

Pola Kuman dan Resistensi Antibiotik di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) RS. Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2013

Sari¹, Yulia Iriani², R.M. Suryadi Tjekyan³

1. Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
2. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Unsri/RSMH Palembang
3. Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Jl. Dr. Mohammad Ali Komplek RSUPMH KM.3.5, Palembang, 30126, Indonesia

Abstrak

Mayoritas pasien *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) mendapatkan terapi antibiotik secara empirik. Pemilihan terapi empirik membutuhkan data pola kuman dan resistensi antibiotik sebagai data klinis untuk menentukan terapi antibiotik yang tepat pada pasien PICU. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi pola kuman dan resistensi antibiotik dari hasil kultur darah, urin dan sekret bronkus pasien *Pediatric Intensive Care Unit* Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang periode Januari-Juni 2013. Penelitian ini merupakan studi deskriptif dengan 219 pasien di PICU dari Januari-Juni 2013. Data diperoleh dari rekam medis dan register Laboratorium Mikrobiologi Klinis RSMH Palembang. Dari 219 spesimen kultur darah, urin dan sekret ETT didapatkan kultur darah (14%), kultur urin (70.1%) dan kultur sekret ETT (94.3%) yang positif. Mikroorganisme terbanyak dari spesimen kultur darah adalah *Staphylococcus aureus* (3.7%), *Enterococcus aeruginosa* (2.8%) dan *Acinetobacter calcoaceticus* (1.9%), kultur urin (29.9%) adalah *Klebsiella Pneumonia* (9.1%), *Escherichia coli* (7.8%) dan *Enterococcus faecalis* (3.9%) dan kultur sekret ETT (94.3%) adalah *Acinetobacter calcoaceticus* (34.3%). Dari 26 antibiotik yang telah diujikan terhadap semua bakteri gram positif dan gram negatif masih sensitif terhadap amikasin (100%). Bakteri gram negatif sensitif terhadap gentamisin (100%). *Pseudomonas spp* dan *Enterobacter spp* sensitif terhadap kloramfenikol (100%). Bakteri gram positif sensitif terhadap vankomisin (100%). Bakteri gram negatif sensitif terhadap fosfomisin dan meropenem. Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak semua antibiotik yang digunakan di PICU dapat dijadikan sebagai terapi empirik karena adanya perbedaan sensitivitas terhadap bakteri yang diujikan.

Kata kunci : PICU, Pola Bakteri, Terapi Empirik Antibiotik.

Abstract

The majority of PICU patients receive empiric antibiotic therapy. Selection of empiric therapy need microorganism pattern and antibiotic resistance as clinical data to determine appropriate antibiotic therapy in patients PICU. The aim of this study to identify microorganism pattern and antibiotic resistance of bacteria from blood cultures, urine cultures and bronchial secretions cultures of patients at *Pediatric Intensive Care Unit* Hospital Palembang Mohammad Hoesin the period January-June 2013. This study is a descriptive study on 219 patients in the PICU from January to June 2013. Data were obtained from medical records and registers of Clinical Microbiology Laboratories RSMH Palembang. The Hundred and nineteen specimens of blood, urine and secret ETT cultures was found that blood culture (14%), urine culture (70.1%) and secret ETT culture (94.3%) showed positive result. The most microorganism found in blood culture was *Staphylococcus aureus* (3.7%), urine culture (29.9%) was *Klebsiella pneumonia* (9.1%) and secret ETT culture (94.3%) was *Acinetobacter calcoceticus* (34.3%). The twenty six antibiotics had been tested against gram positive and negative bacteria. Both gram positive and gram negative bacteria sensitive to amikacin (100%). Negative bacteria sensitive to gentamicin (100%). *Pseudomonas spp* and *Enterobacter spp* sensitive to chloramphenicol (100%). Gram positive bacteria sensitive to vancomycin (100%). Gram negative bacteria sensitive to fosfomycin and meropenem. This study shows that not all antibiotics used in the PICU can be used as empiric therapy because of differences in sensitivity to bacterial group tested.

