

Deteksi Virus *Dengue* Menggunakan Metode *Loop-Mediated Isothermal Amplification* (LAMP) pada Pasien Terduga Demam Berdarah Berdasarkan Nilai Trombosit

[Detection of *Dengue* Virus Using the *Loop-Mediated Isothermal Amplification* (LAMP) Method in Suspected *Dengue* Fever Patients Based on Platelet Count]

Emilia Indah Widyastuti¹⁾, Miftahul Mushlih^{1)*}.

¹⁾Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Jawa Timur, Indonesia

*Email Penulis Korespondensi: mif.mushlih@umsida.ac.id

Abstract. *Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) remains a major public health problem in Indonesia. Thrombocytopenia is one of the laboratory findings commonly used as an indicator for the diagnosis and monitoring of patients with DHF. In addition, Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) is a molecular diagnostic method used to detect dengue virus RNA. This study aimed to determine the relationship between thrombocytopenia categories and RT-LAMP results in patients suspected of having DHF. This laboratory experimental study included 30 patient samples that were classified as suspected DHF cases based on the physician's provisional diagnosis. Platelet counts were measured using a Zybion hematology analyzer and categorized into mild, moderate, severe, and very severe thrombocytopenia. All samples were examined using RT-LAMP targeting the C-prM gene of the dengue virus, and the data were analyzed using the Chi-Square test with interpretation based on Fisher's Exact Test. RT-LAMP detected dengue virus RNA in 26 samples (86.7%), while 4 samples (13.3%) tested negative. Statistical analysis showed no significant association between thrombocytopenia categories and RT-LAMP results ($p = 0.696$). Positive RT-LAMP results were observed across all thrombocytopenia categories.*

Keywords: *Dengue Hemorrhagic Fever, thrombocytopenia, RT-LAMP, dengue virus, dengue viral RNA.*

Abstrak. *Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit infeksi yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Trombositopenia merupakan salah satu temuan laboratorium yang sering digunakan sebagai indikator diagnosis dan pemantauan pasien DBD. Selain itu, Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) merupakan metode diagnostik molekuler untuk mendeteksi RNA virus dengue. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kategori trombositopenia dan hasil RT-LAMP pada pasien terduga DBD. Penelitian eksperimental laboratorium ini menggunakan 30 sampel pasien yang ditetapkan sebagai terduga DBD berdasarkan diagnosis sementara oleh dokter. Jumlah trombosit diperiksa menggunakan hematology analyzer Zybion, kemudian dikelompokkan menjadi trombositopenia ringan, sedang, berat, dan sangat berat. Seluruh sampel diperiksa menggunakan RT-LAMP dengan target gen C-prM virus dengue, kemudian dianalisis menggunakan uji Chi-Square dan Fisher's Exact Test. Hasil pemeriksaan RT-LAMP menunjukkan 26 sampel (86,7%) positif dan 4 sampel (13,3%) negatif. Analisis menunjukkan tidak terdapat hubungan antara kategori trombositopenia dan hasil RT-LAMP ($p=0,696$). Hasil positif RT-LAMP ditemukan pada seluruh kategori trombositopenia.*

Kata Kunci - *Demam Berdarah Dengue, trombositopenia, RT-LAMP, virus dengue, RNA virus dengue.*

I. PENDAHULUAN

Dengue masih menjadi masalah kesehatan global yang signifikan, terutama di wilayah tropis dan subtropis. Penyakit yang disebabkan oleh virus *dengue* dan ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti* serta *Aedes albopictus* ini dipengaruhi oleh kondisi iklim panas dan lembap, curah hujan tinggi, serta urbanisasi yang tidak terkendali [1],[2]. Hingga April 2024, World Health Organization (WHO) melaporkan lebih dari 7,6 juta kasus *dengue* dan lebih dari 3.000 kematian di dunia [3]. Di Indonesia, setelah mengalami penurunan menjadi 114.720 kasus dan 894 kematian pada tahun 2023, jumlah kasus DBD kembali meningkat menjadi 210.644 kasus dengan 1.239 kematian hingga minggu ke-43 tahun 2024, menunjukkan bahwa DBD masih menjadi ancaman kesehatan yang serius [4]. Di Jawa Timur, angka kesakitan DBD pada tahun 2025 mencapai 58 per 100.000 penduduk, dengan angka tertinggi di Kota Pasuruan (226,5 per 100.000 penduduk), Jombang (135,2 per 100.000 penduduk) dan Kota Probolinggo (130,6 per 100.000 penduduk) [5].

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit akibat infeksi virus *dengue* yang ditandai secara klinis oleh demam tinggi dan gejala perdarahan [6]. Selain manifestasi klinis tersebut, DBD juga ditandai oleh perubahan parameter laboratorium terutama penurunan jumlah trombosit (trombositopenia) [7]. Jumlah trombosit normal

Copyright © Universitas Muhammadiyah Sidoarjo. This preprint is protected by copyright held by Universitas Muhammadiyah Sidoarjo and is distributed under the Creative Commons Attribution License (CC BY). Users may share, distribute, or reproduce the work as long as the original author(s) and copyright holder are credited, and the preprint server is cited per academic standards.

Authors retain the right to publish their work in academic journals where copyright remains with them. Any use, distribution, or reproduction that does not comply with these terms is not permitted.

berkisar antara 150.000–400.000/mm³, sedangkan penurunan jumlah trombosit di bawah 150.000/mm³ didefinisikan sebagai trombositopenia [8][9]. Trombositopenia merupakan salah satu temuan laboratorium khas yang berperan penting dalam diagnosis dan pemantauan pasien DBD. Berdasarkan jumlah trombosit, trombositopenia dapat diklasifikasikan menjadi trombositopenia ringan ($101\text{--}149 \times 10^3/\mu\text{L}$), sedang ($51\text{--}100 \times 10^3/\mu\text{L}$), berat ($21\text{--}50 \times 10^3/\mu\text{L}$) dan sangat berat ($\leq 20 \times 10^3/\mu\text{L}$) sebagai gambaran tingkat keparahan penurunan trombosit [10]. Meskipun pemeriksaan jumlah trombosit dan antigen NS1 banyak digunakan dalam menunjang diagnosis DBD, keduanya memiliki keterbatasan sehingga diagnosis klinis masih dapat berbeda dengan hasil konfirmasi laboratorium [11]. Namun, gejala klinis DBD sering menyerupai penyakit lain sehingga dapat menyebabkan ketidaktepatan diagnosis. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa hanya 88,5% kasus DBD yang sesuai antara diagnosis klinis dan konfirmasi laboratorium, sementara penelitian lain melaporkan hanya 55,6% rekam medis memenuhi kriteria diagnosis DBD dan hanya 8,2% kasus suspek DBD yang sesuai dengan hasil RT-qPCR [12],[13],[14].

