

# Correlation of Platelet Count with Hematocrit, Alanine Aminotransferase (ALT), and Bilirubin in patients diagnosed with Dengue Hemorrhagic Fever

## [Hubungan Jumlah Trombosit dengan Hematokrit, Alanine Aminotransferase (ALT), dan Billirubin pada pasien yang terdiagnosis Demam Berdarah Dengue]

Nur Alfiyah Rahmatillah<sup>1)</sup>, Puspitasari<sup>\*1)</sup>

<sup>1)</sup>Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

\*Email Penulis Korespondensi: puspitasari@umsida.ac.id

**Abstract.** *Dengue hemorrhagic fever (DHF) is a fever problem caused by infection with the dengue virus, which can be infected via the Aedes mosquito vector, especially Aedes aegypti and Aedes albopictus. Common hematological abnormalities in DHF include leukopenia, decreased platelet levels, coagulopathy, bone marrow suppression, and endothelial dysfunction. This study aims to determine the relationship between Hematocrit, Alanine Aminotransferase (ALT), and Billirubin in patients diagnosed with DHF. The research used was laboratory experimental with quantitative methods using a cross sectional approach. The samples used were 30 samples from patients diagnosed with dengue fever. Samples were obtained from Mawaddah Medika Ngoro Hospital. Hematocrit examination uses a blood sample with EDTA anticoagulant which is analyzed using a Sysmex XP-100 instrument, ALT and total bilirubin examination uses a 150 µL serum type sample which is analyzed using a blood chemistry instrument, namely Indiko Scientific which uses ALT and total bilirubin reagents. This research was conducted in March-May 2024. The results of the Pearson correlation test showed a moderate correlation between platelet levels and hematocrit sig<0.05 (p=0.013; r=-0.450), and the results of the Pearson correlation test showed a moderate correlation between platelet levels and ALT sig<0.05 (p=0.002; r=-0.549), while the results of the Spearman correlation test between platelet levels and total bilirubin in patients diagnosed with dengue fever did not show a correlation of sig>0.05 (p=0.554; r=0.112).*

**Keywords -** *Dengue Hemorrhagic Fever; Hematocrit; ALT; Billirubin.*

**Abstrak.** Demam berdarah dengue (DBD) merupakan masalah demam yang ditimbulkan karena infeksi virus dengue, yang dapat diinfeksi lewat vektor nyamuk Aedes, khususnya *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Kelainan hematologi yang umum pada DBD meliputi leukopenia, penurunan kadar trombosit, koagulopati, penekanan sumsum tulang, dan disfungsi endotel. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui Hubungan Hematokrit, Alanine Aminotransferase (ALT), dan Billirubin pada Pasien yang terdiagnosis DBD. Penelitian yang digunakan adalah eksperimental laboratorik dengan metode kuantitatif menggunakan pendekatan cross sectional. Banyak sampel yang digunakan adalah 30 sampel pasien yang terdiagnosis DBD. Sampel didapatkan dari RS Mawaddah Medika Ngoro. Pemeriksaan Hematokrit menggunakan sampel darah dengan antikoagulan EDTA yang dianalisis dengan alat sysmex xp-100, pemeriksaan ALT dan Billirubin total menggunakan sampel jenis serum sebanyak 150µL yang dianalisis dengan alat kimia darah yaitu indiko scientific yang menggunakan reagen ALT dan Bilirubin total. Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret-Mei 2024. Hasil uji korelasi pearson terdapat korelasi sedang antara kadar trombosit dengan hematokrit sig<0,05 (p=0,013; r=-0,450), dan hasil uji korelasi pearson terdapat korelasi sedang antara kadar trombosit dengan ALT sig<0,05 (p=0,002; r=-0,549), sedangkan hasil uji korelasi spearman antara kadar trombosit dengan bilirubin total pada pasien yang terdiagnosis DBD tidak terdapat korelasi sig>0,05 (p=0,554; r=0,112).