Keywords: PICU, Microorganism Patterns, Empiric Antibiotic Therapy

1. Pendahuluan

Infeksi adalah istilah yang digunakan untuk menamakan keberadaan kuman yang masuk ke dalam tubuh sehingga dapat bereplikasi dan menimbulkan kerusakan pada jaringan tubuh¹. Infeksi merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia. Berdasarkan data WHO 2008, infeksi termasuk ke dalam 10 penyebab kematian tertinggi di dunia. Menurut WHO 2002, penyakit infeksi menyebabkan sekitar 10.9 juta penduduk dari 57 juta penduduk di dunia mengalami kematian².

Infeksi komunitas adalah infeksi yang didapat dari semua fasilitas umum selain fasilitas kesehatan karena adanya kontak dengan agen infeksi³. Infeksi rumah sakit adalah infeksi yang terjadi pada pasien yang dirawat di rumah sakit atau pusat pelayanan kesehatan yang muncul setelah 48 jam atau lebih pascaperawatan .

Berdasarkan kriteria CDC (2005) bahwa infeksi rumah sakit (70,5%) lebih tinggi dari komunitas (29,5%). Studi WHO menunjukkan prevalensi infeksi rumah sakit tertinggi terjadi di *Pediatric intensive care unit* (PICU) sekitar 20-25% pada pasien kritis yang dirawat di PICU Peningkatan infeksi yang terjadi di PICU menjadikan PICU sebagai pengguna terapi antibiotik terbanyak. Prevalensi penggunaan antibiotik sebagai terapi empirik di PICU sekitar 71%⁴. Pemberian terapi empirik antibiotik harus diberikan secara rasional dan bijaksana karena pemberian yang tidak tepat dan inadkuat dapat menimbulkan masalah resistensi.

Hasil penelitian pola kuman dan uji kepekaannya terhadap antibiotik pada pasien unit perawatan intensif anak RSMH Palembang menunjukkan bahwa imipenem dan amikasin memiliki sensitifitas yang tinggi terhadap seluruh bakteri yang ditemukan serta vankomisin yang efektif dan sensitif untuk semua sampel yang diuji. Ceftriaxon, ampisilin dan gentamicin menunjukkan resistensi yang cukup tinggi⁴.

Dari hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa bakteri dari hasil kultur

darah, urin dan sekret bronkus pada pasien PICU RSMH telah resisten terhadap beberapa golongan antibiotik sehingga sulit menentukan pilihan terapi antibiotik yang tepat sebagai terapi empirik pada pasien PICU, resistensi antibiotik dapat mempengaruhi peningkatan morbiditas dan mortalitas pasien PICU sehingga penelitian pola kuman terhadap antibiotik di PICU perlu dilakukan secara berkala agar pemberian terapi antibiotik di PICU lebih efektif untuk menurunkan risiko resistensi antibiotik, menurunkan morbiditas dan mortalitas serta meningkatkan kualitas kesehatan pasien PICU.

2. Metode

Penelitian pola kuman dan resistensi antibiotik di RSMH Palembang merupakan suatu penelitian deskriptif observasional. Dalam penelitian ini digunakan data sekunder dari data rekam medik, buku register pasien yang dirawat inap di PICU dan data hasil pemeriksaan kultur darah, urin dan sekret bronkus di laboratorium Mikrobiologi RSMH Palembang pada periode Januari-Juni 2013. Setelah didapatkan data, dipilih data yang sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditetapkan, kemudian data tersebut akan dimasukkan ke dalam lampiran formulir pengumpulan data

3. Hasil

Dari seluruh pasien yang dirawat di PICU periode Januari-Juni 2013 didapatkan 219 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dengan perbandingan laki-laki dan perempuan 139 (63.5%) dan 80 (38.5%) dengan pasien dibawah 1 tahun berkisar 80 (36.3%) orang, 1 tahun sampai 6 tahun 114 (52.2%) orang dan diatas 6 tahun sampai 12 tahun 25 (11.6%) orang.

Distribusi Diagnosis Pasien di PICU

Dari 219 pasien didapatkan distribusi diagnosis tertinggi adalah bronkopneumonia

(33.3%), meningitis (15.5%), ensefalitis (15.1%) dan ICH (11.9%). Diagnosis pasien PICU selengkapnya disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Diagnosis pasien dengan kultur positif.

