



Literature review

Faktor-Faktor yang Berpengaruh Terhadap Keparahan Infeksi Dengue pada Anak

PUTU AYUNDA TRISNIA¹, SARASWATI LAKSMI DEWI², SRI MASYENI³

¹Departemen Pediatri Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Warmadewa

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Warmadewa

³Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Warmadewa

Alamat e-mail korespondensi: ayunda.trisnia@warmadewa.ac.id

Abstract

Dengue infection is a major global health problem, particularly in children who are at increased risk of progressing to severe disease. This literature review aims to synthesize current evidence on host, viral, and clinical factors associated with dengue severity in the pediatric population. A narrative review was conducted using electronic databases (PubMed, Google Scholar, and ScienceDirect) for articles published between 2000 and 2024, focusing on observational studies and systematic reviews that evaluated determinants of severe dengue in children. The literature consistently shows that younger age, obesity, and secondary infection with a heterologous dengue virus serotype increase the risk of severe outcomes through mechanisms such as antibody-dependent enhancement, dysregulated immune responses, endothelial dysfunction, and exaggerated inflammatory cascades. High dengue NS1 antigen titers, elevated viral load, and specific viral genomic characteristics are associated with increased endothelial permeability, plasma leakage, and organ involvement, and are emerging as promising biomarkers for predicting severity. Clinically, warning signs such as persistent vomiting, abdominal pain, mucosal bleeding, lethargy, hepatomegaly, fluid accumulation, and rising hematocrit with concurrent thrombocytopenia strongly correlate with progression to severe dengue in children. Early identification of these risk factors and warning signs is crucial to guide monitoring intensity, timely fluid management, and escalation of care to reduce morbidity and mortality in pediatric dengue.

Keywords: severe dengue infection, children, obesity, secondary dengue infection

Abstrak

Infeksi dengue merupakan masalah kesehatan global yang penting, terutama pada anak yang memiliki risiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi dengue berat. Artikel tinjauan pustaka ini bertujuan mensintesis bukti terkini mengenai faktor pejamu, virologis, dan klinis yang berhubungan dengan keparahan infeksi dengue pada populasi pediatri. Tinjauan naratif dilakukan melalui penelusuran basis data elektronik (PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect) terhadap artikel yang dipublikasikan antara tahun 2000 hingga 2024, dengan fokus pada studi observasional dan tinjauan sistematis yang mengevaluasi determinan dengue berat pada anak. Literatur secara konsisten menunjukkan bahwa usia yang lebih muda, obesitas, serta infeksi sekunder dengan serotipe virus dengue heterolog meningkatkan risiko terjadinya dengue berat melalui mekanisme seperti antibody-dependent enhancement, disregulasi respons imun, disfungsi endotel, dan kaskade inflamasi yang berlebihan. Kadar antigen NS1 dengue yang tinggi, beban virus yang meningkat, dan karakteristik genom virus tertentu berhubungan dengan peningkatan permeabilitas endotel, kebocoran plasma, serta keterlibatan organ, dan muncul sebagai biomarker yang menjanjikan untuk memprediksi derajat keparahan. Secara klinis, tanda peringatan seperti muntah persisten, nyeri perut, perdarahan mukosa, letargi, hepatomegali, akumulasi cairan, serta kenaikan hematokrit dengan trombositopenia berhubungan kuat dengan progresi menuju dengue berat pada anak. Identifikasi dini faktor risiko dan tanda peringatan ini sangat penting untuk menentukan intensitas pemantauan, tata laksana cairan yang tepat waktu, dan eskalasi perawatan guna menurunkan morbiditas dan mortalitas dengue pada populasi pediatri.

Kata kunci : infeksi dengue berat, anak-anak, obesitas, infeksi dengue sekunder.

PENDAHULUAN

Infeksi dengue yang disebabkan oleh virus dengue dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang signifikan, terutama di negara-negara beriklim tropis dan subtropis. Dalam 60 tahun terakhir, virus dengue telah menyebar ke lebih dari 130 negara dan diperkirakan menyebabkan hampir 10.000 kematian serta sekitar 100 juta kasus simptomatik setiap tahun (S.Bhatt et al., 2013; Stanaway et al., 2016). Lebih dari 50% populasi dunia kini hidup dalam daerah yang berisiko penularan demam berdarah, dengan proporsi terbesar berada di Asia, diikuti Afrika dan Amerika (Messina et al., 2019). Di Indonesia, kasus demam berdarah dengue (DBD) pertama kali dilaporkan pada tahun 1968 di Kota Surabaya (Sumarmo

Sumarmo, 1987). Sejak saat itu, kasus dengue terus dilaporkan secara rutin dari berbagai wilayah dan terjadi sepanjang tahun, mencerminkan bahwa penyakit ini telah menjadi endemis dengan pola penularan yang menetap (Haryanto et al., 2016; Suwanto et al., 2017; Masyeni et al., 2023).

Anak-anak merupakan kelompok yang sangat rentan terhadap infeksi dengue, dan peningkatan insidensi maupun keparahan kasus pada populasi pediatrik telah menjadi perhatian global, khususnya di kawasan Asia Tenggara. Di luar kelompok usia anak, manifestasi dengue berat juga dilaporkan pada populasi usia lanjut serta individu dengan penyakit komorbid seperti diabetes, hipertensi, penyakit ginjal kronis, kehamilan, dan penyakit paru kronis (Pulock et al., 2025). Secara khusus, infeksi dengue pada anak dilaporkan memiliki risiko hingga 40 kali lebih tinggi untuk berkembang menjadi dengue berat dibandingkan kelompok usia lainnya (Halstead, 2008). Kondisi ini menegaskan pentingnya pemahaman faktor-faktor yang berperan terhadap keparahan infeksi dengue pada anak sebagai dasar upaya pencegahan, deteksi dini, dan tata laksana yang lebih optimal.