**Kata Kunci -** Demam Berdarah Dengue; Hematokrit; ALT; Billirubin.

### I. Pendahuluan

Demam berdarah dengue (DBD) merupakan masalah demam yang ditimbulkan karena infeksi virus dengue, yang dapat diinfeksi lewat vektor nyamuk Aedes, khususnya *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. DBD merupakan infeksi demam akut yang gejalanya biasanya bersamaan dengan sakit kepala, nyeri tulang ataupun persendian serta otot, pergantian warna kulit, penurunan sel darah putih/leukopenia, dan trombositopenia. DBD mempunyai 3 tanda-tanda klinis yakni panas, perdarahan, dan pada kasus berat sering disertai hepatomegali [1].

Berdasarkan Kementerian Kesehatan, besaran kasus DBD pada tahun 2022 mencapai 131.265 kasus, sekitar 40% di antaranya adalah anak-anak berumur 0-14 tahun. Kasus DBD terus meningkat di Indonesia dengan jumlah 73.518 kasus dan 705 kematian pada tahun 2021. Pada tahun 2022 terdapat 131.265 kasus dan 1.183 kematian. Provinsi dengan jumlah kasus tertinggi hingga akhir tahun 2022 yaitu Jawa Timur, Jawa Tengah, dan Jawa Barat [2].

Berdasarkan laporan kasus DBD Dinas Kesehatan Wilayah Jawa Timur, jumlah infeksi DBD di Jawa Timur diperkirakan sebanyak 13.236 kasus pada tahun 2022. Dari sisi kasus sembuh DBD pada tahun 2022 mencapai 13.082 kasus, sedangkan angka kematian akibat DBD pada tahun 2022 sebanyak 154 kasus [3].

Kelainan hematologi yang umum pada DBD meliputi leukopenia, penurunan kadar trombosit, koagulopati, penekanan sumsum tulang, dan disfungsi endotel. Disfungsi endotel pada infeksi virus dengue bermanifestasi secara klinis dalam bentuk peningkatan permeabilitas kapiler, yang bertanggung jawab atas proses kebocoran plasma, hemokonsentrasi, hipoalbuminemia atau hipoalbuminemia, efusi pleura, asites, dan gangguan peredaran darah. Kebocoran plasma biasanya terjadi selama fase demam akut dan terutama terjadi pada pasien dengan kegagalan sirkulasi. Tes tourniquet positif atau tes Rumpel Leede menunjukkan kebocoran plasma dan sering terjadi pada awal infeksi. Patogenesis kebocoran plasma DBD diakibatkan oleh beberapa faktor. Infeksi virus dengue pada makrofag dan monosit mengaktifkan limfosit T, termasuk CD4 dan CD8. Aktivasi makrofag dan monosit ini akan merangsang infeksi virus dengue, sehingga mengaktifkan makrofag dan monosit lain, kemudian memproduksi mediator inflamasi seperti TNF, IL-1, PAF, IL-6, histamin, dan limfosit T menghasilkan mediator inflamasi IL-2, TNF, IL-1, IL-6 dan IFN $\gamma$ . Peningkatan C3a dan C5a juga menyebabkan kebocoran plasma melalui anafilatoksin yang diproduksinya [4].

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kafrawi dkk (2019) hasil Kadar hematokrit dari 62 sampel penderita DBD, sebagian besar kadar hematokrit normal, yaitu 42 orang (67,7%), kadar hematokrit rendah terdapat 15 orang (24,2%), dan kadar hematokrit tinggi terdapat pada 5 orang (8,1%) [5]. Pada eksperimen Rianti dkk (2023) diperoleh nilai signifikansi  $p < 0,05$  yang membuktikan bahwa terdapat korelasi antara nilai hematokrit dengan nilai trombosit dengan kejadian DBD di rumah sakit Tiara Sella Kota Bengkulu [6].

Dalam perjalanan penyakit, DBD juga menyerang organ hati sehingga seringkali menimbulkan komplikasi yaitu kerusakan sel hati sehingga mengganggu fungsi hati [7]. Gangguan fungsi hati merupakan salah satu akibat dari infeksi virus dengue dan biasanya bermanifestasi sebagai hepatomegali serta peningkatan kadar ALT terhadap pasien yang terinfeksi demam berdarah. Kadar ALT mampu menjadi parameter awal adanya keterlibatan hati pada penyakit ini [8].