Diagnosis	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Bronkopneumonia	73	33.3
Meningitis	34	15.5
Ensefalitis	33	15.1
ICH	26	11.1
Sepsis	15	6.8
Post Operasi	11	5.0
Tumor rektosigmoid	5	2.3
Bronkiolitis	4	1.8
DSS	3	1.4
Pneumonia	2	0.9
VSD	2	0.9
Pneumothorax	2	0.9
Abses Serebri	2	0.5
AKI Failure	2	0.9
Atresia pulmonal	2	0.9
DBD	1	0.5
Gagal Jantung	1	0.5
Luka Bakar 55%	1	0.5
Total	219	100

Penggunaan Antibiotik Empirik Saat Pengambilan Spesimen Kultur

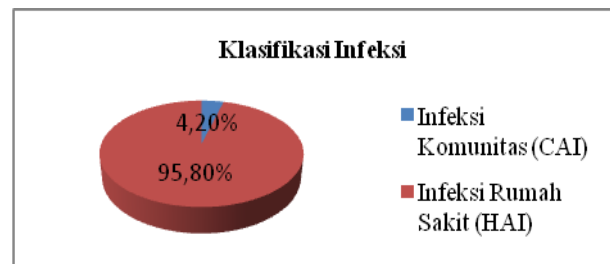
Terapi antibiotik empirik tertinggi yang digunakan pada pasien PICU dengan kultur positif pada saat pengambilan spesimen adalah *ampicillin* (53.4%), *ceftriaxone* (31.1%) dan *meropenem* (7.3%).

Tabel 2. Distribusi antibiotik empirik pada pasien dengan kultur

Terapi Antibiotik Empirik di PICU	Frekuensi (n)	Persen (%)
<i>Ampicillin</i>	117	53.4
<i>Ceftriaxone</i>	68	31.1
<i>Meropenem</i>	16	7.3
<i>Cefipime</i>	5	2.3
<i>Vancomycin</i>	4	1.8
<i>Chloramphenicol</i>	2	0.9
<i>Cefotaxime</i>	2	0.9
<i>Ceftazidim</i>	2	0.9
Non Antibiotik	3	1.4
Total	219	100

Klasifikasi Infeksi pada Subjek Penelitian dari Hasil Kultur

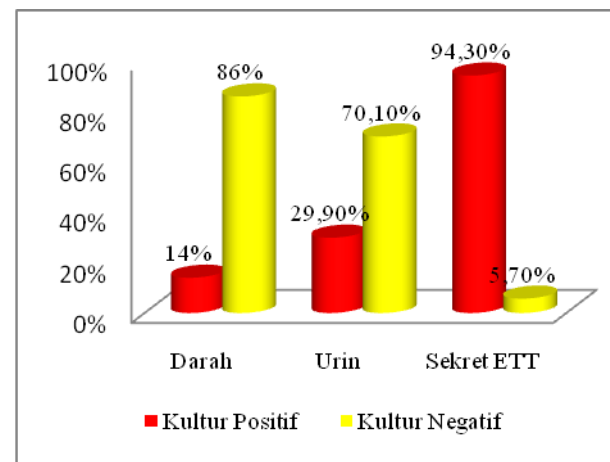
Dari 219 spesimen pasien PICU yang dilakukan kultur darah urin dan sekret ETT didapatkan 71 spesimen hasil kultur darah, urin sekret ETT pasien yang positif dengan persentase infeksi komunitas (CAI) sekitar 4.2% dan infeksi rumah sakit (HAI) 95.8% yang disajikan pada gambar 1.



Gambar 1. Klasifikasi infeksi pada pasien dengan kultur positif

Hasil Kultur

Dari 219 spesimen pasien PICU yang telah di kultur didapatkan hasil kultur darah sekitar 15 (14%) spesimen dari 107 spesimen, kultur urin 23 (29.9%) spesimen, kultur sekret ETT 33 (94.3%) spesimen dengan biakan positif seperti yang disajikan pada gambar 2.



