang menunjukkan bahwa penderita laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Kesamaan ini kemungkinan disebabkan oleh laki-laki lebih banyak beraktivitas di luar rumah sehingga lebih rentan terkena gigitan nyamuk *Aedes aegypti*.

Usia terendah penderita adalah 14 tahun dan usia tertingginya adalah 74 tahun. Kelompok usia terbanyak ialah 14-20 tahun sebesar 30 orang. Hasil ini serupa dengan penelitian sebelumnya oleh Valentino¹¹ yang memiliki hasil usia terendah penderita 14

tahun dengan usia tertinggi berusia 72 tahun, serta usia terbanyak ialah 19 tahun. Penelitian lain juga memberikan hasil bahwa penderita dengan usia dewasa muda (<40 tahun) lebih banyak dibandingkan dengan usia dewasa madya (40-60 tahun)¹². Hal ini menunjukkan bahwa usia dewasa muda lebih rentan terkena infeksi dengue karena merupakan usia produktif untuk bekerja sehingga lebih sering beraktivitas di luar rumah.

Gejala klinis yang timbul pada penderita DD dan DBD pada penelitian ini umumnya adalah demam, sakit kepala, dan muntah. Ruam, nyeri otot, dan nyeri retro-orbital jarang timbul pada penderita DD dan DBD pada penelitian ini. Hal ini sesuai oleh penelitian yang dilakukan oleh Singh dkk¹³ bahwa demam, sakit kepala, dan nyeri belakang merupakan gejala klinis yang timbul pada umumnya. Gejala-gejala klinis ini juga merupakan kriteria diagnosis demam dengue dan demam berdarah dengue yang ditetapkan oleh WHO SEARO¹.

Manifestasi perdarahan tersering yang timbul pada penderita ialah petekia (18,2%) dan yang kedua tersering adalah epistaksis (14,3%). Sebaliknya, penderita DD dan DBD yang tidak mengalami manifestasi perdarahan cukup banyak yaitu 38 orang (49,4%). Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Chhina dkk¹⁴

Tabel 3 : Hubungan Trombosit dengan Hematokrit dan Hubungan Trombosit dan Hematokrit dengan Manifestasi Perdarahan

		Hematokrit	
Spearman's rho	Trombosit	Correlation Coefficient	-0,183
		Sig. (2-tailed)	0,000
		N	430
		TingkatPerdarahan	
TingkatTrombosit	Trombosit	Correlation Coefficient	0,042
		Sig. (2-tailed)	0,714
		N	77
		TingkatPerdarahan	
TingkatHematokrit	Hematokrit	Correlation Coefficient	-0,164
		Sig. (2-tailed)	0,153
		N	77

yang menunjukkan perdarahan saluran cerna merupakan manifestasi perdarahan yang tersering, diikuti oleh petekia dan perdarahan gusi. Perbedaan ini kemungkinan terjadi karena perbedaan tempat penelitian, dimana penelitian sebelumnya dilakukan di India dan memiliki banyak sampel yang mengalami trombositopenia berat. Pada penelitian ini tidak didapatkan trombositopenia yang berat dan manifestasi perdarahan berat yang berjumlah banyak.

Hasil penelitian melalui uji nonparametrik *Spearman* mendapatkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara trombosit dan hematokrit pada penderita demam dengue dan demam berdarah dengue dengan korelasi negatif yang sangat lemah. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Diana¹⁰ yang menunjukkan adanya korelasi yang sangat rendah antara trombosit dan hematokrit.

Virus dengue ini akan membentuk kompleks virus antibodi yang berperan dalam peningkatan permeabilitas vaskular dan disfungsi endotel. Kompleks virus antibodi juga diyakini berperan dalam destruksi trombosit karena ditemukannya kompleks imun ini pada permukaan trombosit yang mengeluarkan ADP

(*adenosine diphosphate*) sebagai penyebab agregasi trombosit yang kemudian akan dimusnahkan oleh sistem retikuloendotelial khususnya limpa dan hati.⁴ Teori ini mendukung adanya hubungan antara trombosit dengan hematokrit pada penderita demam dengue dan demam berdarah dengue.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara trombosit dengan manifestasi perdarahan pada penderita demam dengue dan demam berdarah dengue. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Gomber dkk¹⁵ bahwa tidak terdapat hubungan antara nilai trombosit dengan manifestasi perdarahan pada penderita DBD.

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara hematokrit dengan manifestasi perdarahan ($p > 0,05$). Sampai saat ini belum ada penelitian yang menghubungkan antara hematokrit dengan manifestasi perdarahan. Penelitian yang lain menghubungkan hematokrit dengan syok dan tingkat keparahan dari penyakit DD dan DBD.