Diagnosis *dengue* dapat dilakukan melalui pemeriksaan serologis dan molekuler. Pemeriksaan antigen NS1 mampu mendeteksi infeksi pada fase awal, sedangkan IgM dan IgG digunakan pada fase selanjutnya meskipun memiliki keterbatasan terkait waktu munculnya antibodi dan reaktivitas silang [15]. Metode RT-PCR memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dalam mendeteksi RNA virus *dengue*, namun memerlukan peralatan yang kompleks dan biaya yang relatif mahal [16]. Oleh karena itu, metode *Loop-Mediated Isothermal Amplification* (LAMP) dikembangkan sebagai alternatif diagnostik molekuler yang lebih sederhana dan cepat karena tidak memerlukan *thermal cycler* [17]. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa RT-LAMP mampu mendeteksi dan membedakan keempat serotipe virus *dengue* dalam waktu sekitar 30 menit dengan sensitivitas yang sebanding dengan RT-PCR [18]. Penelitian lain juga melaporkan bahwa RT-LAMP memiliki tingkat kesesuaian yang tinggi dengan RT-qPCR, mampu mendeteksi hingga 10 salinan RNA virus, serta meningkatkan deteksi infeksi *dengue* ketika dikombinasikan dengan pemeriksaan serologi [19]. Selain itu, penelitian lain menunjukkan bahwa RT-LAMP tetap efektif digunakan pada fase awal hingga fase intermediet infeksi, termasuk ketika kadar antigen NS1 mulai menurun dan antibodi IgM belum terbentuk secara optimal [20]. Studi di RS Dr. Soetomo Surabaya juga menunjukkan bahwa RT-LAMP dapat mendeteksi berbagai serotipe virus *dengue* dengan waktu pemeriksaan yang lebih singkat dibandingkan metode konvensional [14]. Mengingat trombositopenia merupakan indikator laboratorium penting pada DBD [21], penggunaan metode LAMP pada pasien dengan trombositopenia berpotensi meningkatkan kecepatan dan ketepatan diagnosis ini melalui deteksi langsung RNA virus *dengue* [22].

II. METODE

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental laboratorium yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kategori nilai trombositopenia dengan hasil deteksi virus *dengue* menggunakan metode *Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification* (RT-LAMP) pada pasien terduga Demam Berdarah *Dengue* (DBD). Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya dengan nomor sertifikat 0606/HRECC.FODM/VI/2026. Populasi penelitian meliputi seluruh pasien ditetapkan sebagai terduga DBD berdasarkan diagnosis sementara oleh dokter dan menjalani pemeriksaan darah lengkap di RS Bhayangkara Porong, Kabupaten Sidoarjo. Sampel penelitian berjumlah 30 pasien yang dipilih menggunakan teknik *purposive sampling* berdasarkan kriteria inklusi yaitu pasien usia 18–59 tahun, mengalami demam hari ke-3 hingga ke-5, memiliki data laboratorium lengkap, serta nilai trombosit $<150.000/\mu\text{L}$ [10]. Data jumlah trombosit diperoleh dari hasil pemeriksaan hematologi rutin di Laboratorium RS Bhayangkara Porong menggunakan metode impedansi (*electrical impedance*) dengan alat hematology analyzer Zybion, kemudian dikelompokkan menjadi trombositopenia ringan ($101\text{--}149 \times 10^3/\mu\text{L}$), sedang ($51\text{--}100 \times 10^3/\mu\text{L}$), berat ($21\text{--}50 \times 10^3/\mu\text{L}$) dan sangat berat ($\leq 20 \times 10^3/\mu\text{L}$) sesuai kategori penelitian [10]. Selanjutnya, seluruh sampel diperiksa menggunakan metode RT-LAMP dengan target gen *C-prM* virus *dengue*. Penelitian dilaksanakan pada bulan Juni 2026 di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sidoarjo.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi mikropipet, tip steril, vortex mixer, mikrocentrifuge, *water bath*, tabung mikro RNase-free 1,5 mL, *spin column*, *collection tube*, dan hematology analyzer Zybion. Bahan yang digunakan meliputi sisa sampel darah vena (*whole blood*) pasien terduga DBD sebanyak ± 2 mL dalam tabung EDTA yang masih layak digunakan untuk pemeriksaan molekuler, *RNA Kit Tiangen*, kloroform, etanol, RNase-free ddH₂O, serta reagen RT-LAMP. Ekstraksi RNA virus *dengue* dilakukan sesuai dengan *Reagen Kit Tiangen* menggunakan metode *spin column*. Sebanyak 250 μL *whole blood* ditambahkan ke dalam 750 μL buffer RZ, kemudian dihomogenkan menggunakan *vortex* dan diinkubasi selama 5 menit pada suhu 15–30°C. Selanjutnya ditambahkan 200 μL kloroform, dihomogenkan selama 15 detik, diinkubasi selama 3 menit pada suhu ruang, kemudian disentrifugasi pada kecepatan 12.000 rpm selama 10 menit. Supernatan yang terbentuk dipindahkan ke tabung mikro baru dan ditambahkan etanol sebanyak 0,5 kali volume supernatan, kemudian dimasukkan ke dalam *spin column* dan disentrifugasi pada kecepatan 12.000 rpm selama 30 detik. Filtrat dibuang, kemudian dilakukan pencucian menggunakan 500 μL buffer RD yang disentrifugasi pada kecepatan 12.000 rpm selama 30 detik, dilanjutkan dengan

pencucian menggunakan 500 μL buffer RW sebanyak dua kali dengan sentrifugasi pada kecepatan yang sama. Setelah filtrat dibuang, *spin column* dipindahkan ke *collection tube* baru dan disentrifugasi pada kecepatan 12.000 rpm selama 2 menit untuk menghilangkan sisa etanol. Selanjutnya *spin column* dipindahkan ke tabung RNase-free 1,5 mL yang baru, ditambahkan 30–100 μL RNase-free ddH₂O, diinkubasi selama 2 menit pada suhu ruang, kemudian disentrifugasi pada kecepatan 12.000 rpm selama 2 menit untuk memperoleh RNA hasil ekstraksi. RNA hasil ekstraksi kemudian disimpan sementara sebelum digunakan sebagai *template* pada pemeriksaan RT-LAMP.