Gambar 2. Hasil kultur darah, urin dan sekret ETT

Distribusi Bakteri Hasil Kultur Berdasarkan Klasifikasi Infeksi

Dari 219 spesimen pasien PICU yang dilakukan kultur darah, urin dan sekret ETT didapatkan infeksi komunitas (CAI) sekitar 4.2% dan infeksi rumah sakit (HAI) 95.8% dengan bakteri terbanyak pada hasil kultur adalah *Acinetobacter calcoaceticus* (22.5%), *Klebsiella pneumonia* (16.9%) dan *Pseudomonas aeruginosa* (12.7%). Distribusi bakteri selengkapnya disajikan dalam Tabel 3.

Tabel 3. Distribusi bakteri berdasarkan klasifikasi infeksi

Bakteri Isolat dari Hasil Kultur	Jumlah Isolat Positif Infeksi Komunitas (CAI)	Jumlah Isolat Positif Infeksi Rumah Sakit (HAI)
Gram Positif		
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	7 (9.9%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	2 (2.8%)
<i>Streptococcus bovis</i>	0	3 (4.2%)
<i>Streptococcus viridians</i>	0	4 (5.6%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	3 (4.2%)
<i>Cirrodiversus</i>	0	1 (1.4%)
Gram Negatif		
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1 (1.4%)	15 (21.1%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	9 (12.7%)
<i>Pseudomonas Rettgeri</i>	0	1 (1.4%)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	0	12 (16.9%)
<i>Escherichia coli</i>	2 (2.8%)	4 (5.7%)
<i>Enterobacter aeruginosa</i>	0	5 (7.0%)
<i>Enterobacter agglomerans</i>	0	1 (1.4%)
<i>Enterobacter cloaceae</i>	0	1 (1.4%)

Distribusi Bakteri Hasil Kultur Darah

Dari 15 spesimen (14%) kultur darah yang positif yang disajikan pada gambar 2 didapatkan distribusi bakteri terbanyak adalah *Staphylococcus aureus* (3.7%), *Enterococcus aeruginosa* (2.8%) dan *Acinetobacter*

calcoaceticus (1.9%). Distribusi bakteri hasil kultur darah selengkapnya disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Distribusi bakteri hasil kultur darah

Bakteri yang ditemukan didarah	Jumlah Isolat Positif (n)	Persen (%)
Gram Positif		
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	3.7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0.9
<i>Streptococcus bovis</i>	1	0.9
<i>Streptococcus viridians</i>	1	0.9
Gram Negatif		
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	2	1.9
<i>Klebsiella pneumonia</i>	2	1.9
<i>Enterobacter aeruginosa</i>	3	2.8
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	0.9
Total	15	14.0

Distribusi Bakteri Hasil Kultur Urin

Dari 23 spesimen (29.9%) kultur urin yang positif yang disajikan pada gambar 2 didapatkan distribusi bakteri terbanyak adalah *Klebsiella Pneumonia* (9.1%), *Escherichia coli* (7.8%) dan *Enterococcus faecalis* (3.9%). Distribusi bakteri hasil kultur urin selengkapnya disajikan pada Tabel 5.

Tabel 5. Distribusi bakteri hasil kultur urin

Bakteri yang ditemukan diurin	Jumlah Isolat Positif (n)	Persen (%)
Gram Positif		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1.3
<i>Streptococcus bovis</i>	1	1.3
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	3.9
Gram Negatif		
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	2	2.6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2.6
<i>Pseudomonas Rettgeri</i>	1	1.3
<i>Klebsiella pneumonia</i>	7	9.1
<i>Escherichia coli</i>	6	7.8
Total	23	29.9

Distribusi Bakteri Hasil Kultur Sekret ETT

Dari 33 spesimen (94.3%) dari kultur sekret ETT positif yang disajikan pada grafik 1 didapatkan distribusi bakteri terbanyak adalah *Acinetobacter calcoaceticus* (34.3%) dan *Pseudomonas aeruginosa* (20%). Distribusi bakteri berdasarkan hasil kultur sekret ETT selengkapnya disajikan pada Tabel 6.