Penyebab perdarahan pada pasien DBD adalah vaskulopati, trombositopenia, gangguan fungsi trombosit, dan koagulasi

intravaskular yang menyeluruh. Kompleks virus antibodi mengakibatkan trombositopenia dan juga gangguan fungsi trombosit. Selain itu, kompleks virus antibodi ini mengaktifkan faktor Hageman (faktor XIIa) sehingga terjadi gangguan sistem koagulasi dan fibrinolisis yang memperberat perdarahan, serta mengaktifkan sistem kinin dan komplemen yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan kebocoran plasma serta meningkatkan risiko terjadinya KID yang juga memperberat perdarahan yang terjadi.⁴ Banyak faktor yang dapat menyebabkan terjadinya manifestasi perdarahan pada infeksi dengue. Penelitian ini tidak mengkaji tentang gangguan sistem koagulasi dan fibrinolisis yang juga menjadi faktor penyebab terjadinya manifestasi perdarahan.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dan pembahasan dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Terdapat hubungan antara trombosit dengan hematokrit pada penderita demam dengue dan demam berdarah dengue dimana keduanya memiliki korelasi negatif yang sangat lemah.
2. Tidak terdapat hubungan antara trombositopenia dengan manifestasi perdarahan pada penderita demam dengue dan demam berdarah dengue.
3. Tidak terdapat hubungan antara hematokrit dengan manifestasi perdarahan pada penderita demam dengue dan demam berdarah dengue.

SARAN

1. Mengurangi bias dengan memperhitungkan faktor koagulasi pada penderita demam dengue dan demam berdarah dengue.
2. Menggunakan metode penelitian prospektif dengan data primer agar dapat

mengetahui setiap manifestasi perdarahan yang timbul.

DAFTAR PUSTAKA

1. **WHO.** Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. World Health Organization; 2011.
2. **Pusat Data dan Informasi.** Profil kesehatan Indonesia tahun 2009. Jakarta: Departemen Kesehatan; 2010.
3. **Anonymous.** WHO South-East Asia Region: reported cases and deaths of dengue from 2003 to 2012. 2013.
4. **Rena NMRA, Utama S, Parwati T.** Kelainan hematologi pada demam berdarah dengue. J Peny Dalam. 2009;10:3.
5. **Clyde K, Kyle J, Harris E.** Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. Journal of Virology. 2006; 80:11418-31.
6. **Jameel T, Mehmood K, Mujtaba G, Choudhry N, Afzal N, Paul RF.** Changing haematological parameters in dengue viral infections. K Ayub Med Coll Abbottabad. 2012; 24(1).
7. **Schexneider KI, Reedy EA.** Trombocytopenia in dengue fever. Current Hematology Reports. 2005, 4(2);145-148.
8. **Khan KM, Hussain I.** Trends of clinical symptoms and haematological profile of dengue fever among hospitalized patients at Sir Ganga Ram Hospital, Lahore [homepage on the internet]. Nodate [cited 2013 Nov22]. Available from: http://pjmhsonline.com/trends_of_clinical_symptoms_and.htm

9. **Ong A, Sandar M, Chen MI, Sin LY.** Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. *International Journal of Infectious Disease.* 2007, 11;263-267.
10. **Diana M.** Korelasi antara trombositopenia dengan hemokonsentrasi sebagai faktor predisposisi terjadinya syok pada pasien demam berdarah dengue di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Semarang: FK Undip; 2007.
11. **Valentino B.** Hubungan antara hasil pemeriksaan darah lengkap dengan derajat klinik infeksi dengue pada pasien dewasa di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Semarang: FK Undip; 2012.
12. **Nopianto H.** Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap lama rawat inap pada pasien demam berdarah dengue di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Semarang: FK Undip; 2012.
13. **Singh NP, Jhamb R, Agarwal SK, Gaiha M, Dewan R, Daga MK, et al.** The 2003 Outbreak of dengue fever in Delhi, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* Vol 36. 2005.
14. **Chhina DK, Goyal O, Goyal P, Kumar R, Puri S, Chhina RS.** Haemorrhagic manifestations of dengue fever. *Indian J Med Res.* 2009;129; 718-720.
15. **Gomber S, Ramachandran VG, Kumar S, Agarwal KN, Gupta P, Dewan DK.** Hematological observations as diagnostic markers in dengue hemorrhagic fever – a reappraisal. *Indian Pediatrics.* 2001;38;477-81.