Deteksi RNA virus *dengue* dilakukan menggunakan metode RT-LAMP dengan target gen C-prM virus *dengue*. Campuran reaksi RT-LAMP terdiri atas 12,5 μL 2 $\times$ *Taq PCR Master Mix* (Tiangen Biotech), 1 μL enzim *M-MuLV Reverse Transcriptase* (New England Biolabs), 1 μL *Bst 2.0 DNA Polymerase* (New England Biolabs), 2–3 μL RNA templat, 2 μL primer FIP (10 μM), 2 μL primer BIP (10 μM), 1 μL primer LF (10 μM), 1 μL primer LB (10 μM), 0,5 μL primer F3 (10 μM), 0,5 μL primer B3 (10 μM) dan *nuclease-free water* hingga volume total 25 μL . Primer yang digunakan meliputi primer F3 5'-GAGGCTGCAACCATGGAA-3', primer B3 5'-CAGCAGGATCTCTGGTCTCT-3', primer FIP 5'-GCTGCGTTGTGTCTTGGGAGGTTTTCTGTACGCATGGGG TAGC-3', primer BIP 5'-CCCAACACCAGGGGAAGCTGTTTTTTTGTGTTGTGCGGGGG-3', primer *loop forward* (FLP) 5'-CTCCTCTAACCCTAGTC-3', dan primer *loop backward* (BLP) 5'-GGTGGTAAGGACTAG AGG-3' [14]. Reaksi amplifikasi dilakukan pada suhu konstan 63–65°C selama 30–60 menit. Setelah proses amplifikasi selesai sebanyak 0,5 μL GelRed (pengenceran 100x) ditambahkan ke dalam setiap PCR tube, kemudian hasil diamati di bawah sinar ultraviolet (UV). GelRed merupakan pewarna fluoresen yang berikatan dengan asam nukleat hasil amplifikasi sehingga sampel yang menunjukkan fluoresensi diinterpretasikan sebagai hasil positif, sedangkan sampel yang tidak menunjukkan fluoresensi diinterpretasikan sebagai hasil negatif [23]. Untuk memastikan validitas hasil digunakan kontrol positif berupa RNA virus *dengue* dan kontrol negatif berupa *nuclease-free water*.

Data yang diperoleh berupa kategori nilai trombosit dan hasil RT-LAMP dicatat dalam lembar pengamatan, kemudian dianalisis menggunakan program SPSS versi 25. Analisis statistik dilakukan menggunakan uji Chi-Square dengan tingkat kepercayaan 95% dan taraf signifikansi ($p < 0,05$) untuk mengetahui hubungan antara kategori nilai trombosit dengan hasil deteksi virus *dengue* menggunakan metode RT-LAMP.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan 30 sampel darah pasien dengan diagnosis sementara DHF (*Dengue Hemorrhagic Fever*) oleh dokter yang diperoleh dari rumah sakit dan memenuhi kriteria penelitian. Setiap sampel berasal dari pasien yang berbeda sehingga setiap data merepresentasikan satu subjek penelitian. Kemudian sampel terduga DHF dilakukan pencatatan jumlah trombosit yang selanjutnya dikelompokkan berdasarkan tingkat trombositopenia. Setelah dilakukan pencatatan seluruh sampel akan diperiksa menggunakan metode *Loop-Mediated Isothermal Amplification* (LAMP) untuk mendeteksi keberadaan materi genetik virus *Dengue*. Distribusi kategori trombositopenia berdasarkan hasil pemeriksaan LAMP disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi Hasil Pemeriksaan RT-LAMP pada Berbagai Kategori Trombositopenia Pasien Demam Berdarah *Dengue*.

Nilai Trombositopenia (/ μL)	Jumlah Sampel	Hasil LAMP		Presentase (%) LAMP Positif
		Negatif	Positif	
Ringan (101.000-149.000/ μL)	4	0	4	100%
Sedang (51.000-100.000/ μL)	16	2	14	87,5 %
Berat (21.000- 50.000/ μL)	8	2	6	75%
Sangat Berat (≤ 20.000 / μL)	2	0	2	100%
Total Akhir	30	4	26	

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terhadap 30 sampel, kategori trombositopenia sedang (51.000–100.000/ μL) merupakan kelompok dengan jumlah sampel terbanyak, yaitu 16 sampel (53,3%). Kategori trombositopenia berat (21.000–50.000/ μL) menempati urutan kedua dengan jumlah 8 sampel (26,7%). Sementara itu, kategori trombositopenia ringan (101.000–149.000/ μL) ditemukan pada 4 sampel (13,3%), sedangkan kategori trombositopenia sangat berat (≤ 20.000 / μL) merupakan kelompok dengan jumlah sampel paling sedikit, yaitu 2 sampel (6,7%). Hasil tersebut menunjukkan bahwa sebagian besar pasien terduga DBD pada penelitian ini mengalami trombositopenia derajat sedang. Kondisi ini diduga berkaitan dengan waktu pengambilan sampel, yaitu pada hari ke-3 hingga ke-5 demam yaitu ketika jumlah trombosit mulai mengalami penurunan dan sebagian besar pasien mulai datang ke fasilitas pelayanan kesehatan. Pada fase tersebut, jumlah trombosit umumnya telah menurun hingga kategori sedang atau berat sedangkan penurunan hingga kategori sangat berat hanya ditemukan pada sebagian kecil pasien

[24], [25], [26]. Hal ini sesuai dengan mekanisme perjalanan penyakit dengue yang menunjukkan bahwa penurunan jumlah trombosit mulai terjadi menjelang fase kritis dan mencapai titik terendah sekitar hari ke-5 hingga ke-7 perjalanan penyakit [24][26].