Tabel 6. Distribusi bakteri hasil kultur sekret ETT

Bakteri yang ditemukan disekret ETT	Jumlah Isolat Positif (n)	Persen (%)
Gram Positif		
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	8.6
<i>Streptococcus bovis</i>	1	2.9
<i>Streptococcus viridans</i>	3	8.6
<i>Cirrodiversus</i>	1	2.9
Gram Negatif		
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	12	34.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	20.0
<i>Klebsiella pneumonia</i>	3	8.6
<i>Enterobacter aeruginosa</i>	2	5.7
<i>Enterobacter cloaceae</i>	1	2.9
Total	33	94.3

Hasil Uji Sensitivitas Antibiotik.

Dari 15 antibiotik yang telah diujikan terhadap bakteri gram positif dan gram negatif didapatkan hasil bahwa *Enterobacter faecalis* hanya sensitif terhadap *ampicillin* (66.7%), *Pseudomonas rettgeri* sensitif terhadap *cefotaxime* (100%) dan *ceftriaxone* (100%).

Bakteri gram positif (100%) dan negatif (77.8%-100%) kecuali *Acinetobacter calcoaceticus* sensitif terhadap *amikacin*. *Pseudomonas spp* dan *Enterobacter spp* sensitif terhadap *gentamicin* (100%), *chloramphenicol* (100%) dan *ciprofloxacin* (77.8%-100%).

Bakteri gram positif sensitif terhadap *vancomycin* (75%-100%). *Escherichia coli* sensitif terhadap *fospomycin* (100%). *Staphylococcus spp* (75%), *Pseudomonas spp* (66.7%-100%) dan *Enterobacter spp* (100%) sensitif terhadap *levofloxacin*.

Bakteri gram negatif sensitif terhadap *meropenem* (66.7%-100%). *Pseudomonas spp* dan *Enterobacter spp* sensitif terhadap *cefipime* (100%). *Pseudomonas spp*, *Escherichia coli* dan *Enterobacter* sensitif terhadap *sulbactam* (66.7%-100%).

Tabel 7. Hasil uji sensitivitas antibiotik

Bakteri	Persentase Uji Sensitivitas Antibiotik (%)														
	<i>Ampicillin</i>	<i>Cefotaxim</i>	<i>Ceftriaxone</i>	<i>Amikacin</i>	<i>Gentamicin</i>	<i>Chloramphenicol</i>	<i>Vancomycin</i>	<i>Imipenem</i>	<i>Fospomycin</i>	<i>Ciprofloxacin</i>	<i>Ampicillin Sulbactam</i>	<i>Levofloxacin</i>	<i>Meropenem</i>	<i>Cefipime</i>	<i>Sulbactam</i>
Gram Positif															
<i>S. aureus</i>	14.3	28.6	28.6	100	28.6	-	100	28.6	-	14.3	42.9	42.9	28.6	42.9	42.9
<i>S. epidermidis</i>	-	50	-	100	50	-	100	-	-	-	-	-	50	-	50
<i>S. bovis</i>	-	-	-	-	-	-	100	-	-	33.3	-	33.3	33.3	-	33.3
<i>S. viridans</i>	50	50	50	-	-	-	75	-	-	-	50	75	75	50	100
<i>E. faecalis</i>	66.7	-	-	-	-	-	100	-	-	-	66.7	-	66.7	-	-
Gram Negatif															
<i>A. calcoaceticus</i>	-	6.3	-	37.5	25	12.5	-	-	-	18.8	37.5	31.3	37.5	-	50
<i>P. aeruginosa</i>	-	11.1	22.2	77.8	44.4	11.1	11.1	11.1	22.2	77.8	11.1	66.7	66.7	44.4	77.8
<i>P. rettgeri</i>	-	100	100	-	100	100	-	-	-	100	-	100	100	100	100
<i>K. pneumonia</i>	-	8.3	8.3	100	25	41.7	-	16.7	58.3	55	8.3	41.7	66.7	25	8.3
<i>E. coli</i>	-	50	33.3	83.3	33.3	66.7	-	33.3	100	33.3	50	33.3	66.7	50	66.7
<i>E. aerogenes</i>	-	-	-	100	-	60	-	20	-	100	-	100	80	100	80
<i>E. agglomerans</i>	-	-	-	-	-	100	-	-	-	100	100	100	100	-	100
<i>E. cloaceae</i>	-	-	-	100	100	-	-	-	-	-	100	100	100	100	100

4. Pembahasan

Pada penelitian di PICU RSMH didapatkan distribusi jenis kelamin laki-laki lebih besar daripada perempuan dengan perbandingan 1,7:1 dengan kelompok umur 1 sampai 6 tahun merupakan kelompok umur pasien terbanyak yang di rawat di PICU.