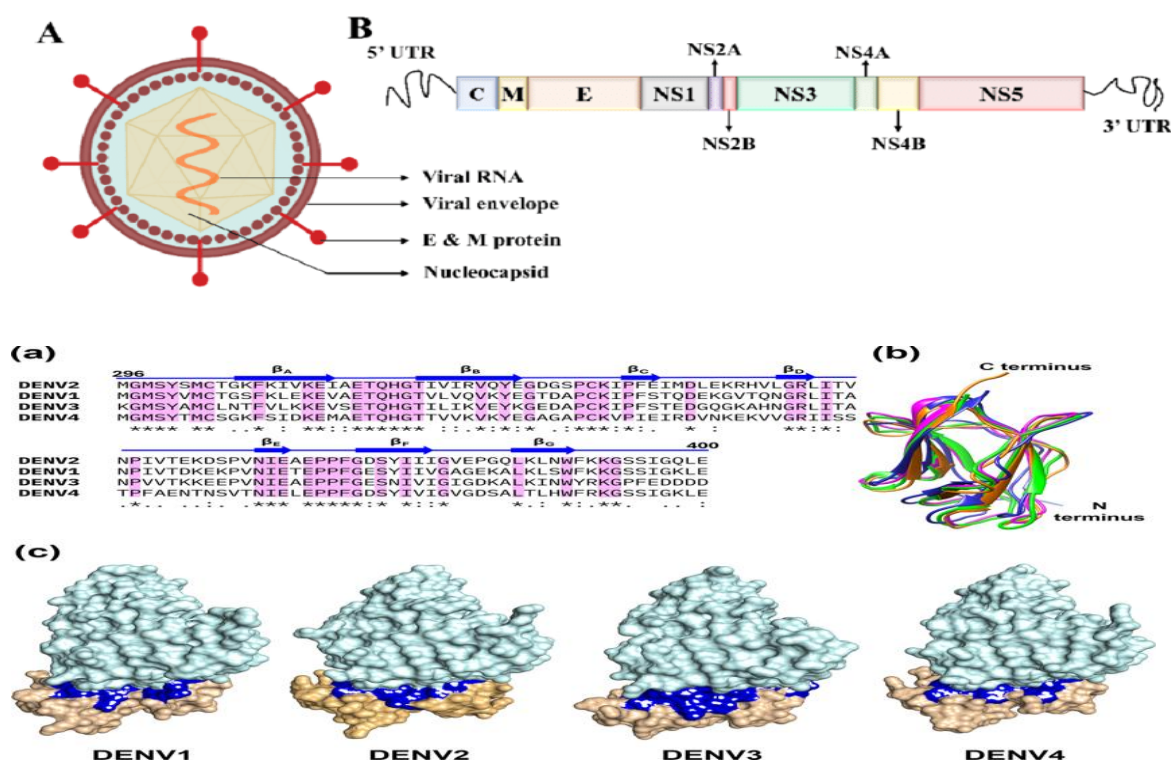
METODE

Artikel ini disusun sebagai *narrative review* mengenai faktor-faktor yang berhubungan dengan derajat keparahan infeksi dengue pada anak. Penelusuran literatur dilakukan secara elektronik melalui PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect menggunakan kata kunci dalam bahasa Inggris, antara lain “dengue”, “severe dengue”, “children/pediatric”, “NS1 antigen”, “viral load”, “secondary infection”, “obesity”, serta padanan istilah dalam bahasa Indonesia. Rentang publikasi dibatasi pada tahun 2000–2024, dengan beberapa artikel klasik yang dianggap relevan tetap disertakan. Artikel yang diikuti meliputi penelitian asli (kohort, kasus-kontrol, potong lintang), *systematic review*, dan *review* yang menilai hubungan faktor pejamu, virus, dan klinis dengan derajat keparahan dengue pada anak. Naskah hewan percobaan murni, studi *in vitro* tanpa kaitan klinis, serta artikel tanpa *full text* dikeluarkan dari kajian. Sintesis dilakukan secara naratif dengan mengelompokkan temuan berdasarkan faktor pejamu, faktor virus, dan tanda klinis/tanda bahaya tanpa analisis statistik kuantitatif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Virus Dengue

Infeksi dengue adalah penyakit viral akut yang disebabkan oleh virus dengue, yang termasuk dalam genus *Flavivirus*. Ada empat serotipe virus dengue, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4, yang dapat menyebabkan berbagai tingkat keparahan penyakit. Keempat serotipe virus dengue dilaporkan bersirkulasi di seluruh propinsi di Indonesia (Wardhani *et al.*, 2017; Masyeni *et al.*, 2018; Arguni *et al.*, 2022).. Genom virus (gambar 1) terdiri dari 3 gen struktural dan 7 gen non-struktural. Tiga gen yaitu gen C yang akan mengkode protein kapsid, C, gen prM/M mengkode membrane dan gen E mengkode struktur *envelope*. Tujuh gen non-struktural yaitu gen non-struktural yang akan mengkode protein non-struktural 1 (NS1), NS2A, NS2B, gen NS3, NS4, dan gen NS5A dan NS5B. Protein NS1 diproduksi dalam jumlah yang cukup banyak, disekresi ke dalam sirkulasi sehingga dapat dideteksi sebagai salah satu diagnosis konfirmasi dengue atau pemeriksaan standar baku emas/*gold standard* dalam diagnosis infeksi dengue (Agrawal *et al.*, 2024; Kabir *et al.*, 2021).