Penurunan jumlah trombosit pada infeksi dengue merupakan proses yang melibatkan berbagai mekanisme patogenesis sehingga tidak dapat dijelaskan oleh satu penyebab saja [24], [25], [27]. Virus dengue dapat menyebabkan supresi sementara pada sumsum tulang sehingga menghambat proliferasi sel progenitor hematopoietik dan pematangan megakariosit yang mengakibatkan penurunan produksi trombosit [25], [26]. Selain itu, infeksi dengue juga memicu peningkatan destruksi trombosit melalui mekanisme imun seperti pembentukan antibodi antitrombosit, aktivasi sistem komplemen, peningkatan fagositosis oleh makrofag, peningkatan konsumsi trombosit akibat aktivasi endotel dan proses koagulasi selama infeksi berlangsung [24], [25], [27]. Berbagai mekanisme tersebut menyebabkan jumlah trombosit menurun selama proses infeksi berlangsung [24], [27]. Namun, derajat trombositopenia yang dialami setiap pasien dapat berbeda-beda karena dipengaruhi oleh respons imun individu, serotipe virus dengue, status infeksi primer atau sekunder, virulensi virus dan waktu pemeriksaan dilakukan [24], [25], [27]. Oleh karena itu, meskipun seluruh pasien dalam penelitian ini merupakan pasien terduga DBD, distribusi kategori trombositopenia tetap bervariasi dengan dominasi pada kategori sedang. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang menjelaskan bahwa trombositopenia pada infeksi dengue terjadi akibat penurunan produksi trombosit di sumsum tulang, peningkatan destruksi trombosit melalui mekanisme imun dan meningkatnya penggunaan trombosit dalam proses pembekuan darah selama infeksi berlangsung [24]. Didukung oleh penelitian yang menyatakan bahwa variasi mekanisme tersebut menyebabkan derajat trombositopenia berbeda pada setiap pasien sesuai dengan perjalanan infeksi dan respons imun yang terjadi [25].



Gambar 1 Visualisasi Hasil amplifikasi RNA virus *dengue* menggunakan metode RT-LAMP

Hasil pemeriksaan menggunakan metode RT-LAMP menunjukkan bahwa sebagian besar sampel memberikan hasil positif. Dari 30 sampel yang diperiksa, sebanyak 26 sampel (86,7%) terdeteksi positif mengandung RNA virus dengue, sedangkan 4 sampel (13,3%) menunjukkan hasil negatif. Tingginya proporsi hasil positif tersebut menunjukkan bahwa RT-LAMP mampu mendeteksi keberadaan RNA virus dengue pada sebagian besar pasien yang diduga mengalami infeksi dengue berdasarkan diagnosis awal. Tingginya angka deteksi pada penelitian ini juga diduga dipengaruhi oleh karakteristik sampel yang diambil pada hari ke-3 hingga ke-5 demam sesuai kriteria inklusi penelitian. Pada periode tersebut, sebagian besar pasien masih berada pada fase viremia sehingga virus masih aktif bereplikasi dan RNA virus masih terdapat dalam sirkulasi sehingga dapat dideteksi menggunakan metode molekuler [28]. Pada fase viremia, virus dengue menginfeksi sel dendritik, monosit dan makrofag yang kemudian bereplikasi secara aktif sehingga RNA virus masih terdapat dalam sirkulasi darah. Keberadaan RNA virus tersebut menyediakan target amplifikasi bagi RT-LAMP sehingga metode ini dapat mendeteksi infeksi selama materi genetik virus masih terdapat dalam sampel yang diperiksa [28],[29]. Selain itu, RT-LAMP menggunakan empat hingga enam primer yang mengenali beberapa daerah target pada genom virus sehingga menghasilkan amplifikasi yang berlangsung cepat, spesifik, dan memiliki sensitivitas tinggi meskipun konsentrasi RNA virus relatif rendah [29]. Karakteristik tersebut menjadikan RT-LAMP sebagai metode diagnostik molekuler yang efektif untuk mendeteksi infeksi dengue pada fase akut [17], [19], [29].

Berdasarkan kategori trombositopenia, seluruh sampel pada kategori trombositopenia ringan menunjukkan hasil RT-LAMP positif (100%). Pada kategori trombositopenia sedang, sebanyak 14 dari 16 sampel (87,5%) menunjukkan hasil positif dan 2 sampel (12,5%) menunjukkan hasil negatif. Pada kategori trombositopenia berat, sebanyak 6 dari

8 sampel (75%) menunjukkan hasil positif dan 2 sampel (25%) menunjukkan hasil negatif. Sementara itu, seluruh sampel pada kategori trombositopenia sangat berat juga menunjukkan hasil RT-LAMP positif (100%). Distribusi tersebut menunjukkan bahwa hasil RT-LAMP positif ditemukan pada seluruh kategori trombositopenia. Hal ini mengindikasikan bahwa keberadaan RNA virus dengue tidak hanya ditemukan pada pasien dengan trombosit yang sangat rendah, tetapi juga pada pasien yang masih mengalami trombositopenia ringan hingga sedang. Dengan demikian, derajat trombositopenia tidak selalu mencerminkan keberadaan RNA virus dalam sirkulasi darah karena kedua parameter tersebut dipengaruhi oleh mekanisme biologis yang berbeda selama perjalanan infeksi dengue [28], [31].

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar sampel pada setiap kategori trombositopenia memberikan hasil RT-LAMP positif dengan proporsi positif berkisar antara 75% hingga 100%. Meskipun demikian, masih terdapat empat sampel yang menunjukkan hasil RT-LAMP negatif, yaitu dua sampel pada kategori trombositopenia sedang dan dua sampel pada kategori trombositopenia berat. Hasil tersebut menunjukkan bahwa tingkat penurunan trombosit tidak selalu sejalan dengan keberhasilan deteksi RNA virus dengue menggunakan metode RT-LAMP. Kondisi ini dapat dipengaruhi oleh fase perjalanan penyakit, waktu pengambilan sampel, respons imun pasien serta keberadaan RNA virus di dalam sampel yang diperiksa [28], [32]. Seiring berkembangnya infeksi, sistem imun bawaan dan adaptif berperan dalam mengeliminasi virus melalui produksi interferon, aktivasi sel *Natural Killer* (NK), limfosit T sitotoksik, serta pembentukan antibodi netralisasi. Proses tersebut menyebabkan jumlah RNA virus dalam sirkulasi darah berangsur menurun. RT-LAMP tetap mampu mendeteksi RNA virus selama materi genetik virus masih terdapat dalam sampel. Namun, apabila RNA virus telah dieliminasi dari sirkulasi darah sehingga tidak lagi tersedia sebagai target amplifikasi, maka proses amplifikasi tidak dapat berlangsung dan hasil pemeriksaan menjadi negatif [31],[33].

