

BERKALA ILMU KEDOKTERAN (Journal of the Medical Sciences)

ISSN 0126 — 1657 CODEN: BIKEDW

Diterbitkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

Jilid XIII

Juni 1981

Nomor 2

Aspek-Aspek Penyakit Perdarahan Dalam Praktek pada Anak

Oleh: Sunarto

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Sunarto — *Aspects of hemorrhagic diathesis in pediatric practice*

Hemorrhagic diathesis in pediatrics, covering the mechanism of hemostasis and the diagnostic and therapeutic aspects, is discussed.

Hemorrhagic cases due to various causes are not uncommon in children. It is essential to understand aspects of hemorrhagic diathesis to be able to manage such cases efficiently. The diagnostic approach should be in an ordered fashion. By such a way and by understanding the principles of management, even with limited facilities, we can diagnose and treat many cases and at least recognize difficult cases and act appropriately before referring.

Key Words: hemorrhagic diathesis — mechanism of hemostasis — hemophilia — purpura — hypoprothrombinemia

PENDAHULUAN

Penyakit perdarahan (*hemorrhagic diatheses*) tidak jarang dijumpai pada anak, baik sebagai kelainan primer pada darah maupun sebagai akibat penyakit-penyakit lain seperti infeksi (*DHF*, meningococcemia), proses keganasan, insufisiensi faal hepar dsb. (Kho *et al.*, 1966; Mauer, 1969; Wintrobe, 1974). Untuk penyakit-penyakit perdarahan diagnosa klinik maupun etiologik yang cermat sangat penting peranannya, untuk kepentingan terapi maupun prognosa (Caprino *et al.*, 1974; Hemker *et al.*, 1969; Karparkin 1971; Liem *et al.*, 1978; Novak *et al.*, 1978).

Mengingat manifestasi klinik penyakit-penyakit perdarahan yang sangat mirip satu sama lain, sedangkan sebab-sebabnya sangat beraneka macam, maka untuk menangani kasus-kasus perdarahan perlu dimengerti patogenesis perdarahan dan cara-cara pendekatan yang efisien (Lynch *et al.*, 1969; Wintrobe, 1974).

Dalam keadaan normal darah dipertahankan tetap tinggal dalam pembuluh darah oleh 3 faktor (Dacie, 1975; Hemker *et al.*, 1969; Mauer, 1969; Wintrobe, 1974):

1. Keutuhan pembuluh darah dan jaringan sekitarnya
2. Jumlah dan faal trombosit yang normal
3. Mekanisme koagulasi yang normal (termasuk inhibitor dan sistem fibrinolitik).

Faktor pembuluh darah (Lynch, 1969)

Keutuhan pembuluh darah berpangkal pada (Wintrobe, 1974):

1. Jaringan pembuluh darah: kelainan jaringan pembuluh darah, misalnya abnormalitas serabut elastis (*Ehler-Danlos syndrome*), usia tua (purpura senilis), *hemorrhagic telangiectasia*.
2. faktor-faktor yang mempengaruhi pembuluh darah: jumlah trombosit, defisiensi vitamin C, vitamin P, racun-racun (racun ular, pada *DHF*, *meningococemia* dll), anoxi.

Dalam praktek sehari-hari kelainan tersendiri pada pembuluh darah pada anak jarang dijumpai.

Trombosit

Trombosit memegang peranan sangat penting dalam hemostasis (Hemker *et al.*, 1969; Kho *et al.*, 1963; Nelson, 1975; Sixma, 1970).

Trombosit dapat diibaratkan sebagai sel kelenjar maupun gudang, tempat dihasilkan dan ditimbun pelbagai bahan yang aktif dalam hemostasis, seperti fosfolipid, trombostenin, serotonin, *ADP*, *ATP*, *platelet fibrinogen* dsb. Bahan-bahan tersebut akan disekresi oleh trombosit bila ada stimulus. Selain itu trombosit mempunyai sifat mudah adhesi yang akan merekatkan defek-defek kecil pada kapiler dan pembuluh darah kecil.