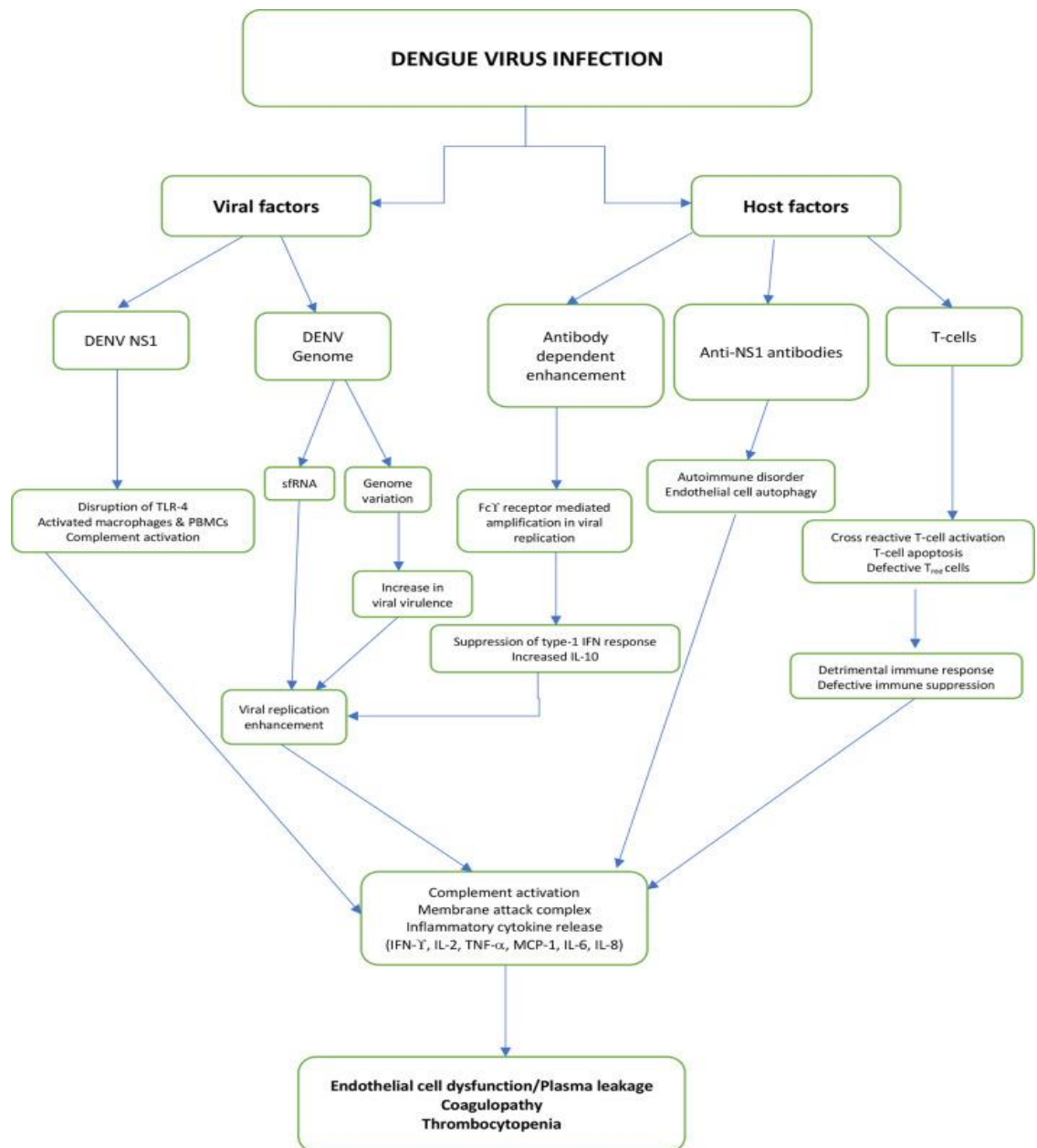


Gambar 1. Struktur virus dengue, dan perbedaan pada setiap serotipe (Agrawal *et al.*, 2024; Kabir *et al.*, 2021)

Patogenesis Infeksi Dengue

Keempat serotipe virus dengue (DENV1–4) memiliki homologi urutan nukleotida 65–70% yang terkait erat (Agrawal *et al.*, 2024). Infeksi primer didefinisikan sebagai infeksi pertama kali dengan serotipe tertentu. Sebagian besar infeksi primer biasanya tanpa gejala atau bermanifestasi sebagai penyakit demam ringan, meskipun juga dapat menyebabkan infeksi dengue yang lebih berat pada beberapa pasien, terutama pada bayi yang lahir dari ibu yang immune DENV. Infeksi berikutnya dengan serotipe yang berbeda dikenal sebagai infeksi sekunder yang seringkali menyebabkan manifestasi klinis yang lebih parah seperti demam berdarah dengue (DBD) atau *dengue shock syndrome* (DSS) (Guzman *et al.*, 2013). Setelah infeksi dengan serotipe tertentu, seseorang imun terhadap infeksi ulang dengan serotipe yang sama. Namun, infeksi dengan serotipe yang berbeda yang terjadi berikutnya, akan memicu imunitas heterolog berumur pendek, sangat singkat sekitar 2-3 bulan. Berdasarkan banyak studi kohort, kekebalan pelindung heterotipik secara bertahap berkurang dalam 1 atau 2 tahun setelahnya (Anderson *et al.*, 2014).

Patogenesis demam berdarah dikaitkan dengan berbagai faktor virus dan inang seperti antigen virus protein 1 (NS1) non-struktural, variasi genom DENV, RNA subgenomik, peningkatan antibodi (ADE), sel T reaktif silang memori, antibodi anti-DENV NS1 dan autoimun. Manifestasi demam berdarah yang berat terutama dikaitkan dengan efek sinergis dari semua faktor yang disebutkan di atas. Interaksi kompleks infeksi dengue dapat dilihat pada gambar 2. Infeksi dengue berat dan ringan dibedakan dari ada tidaknya kebocoran plasma pada endotel pembuluh darah. Pada infeksi dengue yang lebih berat, pada demam berdarah dengue (DBD) terjadi kebocoran plasma yang apabila berat dapat memicu DSS dengue (P. Bhatt *et al.*, 2021).