Data penelitian juga menunjukkan bahwa tingkat keberhasilan deteksi RT-LAMP pada kategori trombositopenia ringan dan sangat berat mencapai 100%. Pada kategori trombositopenia ringan, kondisi ini diduga berkaitan dengan fase awal infeksi ketika virus masih aktif bereplikasi sehingga RNA virus masih terdapat dalam sirkulasi darah dan lebih mudah dideteksi menggunakan RT-LAMP [28], [32]. Pada tahap ini, penurunan jumlah trombosit umumnya belum mencapai derajat yang berat karena proses supresi sumsum tulang dan destruksi trombosit masih berlangsung secara bertahap [31]. Sementara itu, pada kategori trombositopenia sedang tingkat deteksi RT-LAMP sebesar 87,5% menunjukkan bahwa sebagian besar sampel masih memberikan hasil positif meskipun proses penurunan trombosit telah berlangsung. Adanya dua hasil negatif pada kategori ini kemungkinan menunjukkan bahwa sebagian pasien telah memasuki fase ketika respons imun mulai mengeliminasi virus dari sirkulasi darah. RT-LAMP tetap mampu mendeteksi infeksi selama RNA virus masih terdapat dalam sampel. Namun, apabila RNA virus telah dieliminasi sehingga tidak lagi tersedia sebagai target amplifikasi hasil pemeriksaan akan menjadi negatif. Meskipun demikian, trombositopenia dapat tetap berlangsung karena proses imunopatogenesis belum sepenuhnya berhenti. Selama infeksi berlangsung, respons imun tubuh masih menyebabkan trombosit terus mengalami penghancuran. Selain itu, proses peradangan, aktivasi endotel dan proses pembekuan darah juga meningkatkan penggunaan trombosit sehingga jumlahnya tetap menurun. Oleh karena itu, penurunan jumlah trombosit masih dapat ditemukan meskipun RNA virus sudah tidak lagi terdeteksi menggunakan RT-LAMP [28],[29],[33].

Pada kategori trombositopenia berat, presentase hasil deteksi RT-LAMP menurun menjadi 75%. Hasil ini menunjukkan bahwa semakin rendah jumlah trombosit tidak selalu diikuti dengan meningkatnya keberhasilan deteksi RNA virus dengue. Penurunan trombosit pada infeksi dengue tidak hanya dipengaruhi oleh replikasi virus, tetapi juga oleh berbagai mekanisme imun, seperti aktivasi sel endotel, pelepasan mediator inflamasi, peningkatan permeabilitas vaskular, pembentukan antibodi terhadap trombosit dan peningkatan konsumsi trombosit selama proses koagulasi [31], [33]. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa pada fase ini trombositopenia lebih banyak dipengaruhi oleh mekanisme imun dibandingkan oleh keberadaan virus. Apabila RNA virus masih terdapat dalam sampel, RT-LAMP tetap dapat mendeteksinya meskipun jumlahnya telah berkurang. Sebaliknya, apabila RNA virus telah dieliminasi sehingga tidak lagi tersedia sebagai target amplifikasi, hasil RT-LAMP akan menjadi negatif meskipun pasien masih mengalami trombositopenia berat. Penelitian ini menunjukkan bahwa trombositopenia dapat tetap berlangsung setelah proses eliminasi virus karena mekanisme imun masih berlanjut [28], [31], [33].

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa seluruh sampel pada kategori trombositopenia sangat berat terdeteksi positif RT-LAMP sehingga proporsi hasil positif pada kategori ini mencapai 100%. Penelitian ini menunjukkan bahwa pada pasien tersebut proses infeksi masih berlangsung aktif sehingga RNA virus masih dapat terdeteksi dalam sirkulasi darah dan dapat diamplifikasi oleh RT-LAMP. Meskipun jumlah trombosit telah menurun hingga kategori sangat berat, kondisi tersebut tidak selalu menunjukkan bahwa virus telah dieliminasi dari sirkulasi darah. Selama materi genetik virus masih terdapat dalam sampel, RT-LAMP tetap dapat mengamplifikasi target RNA sehingga memberikan hasil positif. Penelitian ini juga didukung oleh penelitian yang menunjukkan bahwa derajat trombositopenia tidak selalu mencerminkan keberadaan RNA virus pada saat pemeriksaan dilakukan, karena dinamika penurunan trombosit dan keberadaan RNA virus dapat berlangsung dengan pola yang berbeda pada setiap pasien [28].

Untuk mengetahui hubungan antara kategori trombositopenia dengan hasil pemeriksaan RT-LAMP, dilakukan analisis statistik menggunakan uji Chi-Square. Namun, berdasarkan hasil pengujian, terdapat beberapa sel pada tabel

kontingensi yang memiliki nilai frekuensi harapan (*expected count*) < 5 sehingga asumsi uji Chi-Square tidak terpenuhi. Oleh karena itu, interpretasi hasil analisis mengacu pada Fisher's Exact Test yang lebih sesuai digunakan pada kondisi tersebut. Hasil analisis hubungan antara kategori trombositopenia dan hasil pemeriksaan RT-LAMP disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hubungan Kategori Trombositopenia dengan Hasil Pemeriksaan LAMP pada Pasien Demam Berdarah Dengue

Nilai Trombositopenia (μL)	Total (n)	Hasil LAMP		Fisher's Exact Test (p-value*)
		Positif	Negatif	
Ringan (100.001–150.000/ μL)	4	4	0	0,696
Sedang (50.001–100.000/ μL)	16	14	2	
Tinggi (21.000–50.000/ μL)	8	6	2	
Sangat Tinggi ($\leq 20.000/\mu\text{L}$)	2	2	0	
Total	30	26	4	