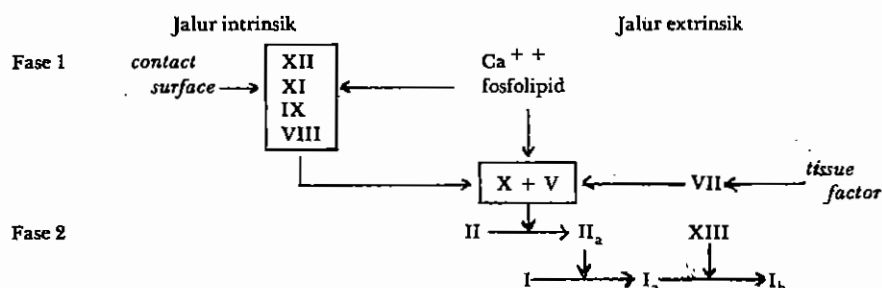
Dalam keadaan normal, bila terjadi luka pada pembuluh darah maka trombosit akan melekat pada luka tersebut (proses adhesi), diikuti proses agregasi dan *viscous metamorphosis*. Pada proses ini trombosit mengalami perubahan-perubahan bentuk dan bahan-bahan yang dikandungnya akan disekresi. Hasil akhir aktivitas trombosit bersama-sama dengan proses pembekuan yang menyertai adalah trombus merah yang akan menutup luka (*hemostatic plug*), yang seterusnya akan mengalami konsolidasi (Hemker, 1969).

Mudah dimengerti bila jumlah trombosit sangat rendah atau terdapat kelainan faal trombosit, maka mekanisme hemostasis akan terganggu. Kelainan jumlah maupun faal trombosit dapat oleh sebab kongenital atau akuisital.

Sebab-sebab akuisital antara lain: infeksi, obat-obatan (salicylat, dipyridamole, obat-obat yang menekan sumsum tulang), keganasan (leukemi, metastase di sumsum tulang), *DIC* dan sebab-sebab yang tak diketahui (idiopatik).

Kelainan pembekuan

Untuk memahami jenis-jenis kelainan pembekuan, kita perhatikan skema di bawah ini:



GAMBAR 1. — Skema pembekuan darah

Dalam proses pembekuan terjadi interaksi antara faktor-faktor pembekuan dengan hasil akhir fibrin yang stabil (I_b). Mekanismenya dapat melalui:

- jalur intrinsik: dimulai dengan aktivasi faktor XII oleh kontak dengan permukaan asing. Di laboratorium ditiru dengan waktu pembekuan, waktu rekalsifikasi. *PTT/APTT*.
- jalur ekstrinsik: dimulai dengan aktivasi faktor VII oleh produk jaringan (*tissue factor/tissue thromboplastin*). Di laboratorium ditiru dengan *PPT/Quick test*.

Kekurangan salah satu faktor pembekuan atau adanya inhibitor akan menyebabkan mekanisme pembekuan tidak dapat berjalan normal. Demikian pula adanya fibrinolisis yang berlebihan akan mengganggu pembentukan fibrin.

PRINSIP-PRINSIP PENDEKATAN

Seperti pada penyakit lain, pada kasus-kasus perdarahan pemeriksaan anamnestik dan fisik mempunyai peranan tertentu, misalnya dalam menentukan peranan faktor herediter/familier, kongenital, lokalisasi perdarahan, akibat-akibat perdarahan dsb. Dari jalannya penyakit yang khas, mungkin diagnosa telah dapat diarahkan (Lynch, 1969).