Gambar 2. Patogenesis infeksi dengue

(P. Bhatt et al., 2021)

Patogenesis demam berdarah dihubungkan dengan berbagai faktor virus dan inang seperti antigen virus protein 1 (NS1) non-struktural, variasi genom DENV, RNA subgenomik, adanya antibody non-netralising pada fenomena *antibody dependent enhancement* (ADE), sel T reaktif silang memori, antibodi anti-DENV NS1 dan autoimun. Manifestasi demam berdarah yang parah pada manusia terutama dikaitkan dengan efek sinergis dari semua faktor yang disebutkan di atas (P. Bhatt et al., 2021).

Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Beratnya Infeksi Dengue

Titer protein NS1 dengue. Protein NS1 adalah suatu protein terglykosilasi dengan berat molekul 48-kD yang berperan penting pada replikasi virus serta mekanisme evasi DENV dari sistem imun. Protein NS1 diproduksi dalam jumlah terbanyak, sangat imunogenik dan disekresi ke dalam sistem sirkulasi. Protein ini adalah salah satu indikator diagnostik infeksi DENV. Protein NS1 bisa ditemukan dalam membran sel yang terinfeksi ataupun *soluble*/terlarut dalam plasma serta berperan besar dalam patogenesis infeksi DENV. Titer NS1 yang tinggi sering dihubungkan dengan derajat beratnya infeksi DENV. Antibodi terhadap NS1 bereaksi silang dengan platelet, sel endotel, trombin yang memberikan kontribusi pada patogenesis infeksi DENV (Beatty et al., 2015).

Infeksi dengue sekunder terkait antibodi non-netralising. Fenomena *antibody dependent enhancement* (ADE) yang terjadi pada infeksi ulangan infeksi dengue oleh serotipe yang berbeda juga telah dikenal sebagai faktor risiko mengalami infeksi dengue berat. Pada infeksi ulangan oleh serotipe virus dengue yang berbeda, virus akan berikatan dengan FcγR yang terekspresi pada permukaan sel imun seperti monosit, makrofag dan sel dendritic cell (DC). Produksi antibodi non-netralising pada infeksi sekunder memicu aktivasi proses *antibody dependent cell cytotoxicity* (ADCC) serta memicu sel mast secara berlebihan sehingga produksi mediator vasoaktif yang berlimpah dengan risiko mengalami manifestasi klinis dengue yang lebih berat.

Patogenesis infeksi dengue berat merupakan tanggung jawab dari disfungsi endotel dan gangguan koagulasi akibat dampak infeksi virus dengue (Gambar 3). Terganggunya sel endotel terjadi akibat non-netralising antibodi dari infeksi terdahulu yang *cross-reaction* dengan sel endotel, proses apoptosis sel endotel, dan peran mediator pro-inflamasi. Hal ini berdampak pada terganggunya *tight junction* sel endotel pembuluh darah yang memicu kebocoran plasma dengan segala akibatnya. Peningkatan hematokrit > 20% serta akumulasi cairan pada rongga ketiga seperti cavum pleura dan cavum peritoneum menjadi ciri khas dari kebocoran plasma pada kelompok DHF yang apabila berat akan memicu DSS (Martina et al., 2009).

Obesitas adalah prediktor demam berdarah berat pada anak-anak karena perannya dalam meningkatkan inflamasi dan mempengaruhi respons imun, serta berpotensi menyebabkan komplikasi yang lebih berat seperti SSD. Semakin obese maka semakin berat derajat keparahan infeksi dengue yang dialami. Anak-anak obesitas lebih mungkin mengalami gagal napas dan membutuhkan dukungan ventilasi mekanis selama infeksi demam berdarah. Jaringan adiposa putih pada individu obesitas menghasilkan lebih banyak mediator inflamasi, seperti TNF- α dan interleukin, yang dapat meningkatkan permeabilitas kapiler dan menyebabkan kebocoran plasma. Obesitas dapat menyebabkan disfungsi endotel melalui produksi *reactive oksigen species* (ROS) dan kerusakan pada glikokaliks, yang dapat memfasilitasi demam berdarah berat.