Berdasarkan Tabel 2, sebagian besar sampel pada seluruh kategori trombositopenia menunjukkan hasil RT-LAMP positif. Hasil analisis statistik menggunakan uji Chi-Square dengan interpretasi berdasarkan Fisher's Exact Test menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kategori trombositopenia dengan hasil pemeriksaan RT-LAMP ($p=0,696$). RNA virus dengue tetap terdeteksi pada berbagai kategori trombositopenia, mulai dari ringan, sedang, berat, hingga sangat berat. Data tersebut menunjukkan bahwa derajat penurunan jumlah trombosit belum menunjukkan hubungan yang jelas dengan keberadaan RNA virus dengue yang dideteksi menggunakan metode RT-LAMP. Meskipun trombositopenia merupakan salah satu karakteristik laboratorium pada infeksi dengue, derajat penurunan trombosit tidak selalu mencerminkan keberadaan RNA virus dalam sirkulasi darah. Hal tersebut disebabkan karena jumlah trombosit dipengaruhi oleh proses patogenesis yang kompleks, meliputi supresi sementara sumsum tulang, destruksi trombosit melalui mekanisme imun dan peningkatan konsumsi trombosit selama infeksi berlangsung. Sementara itu, RT-LAMP mendeteksi RNA virus secara langsung sehingga hasil pemeriksaannya bergantung pada keberadaan RNA virus pada saat sampel diambil. Oleh karena itu, pasien dengan jumlah trombosit yang berbeda masih dapat memberikan hasil RT-LAMP yang sama apabila RNA virus masih terdapat dalam sampel yang diperiksa sedangkan pasien dengan jumlah trombosit yang serupa dapat memberikan hasil RT-LAMP yang berbeda apabila keberadaan RNA virus pada saat pemeriksaan tidak sama [29], [32].

Tidak ditemukannya hubungan yang signifikan juga menunjukkan bahwa kemampuan RT-LAMP dalam mendeteksi RNA virus dengue lebih dipengaruhi oleh keberadaan RNA virus sebagai target amplifikasi dibandingkan derajat trombositopenia yang dialami pasien. Hal tersebut berkaitan dengan prinsip kerja RT-LAMP yang mengamplifikasi RNA virus melalui proses transkripsi balik (*reverse transcription*) yang diikuti amplifikasi secara *isothermal* pada suhu konstan menggunakan enzim *Bst DNA polymerase* dan empat hingga enam primer yang mengenali beberapa daerah spesifik pada genom virus. Penggunaan beberapa primer tersebut meningkatkan spesifisitas sekaligus memungkinkan amplifikasi berlangsung secara efisien sehingga RNA virus masih dapat dideteksi meskipun jumlahnya relatif rendah [28]. Namun, keberhasilan amplifikasi tetap bergantung pada keberadaan RNA virus di dalam sampel. Ketika respons imun mulai mengeliminasi virus, jumlah RNA virus dalam sirkulasi darah akan berangsur menurun. Walaupun demikian, RT-LAMP tetap mampu mendeteksi RNA virus selama materi genetik virus masih terdapat dalam sampel. Padahal apabila RNA virus telah dieliminasi dari sirkulasi darah, proses amplifikasi tidak dapat berlangsung sehingga hasil pemeriksaan menjadi negatif meskipun trombositopenia masih dapat dijumpai akibat proses patogenesis infeksi dengue yang masih berlangsung [28], [29].

Hasil penelitian ini juga sejalan dengan berbagai penelitian yang menunjukkan bahwa trombositopenia pada infeksi dengue dipengaruhi oleh proses patogenesis dan respons imun, sedangkan keberadaan RNA virus dipengaruhi oleh dinamika viremia selama perjalanan penyakit [27], [28]. Oleh karena itu, RNA virus masih dapat terdeteksi pada berbagai kategori trombositopenia selama materi genetik virus masih terdapat dalam sampel yang diperiksa. Pada fase awal infeksi, replikasi virus masih berlangsung aktif sehingga RNA virus umumnya masih mudah dideteksi menggunakan metode molekuler. Selanjutnya, ketika respons imun mulai mengendalikan infeksi, RNA virus secara bertahap akan dieliminasi dari sirkulasi darah. Sebaliknya, trombositopenia dapat tetap berlangsung karena proses supresi sumsum tulang, pembentukan antibodi terhadap trombosit, aktivasi sistem komplemen, peningkatan fagositosis oleh makrofag, serta peningkatan konsumsi trombosit akibat aktivasi endotel dan proses koagulasi belum sepenuhnya berhenti. Perbedaan dinamika antara keberadaan RNA virus dan mekanisme penurunan trombosit tersebut

menyebabkan hasil RT-LAMP tidak selalu sejalan dengan kategori trombositopenia yang ditemukan pada pasien [29], [31], [33].

Temuan penelitian ini juga mendukung hasil penelitian yang melaporkan bahwa RT-LAMP memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dalam mendeteksi RNA virus dengue pada fase akut karena memanfaatkan amplifikasi isothermal menggunakan beberapa primer spesifik yang mengenali daerah target pada genom virus [28]. Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa perjalanan infeksi dengue dipengaruhi oleh interaksi antara replikasi virus dan respons imun sehingga keberadaan RNA virus dalam sirkulasi darah dapat berbeda sesuai tahap infeksi yang dialami pasien [25]. Dengan demikian, hasil RT-LAMP lebih dipengaruhi oleh keberadaan RNA virus pada saat pemeriksaan karena metode ini mendeteksi materi genetik virus secara langsung sebagai target amplifikasi [29]. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kategori trombositopenia belum menunjukkan hubungan yang bermakna dengan hasil deteksi RNA virus dengue menggunakan metode RT-LAMP.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan dalam menginterpretasikan hasil. Distribusi jumlah sampel pada setiap kategori trombositopenia belum merata, terutama pada kategori trombositopenia sangat berat. Meskipun demikian, analisis hubungan telah dilakukan menggunakan Fisher's Exact Test yang sesuai dengan karakteristik data sehingga hasil analisis tetap dapat diinterpretasikan. Selain itu, penelitian ini hanya menggunakan metode RT-LAMP tanpa konfirmasi menggunakan metode molekuler lain, seperti RT-PCR sebagai baku pembandingan, maupun pemeriksaan serologis, seperti antigen NS1 atau IgM/IgG, untuk menentukan fase infeksi secara lebih spesifik. Oleh karena itu, penelitian selanjutnya disarankan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar dengan distribusi yang lebih merata pada setiap kategori trombositopenia serta mengombinasikan RT-LAMP dengan metode molekuler dan serologis lainnya agar hubungan antara dinamika viremia, trombositopenia, dan hasil deteksi RNA virus dengue dapat dievaluasi secara lebih menyeluruh.