Setelah anamnese dan pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorik sangat penting diperhatikan, agar dicapai efisiensi kerja. Pada dasarnya kita mulai dengan *screening test*, kemudian meningkat ke pemeriksaan-pemeriksaan yang lebih spesifik:

- langkah I (*screening test* pertama):
 - waktu perdarahan
 - waktu pembekuan
 - *Rumple-Leede test*
 - jumlah trombosit
 - morfologi sel-sel
 - retraksi bekuan

- langkah II:
 - pemeriksaan penyaring untuk koagulasi: *APTT, PPT, SPT* (mungkin diperlukan aspirasi sumsum tulang)
- langkah III (pemeriksaan spesifik):
 - faal trombosit
 - *TGT, factor assay, match test.*

Di R. S. Kabupaten pada saat ini, mungkin hanya langkah I yang dapat dikerjakan. *PPT* sebenarnya cukup sederhana dan mudah dilaksanakan, apalagi dengan metode *capillary whole blood* (Lovric & Margolis, 1964), tetapi karena mungkin jarang dibutuhkan, maka jadi tak praktis. Dengan data dari langkah I, cukup banyak yang dapat dicapai, seperti tampak pada skema di bawah:

TABEL 1. — *Screening tests* pertama.

Pemeriksaan	Defek Vaskuler	Defek Trombosit		Defek Koagulasi	
		Kwantitatif	Kwantitatif	Faktor Pembekuan	Antikoagulan
Waktu perdarahan	panjang	panjang	panjang	normal	normal
Waktu pembekuan	normal	normal	normal/panjang	panjang	panjang
Rumple-Leeds	positif	positif	positif	negatif	negatif
Jumlah trombosit	normal	turun/0	normal	normal	normal
Retraksi bekuan	normal	N/abnormal	abnormal	normal	normal
Preparat apus	normal	trombosit ja- rang/0	morfologi trom- sit N/abnormal	normal	normal

ASPEK DIAGNOSTIK

Dengan pendekatan seperti diuraikan di atas, beberapa kasus perdarahan yang tidak kompleks telah dapat diselesaikan atau diduga diagnosanya, misalnya (Mauer, 1969; Wintrobe, 1974):

- *ITP*: umumnya pasien tak menunjukkan tanda-tanda penyakit lain, kecuali manifestasi perdarahan berupa petechiae, ecchymosis, mungkin juga perdarahan hidung, gusi atau tempat lain.

Dari anamnesis maupun pemeriksaan laboratorium tidak dapat ditemukan sebab yang jelas; limfadenopati, hepatomegali, tumor-tumor ataupun tanda-tanda keganasan tak ada. Preparat apus darah tepi cukup jelas menunjukkan trombositopeni, tanpa kelainan-kelainan lain. Pungsi sumsum tulang tak punya peranan diagnostik cukup penting.

- Anemi aplastik: seperti juga *ITP*, di sini terdapat tanda-tanda perdarahan dan sering disertai tanda infeksi. Data darah tepi cukup jelas, yaitu anemi yang umumnya berat, retikulositopeni sampai nol, leukopeni dengan granulositopeni, trombositopeni; semuanya dapat terbaca pada preparat apus darah tepi. *Screening test* seperti pada *ITP*.

Kasus demikian hampir pasti anemi aplastik, meskipun untuk kepastian diagnose perlu pungsi sumsum tulang atau lebih pasti lagi biopsi sumsum tulang.

- Leukemi: leukemi yang sudah berkembang penuh (*full blown*), jarang menimbulkan kesulitan diagnosa, karena tanda-tanda klinik maupun laboratorium cukup khas berupa hepatosplenomegali, limfadenopati, perdarahan dan anemi; leukositosis dan abnormalitas hitung jenis sangat khas. Tetapi pada leukemi limfoblastik akut — bentuk leukemi yang terbanyak pada anak — seringkali pasien datang dengan tanda-tanda anemi, perdarahan, trombositopeni, tak ada leukositosis (bentuk leukemi aleukemik), infeksi sering menyertai; dengan demikian gambaran klinik mirip anemi aplastik. Dalam hal ini bila ditemukan "blast" di darah tepi, praktis hampir pasti diagnosanya leukemi akut, meskipun untuk kepastian perlu pungsi sumsum tulang dan pengecatan-pengecatan khusus.
- Purpura trombositopenik simtomatik: ditandai dengan adanya trombositopeni dengan segala manifestasinya, seperti pada *ITP*; tetapi di sini dapat ditunjukkan adanya penyebab tertentu, baik atas dasar perjalanan kliniknya, tanda-tanda klinik lain, anamnesa yang khas maupun alasan-alasan lain. Yang sering dijumpai pada anak antara lain:
 - DHF: bila memenuhi kriteria WHO dengan/tanpa perdarahan terbuka; umur, daerah asal dan faktor epidemiologik merupakan pertimbangan penting (WHO, 1975).
 - Trombositopeni oleh penyakit-penyakit infeksi lain, seperti meningococcemia, sepsis, infeksi-infeksi virus (Mauer, 1969; Nelson, 1974).