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Albert & Ludong (2018) hasil Kadar pemeriksaan SGPT terhadap pasien yang terinfeksi DBD mengalami peningkatan, dengan hasil SGPT meningkat pada 66 pasien [9]. Dalam penelitian Setiawan dkk (2023) didapatkan hasil uji correlation pearson  $p$ -value = 0,013. Sehingga terdapat korelasi signifikan antara jumlah trombosit dengan kadar SGPT pada pasien DBD [10].

Dalam kasus DBD disertai syok, hepatitis berat dengan gangguan transaminase dan bilirubin dapat terjadi. Bilirubin ialah cairan kuning yang berasal daripada unsur porfirin dalam hemoglobin dan terbentuk melalui destruksi sel darah merah oleh sel retikuloendothelia. Tes fungsi hati melibatkan pemeriksaan kadar bilirubin dalam serum. Kadar bilirubin yang lebih tinggi daripada normal (hiperbilirubinemia) menggambarkan disfungsi hati dan saluran hempedu. Penyakit kuning atau ikterus adalah suatu kondisi hiperbilirubinemia di mana kulit dan selaput lendir tampak kuning [13].

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kulkarni dkk (2019) menyatakan bahwa hasil dari Kadar Bilirubin Total dan Bilirubin Direk normal pada penderita Demam Berdarah Dengue [14]. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Shah dkk (2021) memiliki hasil penelitian yang berbeda, menyatakan bahwa Kadar Bilirubin Total dan Bilirubin Direk pada pasien Demam Berdarah Dengue mengalami peningkatan [15].

Hanya sedikit penelitian yang membahas hubungan kadar Hematokrit, ALT, dan Billirubin dengan kasus infeksi demam berdarah dengue. Oleh karena itu peneliti tertarik dengan topik ini, karena tes fungsi hati sedikit dilakukan pada pasien demam berdarah dan mungkin dianggap kurang penting. Penelitian yang akan dilakukan ini juga penting untuk dilakukan, untuk pertanda dan mencegah masalah yang lebih serius pada penderita lebih awal.

## II. Metode

Penelitian ini telah dinyatakan laik etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga dengan No.0382/HRECC.FODM/IV/2024. Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental laboratorik metode kuantitatif menggunakan pendekatan *cross sectional*. Pelaksanaan penelitian bertempat di Rumah Sakit Mawaddah Medika Kec. Ngoro Kab. Mojokerto pada bulan Maret-Mei 2024. Sampel yang dikumpulkan berasal dari sampel pasien rawat inap yang terdiagnosis DBD sebanyak 30 pasien. Teknik pengambilan sampel dilakukan menggunakan *purposive sampling*, yang memiliki kriteria yakni pasien yang terdiagnosis DBD oleh dokter, kadar trombosit  $< 150.000/\mu\text{L}$ , pasien yang bersedia dijadikan subjek penelitian, dan pasien dewasa yang berusia 18-59 tahun.

Dalam penelitian yang telah dijalankan adapun alat dan bahan yang digunakan yaitu torniquet, spuit, alcohol swab, plaster, tabung vacum tanpa antikoagulan, tabung vacum dengan antikoagulan EDTA, mikropipet, blue tip, cuvet, alat hematology analyzer sysmex xp-100, alat indiko scientific, reagen cellpack, reagen stromatolyser, reagen bilirubin total, reagen ALT. Pemeriksaan hematokrit menggunakan sampel darah vena pasien yang terdiagnosis DBD sebanyak 3mL dengan antikoagulan EDTA yang dapat diketahui kadarnya dengan alat sysmex xp-100 metode tecnic electrical impedance dengan memakai 2 reagen yaitu cellpack dan stromatolyser. Sedangkan pada pemeriksaan ALT dan bilirubin total menggunakan sampel jenis serum sebanyak 150 $\mu$ L, alat yang digunakan adalah indiko scientific metode automatic. Pada pemeriksaan ALT alat tersebut menggunakan reagen ALT dan pemeriksaan bilirubin total dalam alat menggunakan reagen bilirubin total.