IV. SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian terhadap 30 sampel pasien Demam Berdarah *Dengue* (DBD), hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara hasil pemeriksaan RT-LAMP dengan kategori jumlah trombosit pada pasien DBD ($p\text{ value} = 0,696$). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa RNA virus dengue dapat terdeteksi pada berbagai kategori trombositopenia dan tingkat penurunan trombosit tidak menunjukkan keterkaitan dengan hasil deteksi RT-LAMP. Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar serta mengombinasikan RT-LAMP dengan metode diagnostik lain sehingga hubungan antara perjalanan infeksi dengue, derajat trombositopenia dan hasil deteksi RNA virus dapat dievaluasi secara lebih komprehensif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada RS Bhayangkara Pusdik Sabhara Porong Kabupaten Sidoarjo atas izin dan fasilitas yang diberikan selama penelitian. Peneliti juga menyampaikan terima kasih kepada Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, khususnya Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran, atas fasilitas dan dukungan yang diberikan sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik. Selain itu, peneliti mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf laboratorium yang telah membantu pelaksanaan penelitian serta kepada rekan-rekan yang telah memberikan bantuan dan dukungan selama proses penelitian berlangsung.

REFERENSI

- [1] D. A. Ira, "Gambaran Penyakit dan Vektor Demam Berdarah Dengue (DBD) Perguruan Tinggi di Medan, Sumatera Utara," *J. War.*, vol. 48, no. 1, pp. 1–15, 2016.
- [2] F. Nugraha, B. Haryanto, R. A. Wulandari, and T. T. Pakasi, "Studi Ekologi Hubungan Kejadian Demam Berdarah Dengue (DBD) dengan Faktor Iklim di Kota Administrasi Jakarta Pusat, Indonesia Tahun 1999-2018," *J. Ilmu Kesehat.*, vol. 10, no. 01, pp. 93–112, 2021, doi: <https://doi.org/10.33221/jikm.v10i03.923>.
- [3] World Health Organization, "Disease Outbreak News: Dengue - Global situation," World Health Organization. Accessed: Jan. 10, 2026. [Online]. Available: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON518?utm>
- [4] Kementerian Kesehatan RI., "Waspada Penyakit di Musim Hujan," Kementerian Kesehatan RI. Accessed: Jan. 10, 2026. [Online]. Available: <https://kemkes.go.id/id/waspada-penyakit-di-musim-hujan>
- [5] Badan Pusat Statistik Provinsi Jawa Timur, "Kasus Penyakit Menurut Kabupaten/Kota dan Jenis Penyakit di Provinsi Jawa Timur, 2025," Badan Pusat Statistik Provinsi Jawa Timur. Accessed: Apr. 12, 2026. [Online]. Available: <https://jatim.bps.go.id/id/statistics-table/3/YTA1Q1ptRmhUMEpXWTBsQmQyZzBjVzgwUzB4aVp6MDkjMw==/kasus-penyakit-menurut-kabupaten-kota-dan-jenis-penyakit-di-provinsi-jawa-timur-2024.html>