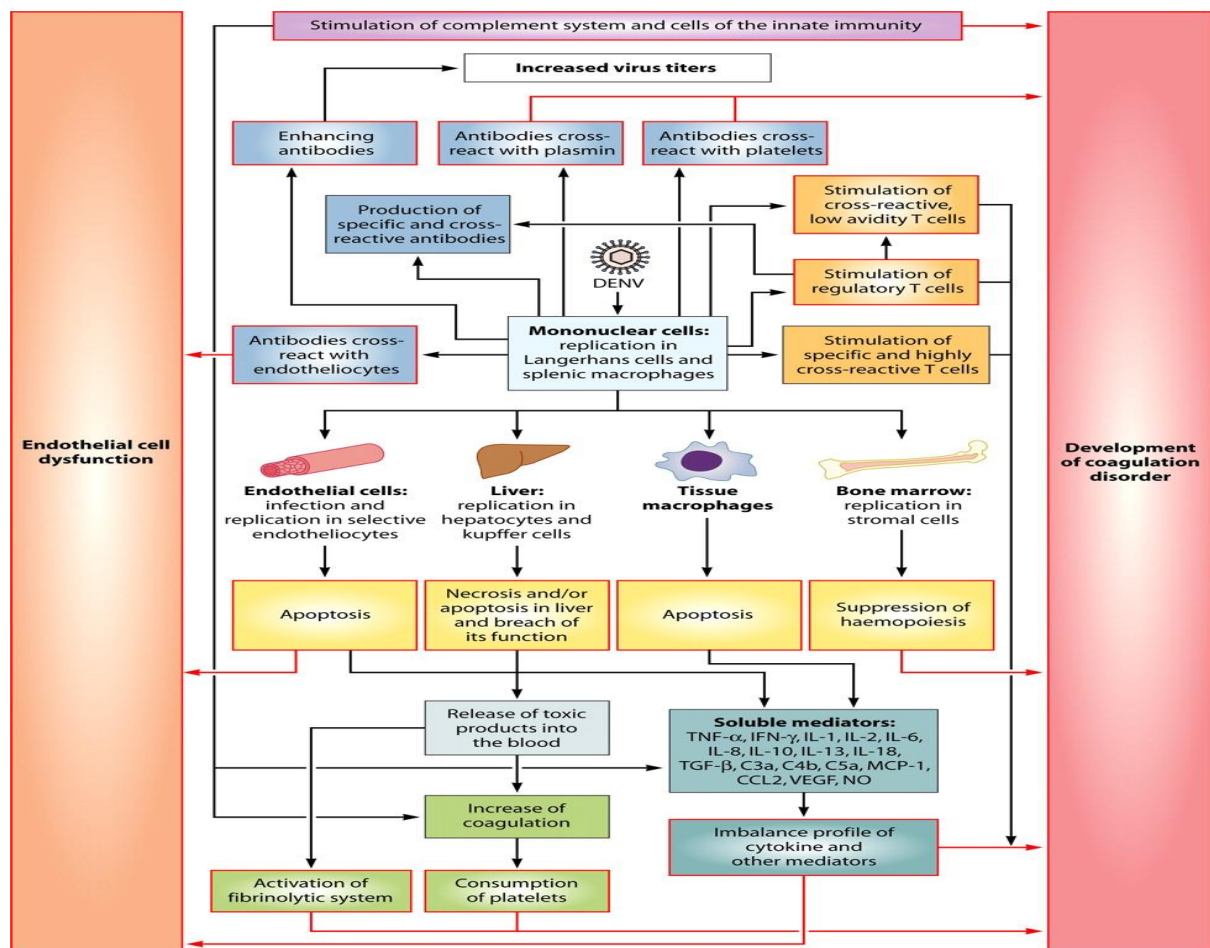
Obesitas dapat berdampak negatif pada respons imun, berpotensi mengurangi fungsi sel *natural killer* (NK) dan respons sel B dan T, sekaligus meningkatkan respons sitokin pro-inflamasi, yang menyebabkan proliferasi virus dan kerusakan jaringan yang lebih besar. Obesitas dapat menurunkan *AMP-Protein Kinase* (AMPK), yang menyebabkan akumulasi lipid di retikulum endoplasma, yang dapat memfasilitasi replikasi virus (Zulkipli et al., 2018; Gallagher et al., 2020; Mercado-Hernandez et al., 2024).

Peran genome virus dengue. Analisis genom mengungkapkan pola ekspresi gen spesifik yang dapat memprediksi progresi infeksi dengue berat pada anak-anak, dengan set 20 gen menunjukkan akurasi tinggi dalam mengidentifikasi pasien yang berisiko. Kemampuan prediksi ini didasarkan pada mengidentifikasi gen mana yang diekspresikan secara berlebihan atau kurang diekspresikan, dan sistem penilaian skoring dapat dikembangkan untuk mengukur risiko. Sementara mekanisme yang tepat masih diteliti, ekspresi diferensial gen ini kemungkinan mencerminkan respons kekebalan inang dan jalur seluler yang terlibat dalam patogenesis dengue berat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa infeksi virus dengue dapat memicu apoptosis pada berbagai jenis sel, dan tingkat DNA bebas sel yang bersirkulasi dapat berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit (Robinson et al., 2019).

Biomarker dari apoptosis sel pada infeksi dengue dilaporkan seperti meningkatnya aktifitas caspase, perubahan rasio protein Bcl-2 meliputi protein

anti-apoptotik (seperti Bcl-2 dan Bcl-xL) dan pro-apoptotik (seperti Bax dan Bak), serta meningkatnya protein annexin V (Robinson *et al.*, 2019).

Demam berdarah seringkali lebih berat pada anak-anak karena sistem kekebalan tubuh mereka yang sedang berkembang, yang dapat menunjukkan *immune confusion*/ "kebingungan kekebalan tubuh" ketika menghadapi virus, selain sistem mikrovaskular mereka yang rentan, membuat mereka lebih rentan terhadap komplikasi seperti kebocoran plasma dan gangguan organ (Ghita & Yao Shiyuan, 2023).