Analisis statistik terhadap data yang diperoleh dilakukan dengan menggunakan program SPSS versi 23.0. Data yang didapatkan terlebih dahulu dikerjakan uji normalitas menggunakan *Shapiro wilk* (sampel <50) dan uji homogenitas menggunakan uji *levene*, selanjutnya data hasil jumlah trombosit, hematokrit, ALT dilakukan uji parametrik menggunakan uji korelasi *pearson*, sedangkan data hasil bilirubin total dilakukan uji non parametrik yakni uji korelasi *spearman* dengan tingkat kepercayaan sebesar 95%.

### III. Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian, telah teridentifikasi bahwa jenis kelamin laki-laki sebanyak 14 pasien (47%), dan berjenis kelamin perempuan sebanyak 16 pasien (53%) (Tabel 1). Dalam penelitian ini pasien yang terdiagnosis DBD sering dijumpai pada pasien dengan jenis kelamin perempuan, hal ini sejalan dengan penelitian [17] Pasaunya, nyamuk *Aedes* cenderung banyak ditemukan di wilayah rumah, dan setiap harinya perempuan lebih banyak menghabiskan waktu di lingkungan rumah, serta lingkungan rumah merupakan habitat nyamuk *Aedes aegypti* sehingga lebih mudah terserang penyakit demam berdarah. Secara teoritis, perempuan diperkirakan lebih rentan terhadap infeksi virus dengue dibandingkan laki-laki, sehingga manifestasi klinisnya lebih parah, karena kapiler pada perempuan rentan mengalami peningkatan permeabilitas [18].

Pada kelompok usia 27-36 tahun lebih besar kemungkinannya terjangkit DBD dengan jumlah 12 orang (40%), disusul pasien golongan usia 18-26 tahun sebanyak 9 orang (30%), kemudian terdapat sebanyak 6 pasien (20%) pada kelompok umur 47-59 tahun, dan terdapat kelompok usia yang rendah pada usia 37-46 tahun sebanyak 3 orang (10%) (Tabel 1). Hasil tersebut sejalan dengan penelitian [19] dimana kelompok usia terbanyak adalah usia 19-49 tahun sebanyak 89 orang (43,4%). Karena pada usia tersebut memiliki aktivitas yang cukup tinggi, sehingga dapat menurunkan sistem imunitas. Selain itu pada usia tersebut melakukan banyak aktivitas tambahan di luar rumah yang lebih berisiko untuk tergigit nyamuk *Aedes aegypti* jika dibandingkan dengan kelompok umur lainnya.

Tabel 1. Distribusi Frekuensi pasien yang terinfeksi Demam Berdarah Dengue di Rumah Sakit Mawaddah Medika berdasarkan jenis kelamin.

Keterangan	Kategori	Frekuensi	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	14	47%
	Perempuan	16	53%
Usia	18-26 tahun	9	30%
	27-36 tahun	12	40%
	37-46 tahun	3	10%
	47-59 tahun	6	20%

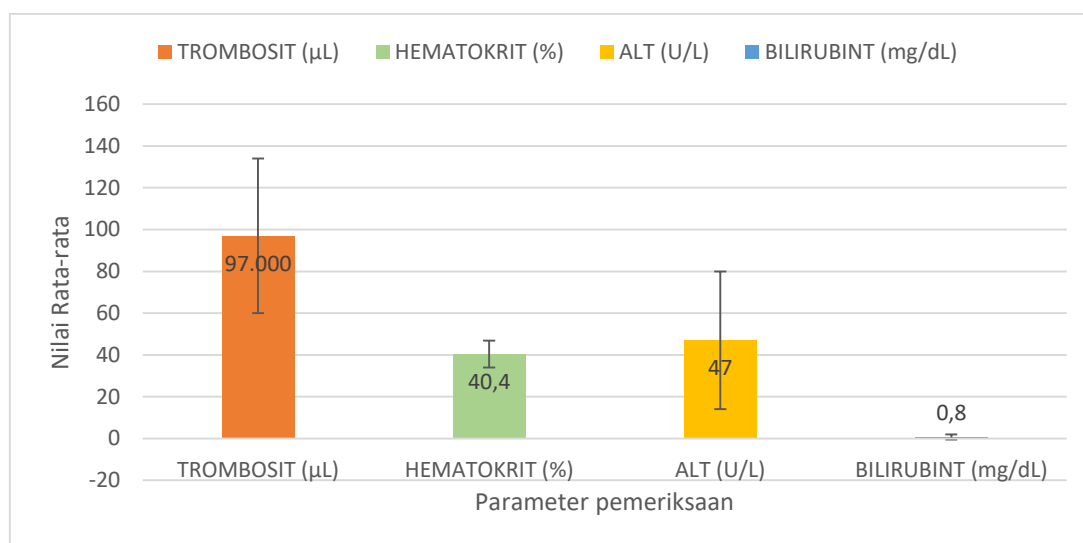
Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilaksanakan diperoleh hasil rata-rata jumlah trombosit dari 30 pasien DBD yaitu 97.000/ $\mu$ L $\pm$ 37 hasil tersebut dibawah normal 150.000-400.000/ $\mu$ L. Rata-rata kadar hematokrit adalah 40,4% $\pm$ 6,4 yang menandakan hasil tersebut normal pada pria 40%-50% dan pada wanita 37%-43%. Sementara rata-rata kadar ALT adalah 47U/L $\pm$ 32,9 hasil tersebut melebihi nilai normal yaitu 5-35 U/L. Rata-rata kadar bilirubin total adalah 0,8 mg/dL $\pm$ 1,2 dengan nilai normal <1,4 mg/dL menunjukkan hasil normal (Gambar 1).