- [6] A. Murugesan and M. Manoharan, "Dengue Virus," in *Emerging and Reemerging Viral Pathogens*, Emerging and Reemerging Viral Pathogens, 2020, pp. 281–358. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819400-3.00016-8>.
- [7] World Health Organization, "Dengue," World Health Organization. Accessed: Apr. 12, 2026. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- [8] R. Halim and M. Rifal, "Trombositopenia pada Demam Berdarah Dengue," *UMI Med. J.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–9, 2024, doi: 10.33096/umj.v9i1.288.
- [9] I. P. Sari, Y. Rahmawati, and W. S. Hadi, "Analisis Hasil Quality Control Pemeriksaan Trombosit Dan Hemoglobin Di RSUD Wates Yogyakarta," *J. Kesehat. TAMBUSAI*, vol. 6, no. 4, pp. 17998–18007, 2025.
- [10] V. Chakradhar, R. Kashyap, J. Christopher, and A. Bekele, "Thrombocytopenia in adult patients with sepsis : incidence , risk factors , and its association with clinical outcome," *J. Intensive Care*, vol. 1, no. 1, pp. 1–10, 2013, doi: 10.1186/2052-0492-1-9.
- [11] N. P. D. W. N. W. E. Yanti, I. G. A. M. Putri, I. W. G. Suarjana, "Hubungan Antara Uji Antigen Non Structural 1 (NS1) Dengan Kejadian Trombositopenia Pada Kasus Demam Dengue (DD)/Demam Berdarah Dengue (DBD) di Rumah Sakit Ari Canti, Gianyar, Bali Tahun 2016," *J. Med. Udayana*, vol. 9, no. 6, pp. 79–83, 2020.
- [12] C. T. S. I. M. S. Utama, S. Lukman, S. H. Sukabdi, P. H. Sinto, "Dengue Viral Infection in Indonesia: Epidemiology, Diagnostic Challenges, and Mutations from an Observational Cohort Study," *BMC Infect. Dis.*, vol. 19, no. 1, pp. 1–19, 2019.
- [13] L. Meilany, A. S. Sukawan, and N. Fadillah, "Hubungan Pengetahuan dan Kesesuaian Pemeriksaan Klinis dengan Ketepatan Kode Diagnosa Demam Berdarah Dengue di RSKD Ibu dan Anak Siti Fatimah," *J. Manaj. Inf. Kesehat. Indones.*, vol. 8, no. 2, pp. 143–147, 2020, doi: 10.33560/jmiki.v8i2.282.
- [14] P. Hamid, A. Widyasari, and A. Krediastuti, "Application of Combined Multiplex-PCR and RT-LAMP to Detect Dengue Fever, from Clinically Infected Patients in Surabaya, Indonesia," *Int. Res. J. Microbiol.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–5, 2015, doi: <http://dx.doi.org/10.14303/irjm.2014.040>.
- [15] J. W. M. F. Wowor, S. R. Umboh, "Deteksi Dini Demam Berdarah Dengue dengan Pemeriksaan Antigen NS1," *e-Clinic*, vol. 5, no. 2, pp. 1–9, 2017.
- [16] G. C. W. K. Tan, H. L. C. Chu, S. Shrivastava, J. Gunaratna, K. S. Tan, "Operational utility of the reverse-transcription recombinase polymerase amplification for detection of dengue virus," *BMC Infect. Dis.*, vol. 18, no. 1, pp. 1–9, 2018, doi: 10.1186/s12879-018-3074-9.
- [17] R. V. B. M. D. A. L. Dauner, I. R. G. S. Mesquita, L. M. S. Santos, M. G. S. Silva, "Development of a Pan-Serotype Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for the Detection of Dengue Virus"," *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 83, no. 1, pp. 30–36, 2015, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.05.004.
- [18] K. M. M. Parida, G. Posadas, S. Inoue, F. Hasebe, "Rapid Detection and Differentiation of Dengue Virus Serotypes by a Real-Time Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 43, no. 6, pp. 2895–2903, 2005, doi: 10.1128/JCM.43.6.2895-2903.2005.
- [19] B. T. Teoh, S. S. Sam, and K. K. Tan, "Detection of dengue viruses using reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification," *BMC Infect. Dis.*, vol. 13, no. 1, p. 1, 2013, doi: 10.1186/1471-2334-13-387.
- [20] A. K. Sahni, N. Grover, A. Sharma, I. D. Khan, and J. Kishore, "Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) for diagnosis of dengue," *MJAFI*, vol. 69, no. 3, pp. 246–253, 2013, doi: 10.1016/j.mjafi.2012.07.017.
- [21] L. Guo, Y. Gu, and Y. Zhang, "Platelet Dynamics and Thrombocytopenia in Dengue Fever: A Prospective Cohort Study from Shenzhen, China," *New Microbes New Infect.*, vol. 67, p. 101624, 2025, doi: 10.1016/j.nmni.2025.101624.
- [22] R. M. Y. L. Lau, M. Y. Lai, B. T. Teoh, S. S. Sam, S. AbuBakar, "Colorimetric Detection of Dengue by Single Tube Reverse-Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification," *PLoS One*, vol. 10, no. 9, pp. 1–9, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0138694.
- [23] R. J. Sapia, C. Campbell, A. J. Reed, V. B. Tsvetkov, and Y. V. Gerasimova, "Dyes and Pigments Interaction of GelRed™ with single-stranded DNA oligonucleotides : Preferential binding to thymine-rich sequences," *Dye. Pigment.*, vol. 188, no. 109209, pp. 1–7, 2021, doi: 10.1016/j.dyepig.2021.109209.
- [24] E. L. de Azeredo, R. Q. Monteiro, and L. M. de-O. Pinto, "Thrombocytopenia in dengue: Interrelationship between virus and the imbalance between coagulation and fibrinolysis and inflammatory mediators," *Mediators Inflamm.*, vol. 2015, no. 313842, pp. 1–16, 2015, doi: 10.1155/2015/313842.
- [25] B. E. E. Martina, P. Koraka, and A. D. M. E. Osterhaus, "Dengue Virus Pathogenesis : an Integrated View," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 22, no. 4, pp. 564–581, 2009, doi: 10.1128/CMR.00035-09.
- [26] V. F. La Russa and B. L. Innis, "Mechanisms of dengue virus-induced bone marrow suppression.," *Baillieres. Clin. Haematol.*, vol. 8, no. 1, pp. 249–270, Mar. 1995, doi: 10.1016/s0950-3536(05)80240-9.

- [27] F. I. A. S. Khazali, W. H. Hadrawi, "Thrombocytopenia in Dengue Infection: Mechanisms and a Potential Application," *Expert Rev. Mol. Med.*, vol. 26, no. e67, pp. 1–15, 2024, doi: 10.1017/erm.2024.18.
- [28] N. L. Vuong, N. T. H. Quyen, N. T. H. Tien, and K. Duong Thi Hue, "Dengue viremia kinetics and effects on platelet count and clinical outcomes: An analysis of 2340 patients from Vietnam," *Elife*, vol. 13, pp. 1–45, 2024, doi: 10.7554/elife.92606.3.
- [29] M. Parida, S. Sannarangaiah, P. K. Dash, P. V. L. Rao, and K. Morita, "Loop mediated isothermal amplification (LAMP): a new generation of innovative gene amplification technique; perspectives in clinical diagnosis of infectious diseases.," *Rev. Med. Virol.*, vol. 18, no. 6, pp. 407–421, 2008, doi: 10.1002/rmv.593.
- [30] N. Tomita, Y. Mori, H. Kanda, and T. Notomi, "Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) of Gene Sequences and Simple Visual Detection of Products," *Nat. Protoc.*, vol. 3, no. 5, pp. 877–882, 2008, doi: 10.1038/nprot.2008.57.
- [31] World Health Organization, "Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control, Geneva: World Health Organization," *World Heal. Organ.*, 2009, doi: 10.1590/s0074-02761992000700024.
- [32] D. W. Vaughn, S. Green, and S. Kalayanarooj, "Dengue Viremia Titer , Antibody Response Pattern , and Virus Serotype Correlate with Disease Severity," *J. Infect. Dis.*, vol. 181, no. 1, pp. 2–9, 2000, doi: <https://doi.org/10.1086/315215>.
- [33] A. Srikiatkachorn and F. K. James, "Endothelial Cells in Dengue Hemorrhagic Fever," *Antivir. Res.*, vol. 0, no. 0, pp. 160–170, 2014, doi: 10.1016/j.antiviral.2014.07.005.

Conflict of Interest Statement:

The author declares that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.