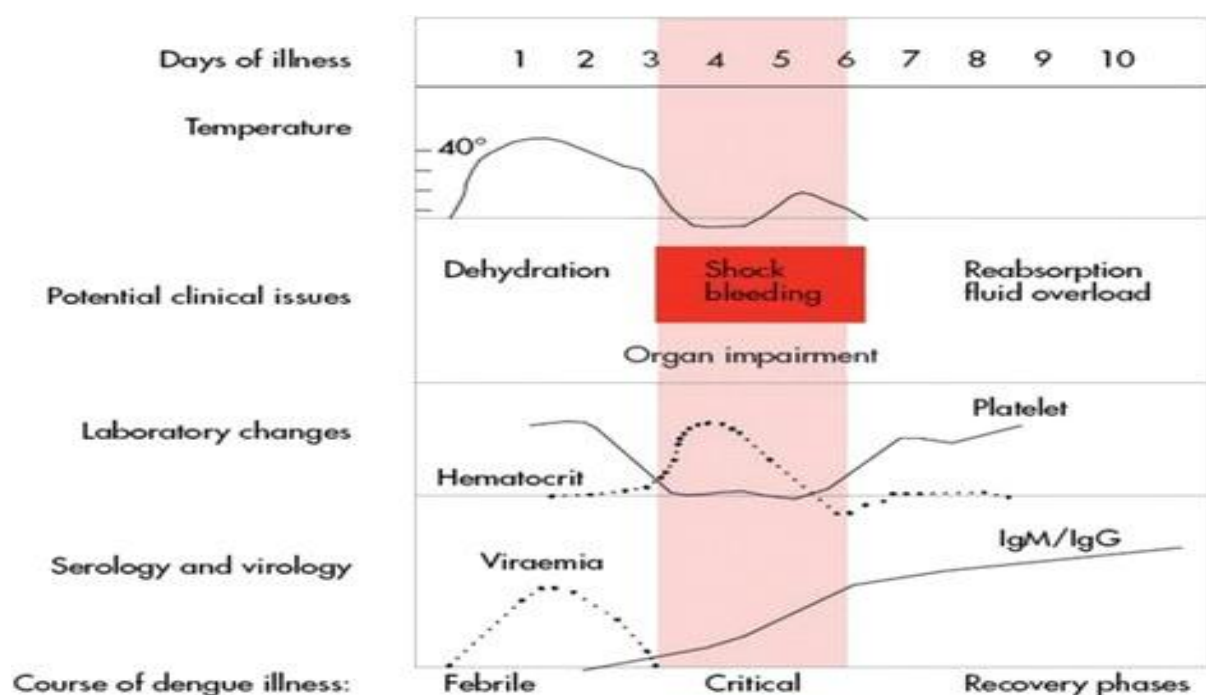


Gambar 3. Patogenesis infeksi dengue berat
(Martina *et al.*, 2009)

Manifestasi Dan Klasifikasi Infeksi Dengue

Setelah masa inkubasi selama 5 hari, penderita akan mengalami demam yang muncul mendadak dan demam tinggi disertai keluhan sakit kepala, nyeri

otot, mual ataupun muntah. Anak-anak yang lebih kecil dapat menjadi gelisah, *irritable*, rewel. Dapat ditemukan *skin rash*, petekie atau perdarahan lainnya. Pembesaran kelenjar juga sering dilaporkan pada infeksi dengue. Tanda alarm yang wajib diperhatikan oleh klinisi terkait infeksi dengue berat diantaranya muntah persisten, gelisah, perdarahan mukosa, nyeri abdomen, hepatomegali, sesak nafas, tanda-tanda efusi pleura atau asites serta tanda-tanda syok seperti nadi kecil, lemah, takikardia, akral dingin disertai hipotensi. Demam pada umumnya berlangsung antara 3-5 hari yang akan diikuti dengan fase syok selama kurang lebih 24 jam, kemudian memasuki fase penyembuhan (gambar 4).



Gambar 4. Perjalanan klinis infeksi dengue

(Yacoub & Wills, 2014)

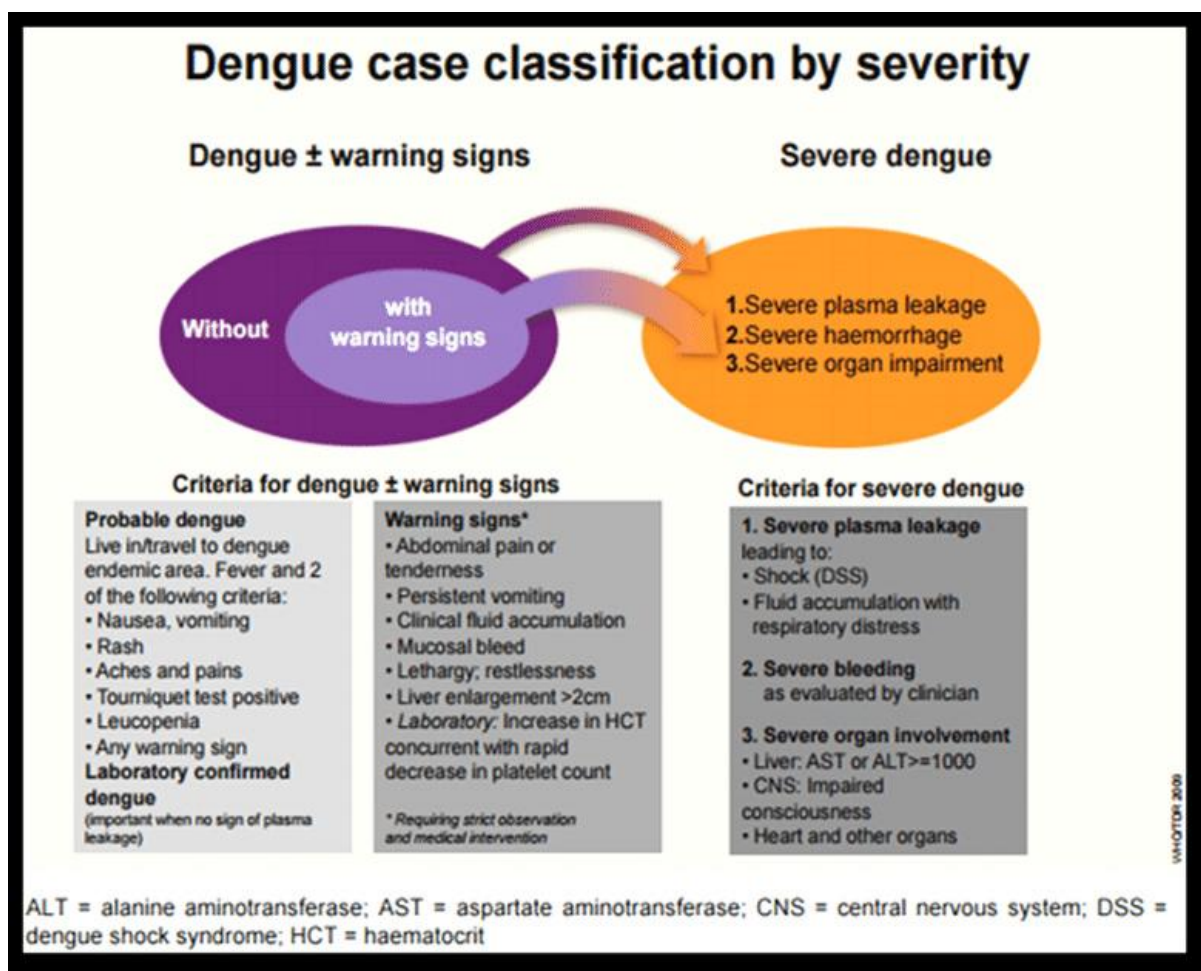
Klasifikasi infeksi dengue dapat menggunakan klasifikasi klinis dari *world health organization* (WHO), Tabel 1 sebagai berikut:

Tabel 1. Berbagai Klasifikasi Infeksi Dengue Menurut Kriteria WHO Yang Telah Dimodifikasi

WHO 1997	WHO TDR 2009	WHO SEARO 2011
Dengue fever	Dengue without warning signs	Dengue fever
DHF grade I	Dengue with a warning sign	DHF grade I
DHF grade II		DHF grade II
DHF grade III	Severe dengue (severe plasma leakage, severe haemorrhage, severe organ involvement)	DHF grade III
DHF grade IV		DHF grade IV
		Expanded dengue syndrome

(WHO, 2011)

Kebocoran plasma akan bermanifestasi sebagai *warning sign* yang wajib ditangkap oleh klinisi sebagai petunjuk terjadinya infeksi dengue berat. *Warning sign* dapat dilihat pada gambar 5. Laporan penelitian infeksi dengue pada anak dimana infeksi dengue diklasifikasikan sebagai demam berdarah berat ($n = 28$) dan dengue tidak berat ($n = 112$). *Warning sign* yang terkait dengan demam berdarah berat adalah muntah terus-menerus ($p < 0,05$, OR 31,9, 95%CI), akumulasi cairan ($p < 0,05$, OR 22,4, 95%CI), perdarahan mukosa ($p < 0,05$, OR 9,1, 95%CI), lemas ($p < 0,05$, OR 43,1, 95%CI). Hasil analisis statistik menunjukkan kombinasi tiga atau lebih *warning sign* menunjukkan bahwa sensitivitas 92,9%, spesifisitas 78,6%, nilai prediksi positif 52%, nilai prediksi negatif 97,7% ditemukan terkait dengan infeksi demam berdarah berat (Adam et al., 2018).



Gambar 5. Klasifikasi infeksi dengue berdasarkan WHO 2009

(WHO, 2009)

Laporan studi sistematik review dan meta-analisis tanda mengenai gejala klinis yang terkait dengan klasifikasi dengue berat berdasarkan WHO 2009 mengidentifikasi beberapa prediktor, termasuk nyeri abdomen, muntah terus-menerus, akumulasi cairan secara klinis (seperti asites dan efusi pleura), perdarahan mukosa, lemas, dan hepatomegali, serta peningkatan hematokrit dengan penurunan jumlah trombosit bersamaan. Faktor-faktor lain yang diidentifikasi sebagai peningkatan risiko demam berdarah berat termasuk syok, dispnea, gangguan kesadaran, peningkatan AST/ALT, penebalan dinding kantong empedu, dan infeksi sekunder (Htun et al., 2021).

KESIMPULAN

Multifaktor yang berhubungan dengan derajat keparahan infeksi dengue pada anak adalah usia yang lebih muda, obesitas, status infeksi sekunder, genom virus, serta titer NS1 antigen yang tinggi. Mengenali adanya tanda-tanda bahaya atau *warning sign* sebagai penanda adanya kebocoran plasma yang berat dapat dijadikan pegangan klinisi untuk mencegah kematian pada infeksi dengue pada anak.

DAFTAR PUSTAKA

- Adam AS, Pasaribu S, Wijaya H, Pasaribu AP., 2018. Warning sign as a predictor of dengue infection severity in children. *Medical Journal of Indonesia*, 27, 2. doi:10.13181/mji.v27i2.2200
- Agrawal P, Arya H, Senthil Kumar G., 2024. Structure-based identification of small-molecule inhibitors that target the DIII domain of the dengue virus glycoprotein E pan-serotypically. *PLOS ONE*, 19, 10, e0311548. doi:10.1371/journal.pone.0311548
- Anderson KB, Gibbons RV, Cummings DAT, Nisalak A, Green S, Libraty DH, Jarman RG, Srikiatkachorn A, Mammen MP, Darunee B, Yoon I-K, Endy TP., 2014. A shorter time interval between first and second dengue infections is associated with protection from clinical illness in a school-based cohort in Thailand. *The Journal of Infectious Diseases*, 209, 3, 360–368. doi:10.1093/infdis/jit436
- Arguni E, Indriani C, Rahayu A, Supriyati E, Yohan B, Hayati RF, Wardana S, Tantowijoyo W, Anshari MR, Rahayu E, Rubangi, Ahmad RA, Utarini A, Simmons CP, Sasmono RT 2022. Dengue virus population genetics in Yogyakarta, Indonesia prior to city-wide Wolbachia deployment. *Infection, Genetics and Evolution*, 105308. doi: 10.1016/j.meegid.2022.105308
- Beatty PR, Puerta-Guardo H, Killingbeck SS, Glasner DR, Hopkins K, Harris E., 2015. Dengue virus NS1 triggers endothelial permeability and vascular leak that is prevented by NS1 vaccination. *Science Translational Medicine*, 7, 304. doi:10.1126/scitranslmed.aaa3787
- Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, Arunkumar G., 2021. Current understanding of the pathogenesis of dengue virus infection. *Current Microbiology*, 78, 1, 17–32. doi:10.1007/s00284-020-02284-w
- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, Drake JM, Brownstein JS, Hoen AG, Sankoh O, Myers MF, George DB, Jaenisch T, Wint GRW, Simmons CP, Scott TW, Farrar JJ, Hay SI., 2013. The Global Distribution and Burden of Dengue. *Nature*, 496, 7446, 504–507. doi:10.1038/nature12060