Terganggunya seluruh sistem hemopoiesis mengakibatkan trombositopenia pada sumsum tulang pasien DBD pada hari ke-4. Trombositopenia diduga disebabkan oleh berkurangnya produksi trombosit, peningkatan penghancuran trombosit dalam darah dan gangguan fungsi trombosit. Ditemukannya kompleks imun pada permukaan trombosit diduga akibat agregasi trombosit yang selanjutnya diganggu oleh sistem retikuloendotelial. Bila jumlah trombosit <100.000/ $\mu$ L, fungsi hemostatik trombosit terganggu, mengakibatkan penurunan integritas pembuluh darah dan kerusakan pembuluh darah. Gejala pendarahan kemudian berkembang, yang dapat menyebabkan syok dan memperburuk demam berdarah [22].

Kadar hematokrit adalah perbandingan antara volume eritrosit dengan volume darah secara keseluruhan, sehingga jumlah eritrosit dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan hematokrit. Jumlah eritrosit yang rendah pada pasien anemia atau pasien dengan perdarahan dapat mengakibatkan kadar hematokrit rendah atau bahkan normal. Rata-rata ukuran sel darah merah juga mempengaruhi kekentalan darah, sehingga hasil hematokrit juga terpengaruh. Jika ukuran

eritrosit kecil, maka viskositas darah rendah sehingga dapat mengakibatkan kadar hematokrit rendah. Selain eritrosit, pemberian cairan dan keadaan pasien ketika tiba kerumah sakit juga memengaruhi hasil hematokrit [20]. Nilai hematokrit akan menurun saat terjadinya hemodilusi, karena penurunan kadar seluler darah atau peningkatan kadar plasma darah, seperti pada anemia [6].

Peningkatan kadar ALT pada penderita DBD disebabkan oleh infeksi virus dengue pada sel hati. Virus ini menghancurkan sintesis RNA dan protein seluler sehingga menyebabkan kerusakan langsung pada sel hati. Virus dengue adalah mikroorganisme intraseluler yang membutuhkan asam nukleat untuk bereplikasi, mengganggu sintesis protein sel target dan menyebabkan kerusakan dan kematian sel. Pada kerusakan sel timbul proses yang dapat mewujudkan penyakit pada tingkat sel, salah satunya adalah kebocoran enzim. Sel-sel hati menghasilkan enzim-enzim yang biasanya terdapat di hati, namun ketika sel-sel hati rusak, enzim-enzim tersebut dilepaskan ke dalam darah dan kadar enzim-enzim tersebut meningkat. Meningkatnya serum transaminase serta hepatomegali adalah tanda yang sering di dapat pada penderita DBD. Hal ini memperkuat dugaan bahwa hati merupakan tempat replikasi virus yang utama [8].