Dari 219 pasien PICU yang memenuhi kriteria inklusi didapatkan distribusi diagnosis tertinggi adalah bronkopneumonia (33.3%), meningitis (15.5%), ensefalitis 33 (15.1%). Penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang telah dilakukan di PICU dengan infeksi terbanyak bronkopneumonia (30.4%) dan meningitis (11.6%) serta hasil penelitian Khan di PICU Pakistan yang menyatakan bahwa diagnosis tertinggi adalah bronkopneumonia dan meningitis³. Pada periode Januari-Juni 2013 di PICU didapatkan pasien yang mendapatkan infeksi rumah sakit (*HAI*) 95.8% dengan persentase bakteri terbanyak *Acinetobacter calcoaceticus* (22.5%). Berdasarkan kriteria CDC bahwa infeksi rumah sakit (70,5%) lebih tinggi dari komunitas (29,5%). Beberapa studi lain melaporkan prevalensi infeksi rumah sakit antara 5-10% lebih tinggi dari infeksi komunitas⁵.

Berdasarkan hasil kultur yang dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik didapatkan hasil

kultur darah (14%), kultur urin (29.9%), kultur sekret ETT (94.3%) dengan bakteri bakteri terbanyak adalah *Staphylococcus aureus* (3.7%), kultur urin adalah *Klebsiella Pneumonia* (9.1%), kultur sekret ETT adalah *Acinetobacter calcoaceticus* (34.3%).

Terapi antibiotik empirik tertinggi yang digunakan di PICU saat pengambilan spesimen kultur adalah *ampicillin* (53.4%), *ceftriaxone* (31.1%) dan *meropenem* (7.3%). Dari 15 antibiotik yang telah diujikan menunjukkan bakteri gram negatif sensitif terhadap *vancocycin* (100%), gram positif sensitif terhadap *meropenem* (66.7%-100%). Bakteri gram positif dan negatif di PICU sensitif terhadap *amikacin* (100%). Hal ini sesuai dengan penelitian Afriyan (2009)

menunjukkan bahwa amikacin (42.8%-100%) cukup sensitif dan vancomycin (100%) memiliki sensitifitas tinggi sehingga vancomycin diletakkan sebagai antibiotik lini terakhir pada pasien PICU.

5. Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan tidak semua antibiotik yang digunakan di PICU dapat dijadikan sebagai terapi empirik karena *vancocycin*, *meropenem* dan *amikacin* yang memiliki sensitivitas yang tinggi untuk pasien PICU.

Daftar Acuan

1. Hadi, Usman. 2009. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam: "Resistensi Antibiotik" (Edisi 5 Jilid III). Interna Publishing, Jakarta, Indonesia, hal 2901-2902
2. Harbinson, Heidi. 2008. Principles Pharmacology: "Principles of Antimicrobials" (Edisi 2), Library in Congress Cataloging in Publicating Data, Philadelphia.
3. Watson, NA. 2008. Antibiotic Prescribing In Critical Care Spesific Indications. ([Http://www.JICS.ac.id](http://www.JICS.ac.id), diakses pada 20 Juni 2013).
4. Wahyudi, Afriyan dan Silvia Triratna. 2009. Pola Kuman dan Uji Kepekaan Antibiotik pada Pasien Unit Perawatan Intensif Anak RSMH Palembang. ([Http://www.saripediatri.idai.or.id](http://www.saripediatri.idai.or.id), diakses pada 10 Juni 2013).
5. Wilson, Lorraine M. 2005. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit : "Gagal Ginjal Kronik" (Edisi ke 6). Terjemahan oleh Brahm U.Pendit, EGC, Jakarta, Indonesia hal 919.
6. Chaturvedi UC, Ragupathy R, Pacsa AS, Elbishbishi EA, Agarwal R, Nagar R, et.al. Shift from a Th1-Type Response to Th2-Type in Dengue Haemorrhagic Fever; Curr.Sci. 1999; 76: 63-69