- Gallagher P, Chan KR, Rivino L, Yacoub S., 2020. The association of obesity and severe dengue, possible pathophysiological mechanisms. *Journal of Infection*, 81, 1, 10–16. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.039
- Ghita L, Yao S, Xu Y, et al., 2023. Global and cell type-specific immunological hallmarks of severe dengue progression identified via a systems immunology approach. *Nature Immunology*, 24, 2150–2163
- Guzman MG, Alvarez M, Halstead SB., 2013. Secondary infection as a risk factor for dengue haemorrhagic fever or dengue shock syndrome, an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. *Archives of Virology*, 158, 7, 1445–1459. doi:10.1007/s00705-013-1645-3
- Halstead SB., 2008. Dengue overview and history. In: Halstead SB, Pasvol G, Hoffman L, editors. 1st edition. London, Imperial College Press
- Haryanto S, Hayati RF, Yohan B, Sijabat L, Sihite IF, Fahri S, Meutiawati F, Halim JAN, Halim SN, Soebandrio A, Sasmono RT 2016. The molecular and clinical features of dengue during outbreak in Jambi, Indonesia in 2015. *Pathogens and Global Health*, 110, 3, 119–129. doi:10.1080/20477724.2016.1184864
- Htun TP, Xiong Z, Pang J., 2021. Clinical signs and symptoms associated with WHO severe dengue classification, a systematic review and meta-analysis. *Emerging Microbes and Infections*, 10, 1, 1116–1128. doi:10.1080/22221751.2021.1935327
- Kabir MA, Zilouchian H, Younas MA, Asghar W., 2021. Dengue detection, advances in diagnostic tools from conventional technology to point of care. *Biosensors*, 11, 7, 206. doi:10.3390/bios11070206
- Martina BEE, Koraka P, Osterhaus ADME., 2009. Dengue virus pathogenesis, an integrated view. *Clinical Microbiology Reviews*, 22, 4, 564–581. doi:10.1128/CMR.00035-09
- Masyeni S, Fatawy RM, Paramasatiari AAAL, Maheraditya A, Dewi RK, Winianti NW, Santosa A, Setiabudy M, Sumadewi NT, Herawati S., 2023. Dengue seroprevalence study in Bali. *PLOS ONE*, 18, 7, e0271939. doi: 10.1371/journal.pone.0271939
- Masyeni S, Yohan B, Somia IKA, Myint KSA, Sasmono RT., 2018. Dengue infection in international travellers visiting Bali, Indonesia. *Journal of Travel Medicine*, 25, 1. doi:10.1093/jtm/tay061
- Mercado-Hernandez R, Myers R, Carillo FB, Zambrana JV, López B, Sanchez N, Gordon A, Balmaseda A, Kuan G, Harris E., 2024. Obesity is associated with increased pediatric dengue virus infection and disease, a 9-year cohort study in Managua, Nicaragua. *medRxiv preprint*. doi:10.1101/2024.04.02.24305219

- Messina JP, Brady OJ, Golding N, Kraemer MUG, Wint GRW, Ray SE, Pigott DM, Shearer FM, Johnson K, Earl L, Marczak LB, Shirude S, Davis Weaver N, Gilbert M, Velayudhan R, Jones P, Jaenisch T, Scott TW, Reiner RC, Hay SI., 2019. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nature Microbiology*, 4, 9, 1508–1515. doi:10.1038/s41564-019-0476-8
- Pulock OS, Mannan A, Chowdhury AFMN, Tousif G, Majumder K, Monsur S, Mehedi HMH, Kaiser E, Sultana A, Sagar MAH, Etu SN, Alam N, Mazid AHMT, Sattar MA., 2025. Clinical spectrum and risk factors of severe dengue infection, findings from the 2023 dengue outbreak in Bangladesh. *BMC Infectious Diseases*, 25, 1, 469. doi:10.1186/s12879-025-10792-y
- Robinson M, Sweeney TE, Barouch-Bentov R, Sahoo MK, Kalesinskas L, Vallania F, Sanz AM, Ortiz-Lasso E, Albornoz LL, Rosso F, Montoya JG, Pinsky BA, Khatri P, Einav S., 2019. A 20-gene set predictive of progression to severe dengue. *Cell Reports*, 26, 5, 1104–1111.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.01.033
- Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, Hay SI, Bedi N, Bensenor IM, Castañeda-Orjuela CA, Chuang T-W, Gibney KB, Memish ZA, Rafay A, Ukwaja KN, Yonemoto N, Murray CJL., 2016. The global burden of dengue, an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Infectious Diseases*, 16, 6, 712–723. doi:10.1016/S1473-3099(16)00026-8
- Sumarmo S., 1987. Dengue haemorrhagic fever in Indonesia. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 18, 3, 269–274
- Suwarto S, Tedjo Sasmono R, Sinto R, Ibrahim E, Suryamin M., 2017. Association of endothelial glycocalyx and tight and adherens junctions with severity of plasma leakage in dengue infection. *The Journal of Infectious Diseases*. doi:10.1093/infdis/jix041
- Wardhani P, Aryati A, Yohan B, Trimarsanto H, Setianingsih TY, Puspitasari D, Arfijanto MV, Bramantono B, Suharto S, Sasmono RT 2017. Clinical and virological characteristics of dengue in Surabaya, Indonesia. *PLOS ONE*, 12, 6, e0178443. doi: 10.1371/journal.pone.0178443
- World Health Organization., 2009. Dengue, guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva, World Health Organization
- World Health Organization., 2011. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever, revised and expanded edition. New Delhi, WHO Regional Office for South-East Asia
- Yacoub S, Wills B., 2014. Predicting outcome from dengue. *BMC Medicine*, 12, 147. doi:10.1186/s12916-014-0147-9

Zulkipli MS, Dahlui M, Jamil N, Peramalah D, Wai HVC, Bulgiba A, Rampal S., 2018. The association between obesity and dengue severity among pediatric patients, a systematic review and meta-analysis. PLOS Neglected Tropical Diseases, 12, 2, e0006263. doi: 10.1371/journal.pntd.0006263