Gambar 1. Rata-rata hasil pemeriksaan Trombosit, Hematokrit, ALT, Billirubin Total

Berdasarkan penelitian yang telah dilaksanakan data yang diperoleh dilakukan uji normalitas Shapiro-Wilk, kadar trombosit diperoleh nilai signifikansi  $p=0,105$ . Nilai signifikansi  $p=0,103$  pada kadar hematokrit. Kadar ALT memiliki nilai signifikansi  $p=0,664$ . Nilai signifikansi  $p=0,000$  pada kadar Bilirubin total. Data tersebut menunjukkan bahwa jumlah trombosit, hematokrit, ALT terdistribusi secara normal, maka uji lanjut yang digunakan adalah uji korelasi *pearson*, sedangkan bilirubin total tidak terdistribusi secara normal maka dilanjutkan dengan uji korelasi *spearman*.

Tabel 2. Hasil Uji Korelasi Jumlah Trombosit dengan Hematokrit, ALT, Bilirubin pada pasien diagnosis DBD

Variabel	Koefisien Korelasi (r)	Signifikansi (p)	Uji Korelasi
Kadar Trombosit dengan Hematokrit	-0,450	0,013	Pearson
Kadar Trombosit dengan ALT	-0,549	0,002	Pearson
Kadar Trombosit dengan Bilirubin Total	0,112	0,554	Spearman

Hasil analisis dari uji korelasi *pearson* antara kadar trombosit dengan hematokrit menghasilkan nilai Sig  $<0,05$  dan  $r=-0,450$  yang berarti terdapat signifikansi statistik antara kadar trombosit dengan hematokrit karena nilai ( $p=0,013$ ) dengan derajat hubungan sedang dan arah hubungan yang negatif (Tabel 2). Hal ini sejalan dengan penelitian [6] terdapat korelasi antara nilai hematokrit dengan nilai trombosit dengan kejadian DBD di rumah sakit Tiara Sella Kota Bengkulu. Hal ini dikarenakan Infeksi virus dengue pada makrofag dan monosit mengaktifkan limfosit T, yang akan merangsang infeksi virus dengue, sehingga mengaktifkan makrofag dan monosit lain, kemudian memproduksi mediator inflamasi, menyebabkan kebocoran plasma melalui anafilatoksin diproduksinya [4]. Dapat juga disebabkan oleh beberapa faktor yang dapat memengaruhi kadar hematokrit pasien adalah jumlah eritrosit, ukuran eritrosit, pemberian cairan, dan kondisi pasien saat datang kerumah sakit [20].

Sedangkan, hasil kadar trombosit dengan ALT diperoleh nilai Sig  $<0,05$  dan  $r=-0,549$  yang artinya kadar trombosit dengan ALT secara statistik memiliki hubungan signifikan karena nilai ( $p=0,002$ ), nilai  $r=-0,549$  dapat diartikan bahwa kadar trombosit memiliki hubungan tidak searah yang sedang dengan kadar ALT pada pasien yang

terdiagnosis DBD (Tabel 2). Hasil tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Setiawan dkk (2023) didapatkan hasil uji correlation pearson  $p.value=0,013$ . Sehingga pada pasien DBD terdapat hubungan yang bermakna antara nilai trombosit dengan nilai ALT. Meningkatnya kadar transaminase dapat menjadi penanda potensial pada stadium demam untuk membedakan infeksi virus dengue dengan virus lainnya, sehingga deteksi dini peningkatan kadar transaminase pada pasien demam berdarah penting untuk mencegah komplikasi infeksi dengue, yang biasa dikenal dengan ensefalopati hepatik. Infeksi virus dengue menyebabkan kerusakan pada sel hati, virus dapat berkembang di sel hati manusia, dan juga menginduksi mitokondria sehingga menyebabkan kematian sel hati dalam tubuh yang mengakibatkan terjadinya nekrosis hepatoseluler.

Hasil kadar trombosit dengan bilirubin total diperoleh nilai  $Sig > 0,05$  dan  $r=0,112$  artinya tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara kadar trombosit dan Bilirubin total karena nilai  $(p=0,554)$  (Tabel 2). Virus dengue jarang menyebabkan hepatitis [21]. Dalam penelitian [11] menjelaskan bahwa nilai rata-rata Bilirubin lebih tinggi (hiperbilirubinemia) pada pasien dengan perdarahan dibandingkan pasien tanpa perdarahan, dan juga adanya peningkatan bilirubin sering terjadi pada pasien dengan infeksi dengue sekunder dibandingkan dengan infeksi dengue primer.