Trombositopeni karena obat-obatan, khususnya yang menekan trombo-poesis, pada anak jarang. Pada neonatus dengan perdarahan, trombositopeni merupakan salah satu penyakit yang harus dipertimbangkan.
- Hemofili: bila terdapat perdarahan sejak lahir atau bayi dan ternyata disebabkan oleh kelainan koagulasi, maka yang paling penting untuk diingat pertama-tama adalah hemofili A (hemofili klasik), sebab penyakit ini merupakan jenis yang terbanyak dari kelainan koagulasi kongenital. Lebih-lebih bila jalannya penyakit lebih kurang khas, seperti riwayat keluarga, sifat pewarisannya, perdarahan yang hampir selalu dapat dicari sebabnya karena luka dan perdarahannya merembes atau berupa hematoma; perdarahan dalam sendi dan cacad sendi yang makin berat dan luas dengan semakin meningkatnya umur.

Sebenarnya dengan pemeriksaan penyaring di atas kita hanya dapat mencapai kesimpulan adanya kelainan koagulasi saja. Dengan melihat skema pembekuan dapat dilihat bahwa pemeriksaan laboratorium yang meniru mekanisme pembekuan menurut jalur intrinsik (waktu pembekuan, waktu rekalsifikasi atau *APTT*) memberi harga abnormal, karena kekurangan faktor VIII akan memutus mekanisme tersebut. Bila kita dapat mengerjakan *PPT* — yang prinsipnya meniru mekanisme pembekuan ekstrinsik — akan ditemukan harga normal, sebab semua faktor yang diperlukan oleh mekanisme tersebut normal. Dua jenis pemeriksaan tersebut di atas dapat menunjukkan bahwa kelainan pembekuan terletak pada fase 1. Selanjutnya untuk memastikan apakah kelainannya berupa hemofili A, hemofili B (defisiensi faktor IX), hemofili C (defisiensi faktor XI), harus dengan *match test* dan *factor assay*. Hemofili B dan C jauh lebih jarang daripada hemofili A.

- Hipoprotrombinemi (cukup sering): hipoprotrombinemi adalah defisiensi salah satu atau kombinasi faktor-faktor pembekuan yang termasuk dalam kompleks protrombin (VII, X, V dan II).

Penyebabnya dapat bermacam-macam:

- koagulopati pada kerusakan hepar yang hebat harus dicurigai oleh karena hipoprotrombinemi, sebab kompleks protrombin dibuat di hepar.
- perdarahan pada bayi, lebih-lebih prematur, pada hari ke-2—7 paling mungkin hipoprotrombinemi akibat defisiensi vitamin K (ibu kurang *intake* atau usus bayi yang masih steril) atau kurang matangnya faal hepar.
- perdarahan yang terjadi setelah pemakaian antibiotika/chemotherapeutika yang lama dapat membunuh *flora* usus-defisiensi vitamin K.

Bukti adanya hipoprotrombinemi adalah terganggunya mekanisme pembekuan menurut jalur ekstrinsik (*PPT* memanjang).

- Hipofibrinogenemi sekunder (*DIC*): hipofibrinogenemi primer jauh lebih jarang daripada hipofibrinogenemi sekunder (*DIC*). *DIC* terjadi bila keseimbangan dinamik mekanisme pembekuan terganggu, sehingga proses pembekuan berlangsung tak terkendali dalam pembuluh-pembuluh darah. Akibatnya faktor-faktor pembekuan terutama VIII, V dan I (fibrinogen) habis terpakai. Pada keadaan ini akan terjadi mekanisme kompensasi, yaitu aktivasi sistem fibrinolisis, sehingga fibrin yang terjadi akan dihancurkan dan tidak ada tanda-tanda trombosis, tetapi manifestasinya berupa perdarahan akibat kekurangan faktor-faktor pembekuan dan trombosit.