7. Suharti C., van Gorp ECM, Dolmans WMV., Setiati TE., Hack CE, Djokomoeljanto RJ., van der Meer JWM. Cytokine patterns during dengue shock syndrome. *Eur. Cytokine Netw.* 2003; 14(3): 172–177
8. Kuno G, Bailey RE. Cytokine Responses to Dengue Infection among Puerto Rican Patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1994; 89(2): 179-182.
9. Priyadarshini D, Gadia RR, Tripathy A, Gurukumar KR, Bhagat A, Patwardhan S, Mokashi N, Vaidya D, Shah PS, Cecilia D. Clinical Findings and Pro-Inflammatory Cytokines in Dengue Patients in Western India: A Facility-Based Study. *PLoS ONE* 2010; 5 (1): e8709
10. Restrepo BN, Ramirez RE, Arborelda M, Alvarez G, Ospina M, Diaz FJ. Serum Levels of Cytokines in Two Ethnic Groups with Dengue Virus Infection. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 79 (5): 673-77
11. Vejbaesya S, Luangtrakool P, Luangtrakool K, Kalayanarooj S, Vaughn DW., Endy T P., Mammen MP., Green S, Libraty DH., Ennis F A., Rothman AL., Stephens HAF.. TNF and LTA Gene, Allele, and Extended HLA Haplotype Associations with Severe Dengue Virus Infection in Ethnic Thais. *JID* 2009;199:1442-8
12. Oishi K, Mapua CA., Carlos CC., Cinco-Abanes MTDD., Saito M, Inoue S, Morita K *et al.*. Dengue and other Febrile Illnesses among Children in the Philippines. *Dengue Bull.* 2006; 30:26-34
13. Witayathawornwong P. 2005. DHF in infants, late infant and older children: a comparative study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 36(4): 896-900.
14. Kalayanarooj S, Vaughn D. W, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kuentrasai N, *et. al.* Early Clinical and Laboratory Indicators of Acute Dengue Illness. *JID.* 1997; 313-321
15. Pusat Data dan Surveilans Kementerian Kesehatan RI. Demam Berdarah Dengue di Indonesia tahun 1968-2009. *Buletin Jendela Epidemiologi.* 2010; 2: 1-14.
16. Koraka P., Suharti C., Setiati T. E., Mairuhu A. T. A., Van Gorp E., Hack C. E., *et al.* Kinetics of Dengue Virus-Specific Serum Immunoglobulin Classes and Subclasses Correlate with Clinical Outcome of Infection. *J Clin Microbiol.* 2001 December; 39(12): 4332–4338.
17. Phuong CXT, Nhan NT, Kneen R, Thuy PTT, Thien CV, Nga NTT, *et al.* Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the World Health Organization classification system helpful? *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2004; 70(2):172–179
18. Wang L, Chen RF, Liu JW, Yu HR, Kuo HC, and Yang KD.. Implications of Dynamic Changes among Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Membrane TNF Receptor, and Soluble TNF Receptor Levels in Regard to the Severity of Dengue Infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007; 77(2): 297–302
19. Chakravarti A, Kumaria R. Circulating Levels of Tumour Necrosis Factor- α & Interferon- γ in patients with Dengue & Dengue Haemorrhagic Fever During an Outbreak. *Indian J Med Res.* 2006; 123: 25-30
20. Nguyen TH, Lei HY, Nguyen TL, Lin YS, Huang KJ, Le BL, Lin CF, Yeh TM, Do QH, Vu TQ, Chen LC, Huang JH, Lam TM, Liu CC, Halstead SB. Dengue Hemorrhagic Fever in Infants: A Study of Clinical and Cytokine Profiles. *J Infect Dis.* 2004 Jan 15; 189(2): 221-32.