#### IV. Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilaksanakan dengan total 30 pasien yang terdiagnosis DBD yang terdiri 14 (47%) jenis kelamin laki-laki, dan berjenis kelamin perempuan sebanyak 16 (53%) diambil kesimpulan bahwa terdapat hubungan antara kadar trombosit dengan hematokrit derajat hubungan yang sedang dan arah hubungan negatif ( $p=0,013$ ;  $r=-0,450$ ), terdapat hubungan antara kadar trombosit dengan ALT arah hubungan yang tidak searah dan korelasi yang sedang ( $p=0,002$  dan  $r= -0,549$ ), serta tidak terdapat hubungan antara kadar trombosit dengan bilirubin total pada pasien yang terdiagnosis DBD ( $p=0,554$ ;  $r=0,112$ ).

#### Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan Terimakasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penyusunan, sehingga terselesaikannya penelitian dengan baik, termasuk RS Mawaddah Medika Ngoro-Mojokerto yang telah memberikan izin lokasi penelitian dan membantu pelaksanaan penelitian ini, serta semua pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian. Penulis berharap artikel ini dapat bermanfaat bagi penulis dan pembacanya.

#### Referensi

- [1] Rusman. "Gambaran Sgot Dan Sgpt Pada Penderita Demam Berdarah Di Rumah Sakit Columbia Asia Medan" Skripsi, Program Studi Biologi, Fakultas Biologi, Universitas Medan Area, Medan 2017.
- [2] I. Samad, A. Handito, A. Sugiarto, E. Setiani, D. Gunawan, F.S.M. Silalahi et al, "Membuka Lembaran Baru: Laporan Tahunan 2022 Demam Berdarah Dengue". p. 1-35. Kementerian Kesehatan RI. 2022. [Online]. Available: [http://p2p.kemkes.go.id/wp-content/uploads/2023/06/FINAL\\_6072023\\_Layout\\_DBD-1.pdf](http://p2p.kemkes.go.id/wp-content/uploads/2023/06/FINAL_6072023_Layout_DBD-1.pdf). [Diakses 19 Oktober 2023]
- [3] Diskominfo. "Hari Demam Berdarah ASEAN, Dinkes Jatim Laporkan Kasus DBD Alami Penurunan", 2023. [Online]. Available: <https://kominformojokerto.jatimprov.go.id/berita/hari-demam-berdarah-asean-dinkes-jatim-laporkan-kasus-dbd-alami-penurunan>. [Diakses 19 Oktober 2023]
- [4] N. M. R. A. Rena, S. Utama, P. M. Tuty, "Kelainan Hematologi Pada Demam Berdarah Dengue" *J Peny Dalam* Vol. 10 No. 3 : 218-225, 2009.
- [5] V. U. Kafrawi, N. P. Dewi, P. Adelin, "Gambaran Jumlah Trombosit Dan Kadar Hematokrit Pasien Demam Berdarah Dengue Di Rumah Sakit Islam Siti Rahmah Padang" *Health & Medical Journal* Vol. 1, No. 1, pp. 38-44, 2019.
- [6] E. Rianti, D. Metasari, F. Surahman, "Hubungan Trombosit Dan Hematokrit Dengan Kejadian Dbd Di Rumah Sakit Tiara Sella Kota Bengkulu Tahun 2022" *Jurnal Vokasi Kesehatan* Vol. 2, No. 2, pp. 77-84, 2023.
- [7] M. M. Utari, Herlinawati, E.R. Setyowati, "Hubungan Sgpt Dan Sgot Dengan Jumlah Trombosit Pada Pasien Demam Berdarah Dengue (Dbd) Di Rsudp Ntb" *Nusantara Hasana Journal* Vol. 2, No. 5, pp. 113-117, 2022.
- [8] N. Nurminha, "Gambaran Aktifitas Enzim SGOT dan SGPT Pada Penderita Demam Berdarah Dengue di RSUD Dr. Hi. Abdoel Moeloek Bandar Lampung" *Jurnal Analis Kesehatan* Vol. 2, No. 2, pp. 276-281, 2013.
- [9] Albert & M. Ludong, "Gambaran Enzim Transaminase Pada Pasien Demam Berdarah Dengue di Rumah Sakit Sumber Waras Jakarta Periode Tahun 2014-2015" *Tarumanagara Medical Journal* Vol. 1, No. 1, pp. 1-4. 2018.
- [10] D. Y. Setiawan, M. Bagiansyah, Hardinata, Setiorini, "Hubungan Jumlah Trombosit Dengan Sgot Dan Sgpt Pada Pasien Demam Berdarah Dengue (Dbd) Di Rsud Dr. R. Soedjono Selong" *Cakrawala Medika: Journal Of Health Sciences* Vol. 02, No. 01, Desember 2023.