DIC dapat terjadi pada berbagai penyakit, yang pada anak sering dijumpai seperti: infeksi, sepsis, luka bakar yang luas, kerusakan jaringan yang luas, proses keganasan dsb.

Pemeriksaan untuk membuktikan *DIC* sangat rumit, tetapi beberapa pemeriksaan sederhana dapat membantu. *Screening test* menunjukkan adanya gangguan koagulasi dan mungkin juga trombositopeni. Pada preparat apus darah tepi tampak *burr cells* dan *helmet cells*. Pemeriksaan kadar fibrinogen secara sederhana dengan pipa kapiler mikrohematokrit (Lovric, 1980) dapat membantu diagnosa. Sudah barang tentu dalam hal ini keadaan klinik si penderita merupakan data paling penting untuk mencurigai adanya *DIC*.

- *Anaphylactoid purpura* (penyakit Henoch-Schönlein): adalah bentuk angio-pati yang dianggap relatif sering terdapat pada anak. Tanda-tanda kliniknya dikatakan demikian khas, sehingga mempunyai arti diagnostik lebih penting daripada test laboratorik (Mauer, 1969). Klinis ditandai oleh rasa nyeri perut dan sendi yang dapat hebat, disertai timbulnya *rash* yang khas pada kulit. *Rash* berlokasi pada tungkai bawah, makin ke atas makin mengurang sampai daerah pantat; pada lengan dapat timbul *rash* tetapi hanya sedikit. Badan bebas *rash*. Test laboratorium tidak ada yang khas.

ASPEK TERAPI

Mengingat mekanisme hemostasis dan gangguannya, mudah dimengerti bahwa pada pokoknya terapi penyakit-penyakit perdarahan terdiri atas:

1. menghilangkan sebab, dan mengobati penyakit primer
2. mematahkan mekanisme perdarahan, dengan:
 - substitusi faktor-faktor yang kurang: komponen darah ataupun *whole blood*, obat-obatan (vitamin C, vitamin K)
 - obat-obat dengan efek hemostasis secara farmakologik peranannya hanya sedikit
3. memberantas akibat perdarahan: *shock*, anemi.

Meskipun, atas alasan kurangnya fasilitas atau lain-lain, pada kasus-kasus perdarahan sering digunakan *whole blood* baik untuk memberantas *shock*, anemi, mengganti trombosit ataupun faktor-faktor plasma, hendaknya dihayati tujuan terapi tersebut di atas. Dengan demikian maka tindakan kita rasional, tidak mengundang bahaya dan efisien; dan untuk beberapa jenis kasus, khususnya kasus yang tidak kompleks permasalahannya, penanganannya dapat dilaksanakan pada tingkat fasilitas terbatas, misalnya:

1. *ITP* akut: umumnya *self-limited*, tidak memerlukan tindakan-tindakan radikal. Dengan observasi dan menghindari hal-hal yang dapat menimbulkan perdarahan, 50% kasus akan membaik dalam 1—4 minggu; dalam 4 bulan lebih dari 90% kasus akan membaik (Mauer, 1969). Prednison dipandang tidak begitu bermanfaat (Lovric, 1980). Substitusi trombosit/plasma kaya trombosit (atau transfusi) hanya diperlukan pada perdarahan hebat dan pada tindakan operatif.
2. *Hemorrhagic disease of the newborn* ringan, hanya memerlukan vitamin K. Injeksi 1 mg vitamin K akan memperbaiki *PPT* hanya dalam waktu beberapa jam (Mauer, 1969). Bila perdarahan berat atau dikhawatirkan perdarahan organ dalam, perlu transfusi atau rujukan.
3. Perdarahan yang terjadi setelah penggunaan antibakterial jangka panjang dan terbukti *PPT* memanjang, cukup dengan menghentikan obat, memberi vitamin K dan vitamin-vitamin untuk pertumbuhan flora usus.
4. *Anaphylactoid purpura* hanya perlu tindakan suportif. Corticosteroid hanya perlu pada bengkak dan nyeri sendi serta perdarahan gastrointestinal (Mauer, 1969). Preparat salicylat dihindari. Tetapi spesifik tidak ada.
5. Kasus-kasus leukemia, anemi plastik, hemofili dll. memerlukan rujukan. Bila keadaan gawat, sebelum dikirim perlu tindakan darurat, yaitu bila perdarahan berat perlu transfusi untuk memberi trombosit, mengoreksi anemi maupun menolong *shock* perdarahan. Pada hemofili transfusi untuk memberi faktor VIII.
6. *DHF* dengan perdarahan ringan tidak perlu rujukan. Bila perdarahan berat apalagi dengan *shock*, sering masalahnya kompleks (*DIC*). Dalam hal ini perlu rujukan.