- [11] M. Ulfah et al, "Demam Berdarah Dengue Dengan Disfungsi Liver: Penyakit Lahan Basah Dalam Perspektif Holistik Komprehensif. In *Lambung Mangkurat Medical Seminar*" Vol. 3, No. 1, pp. 131-140. Desember 2022.
- [12] R. S. Chhina et al, "*Liver function tests in patients with dengue viral infection*", Vol. 32, pp. 110-117. 2008.
- [13] Zunaidi. "Pengaruh penundaan pemeriksaan bilirubin total 1, 2 dan 3 jam" Skripsi, Program Konsentrasi Teknologi Laboratorium Kesehatan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar, 2011. [Online]. Available: <http://repository.unhas.ac.id/11063/2/zunaidin12-3117-1-zunaidi%201-2.pdf>
- [14] A. V. Kulkarni et al, "*Spectrum, manifestations and outcomes of dengue infection in individuals with and without liver disease*" *Journal of clinical and translational hepatology* Vol. 7. No. 2, pp 106-111. 2019.
- [15] S. Shah, A. Palange, A. Allu, & S. Lamture, "*Assessment of hepatic dysfunction in Dengue fever*" *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research* Vol. 9, No. 1, pp. 112-116. 2021.
- [16] F. Jabnabillah, N. Margina, "Analisis Korelasi Pearson Dalam Menentukan Hubungan Antara Motivasi Belajar Dengan Kemandirian Belajar Pada Pembelajaran Daring" *Jurnal Sintak* Vol. 1 No. 1, September 2022.
- [17] P. S. Permatasari, Solikhah, Suwarno, "Demam berdarah dengue di Kota Bima Nusa Tenggara Barat Indonesia" *Media Ilmu Kesehatan* Vol. 10, No. 2, pp 146-153, Agustus 2021.
- [18] H. A. Elizabeth, "Yudhastuti, R. Gambaran Kasus Demam Berdarah Dengue (DBD) di Provinsi Jawa Barat Tahun 2016-2020" *Media Gizi Kesmas* Vol. 12, No. 1, pp. 179-186, Juni 2023.
- [19] R. D. Wahyuni, M. Sabir, "Karakteristik Penderita Demam Berdarah Dengue (DBD) di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari-Desember 2010" *Inspirasi* Vol. 1, No. 14, pp.13-36. Oktober 2011.
- [20] N. N. A. Widyanti, "Hubungan Jumlah Hematokrit dan Trombosit Dengan Tingkat Keparahan Pasien Demam Berdarah Dengue di Rumah Sakit Sanglah Tahun 2013-2014" *E Jurnal Medika* Vol. 5, No. 8, pp. 127-144. 2016.
- [21] K. F. Jamil, "Gambaran Gangguan Fungsi Hati Pada Penderita Infeksi Virus Dengue Di Banda Aceh" *Jurnal kedokteran Syiah Kuala* Vol. 8, No. 3, pp. 135-137. Desember 2008.
- [22] M. Kusdianto, E. Asmin, V.Z. Latuconsina, "Hubungan Jumlah Hematokrit Dan Trombosit Dengan Derajat Keparahan Pasien Infeksi Dengue Di Rsud Dr. M. Haulussy Ambon Periode 2019" Volume 2, Nomor 2, pp 127-144, Oktober 2020.

**Conflict of Interest Statement:**

*The author declares that the research was conducted in the absence of any commercial or financial*