- Keadaan-keadaan gawat seperti sepsis, meningitis dengan perdarahan, atau infeksi lain dengan perdarahan berat umumnya masalahnya kompleks dan perlu rujukan.

RINGKASAN

- Penyakit perdarahan (*hemorrhagic diathesis*) tidak jarang dijumpai pada anak dan penanganannya memerlukan kecermatan.
- Pengertian akan hemostasis, faktor-faktor yang memegang peranan beserta gangguan-gangguan atau penyebab dan langkah-langkah penanganan perlu, agar tindakan kita rasional dan efisien.
- Dengan fasilitas terbatas beberapa jenis penyakit perdarahan dapat ditangani, beberapa jenis yang lain cukup dapat dikenali untuk selanjutnya memerlukan rujukan.

KEPUSTAKAAN

- Baldini, M. 1966 Idiopathic thrombocytopenic purpura. *New Engl. J. Med.* 274:1245-51.
- Brinkhous, K. M., et al. 1971 *The Platelet*, 1st ed. The William & Wilkins Co., Baltimore.
- Caprino, L., & Rossi, E. C. 1974 Platelet aggregation and drugs. *Proc. Sero Symp.* 3. Academic Press, London.
- Casteels, M., Daele, V., & de Gaetano, G. 1971 Purpura and acetyl-salicylic acid therapy. *Acta Paed. Scand.* 60:203-208.
- Crevelde, S. Van, & Veder, H. 1955 Haemorrhagische diathese door ontbreken van de PTA-factor. *Maandschr. Kindergeneesk.* 23:317-22.
- Dacie, J. V., & Lewis, S. M. 1975 *Practical Hematology*, 5th ed. Churchill-Livingstone, Edinburgh.
- Dormandy, K. M. 1968 Coagulation disorders, dalam K. M. Dormandy (ed.): *Recent Advances in Medicine*, 15th ed., pp. 63-86. Churchill, London.
- Easa, D. 1978 Coagulation abnormalities associated with localized hemorrhage in the neonate. *J. Pediat.* 92:989-90.
- Haanen, C. 1967 Current concepts in thrombocytopenia. *Folia Med. Neerl.* 10:155-62.
- Hanna, M. 1971 Congenital deficiency of factor XIII: Report of family from New Foundland with associated mild deficiency of factor XII. *Pediatrics* 46:611-9.
- Hemker, H. C. 1967 The pathways of blood coagulation. *Folia Med. Neerl.* 10:102-110.
- _____, Loeliger, E. A., & Veltkamp, J. J. 1969 Human blood coagulation (Biochemistry, clinical investigation and therapy). *Proc. Boerhaave Courses*. Leiden University Press, Leiden.
- Himawan, T., Tjahjadi, B., & Kho, L. K. 1970 Amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. *M. Ked. Indon.* 20:30-33.
- Husen Alatas, Iskandar, W., & Markun, A. H. 1969 Christmas disease associated with prothrombin deficiency and thrombasthenia. *Ped. Indon.* 9:177-22.
- Inwood, M. J. 1978 Aids for hemophilic children on a self infusion program. *J. Pediat.* 92:78-9.
- Karpatkin, M. 1971 Diagnosis and management of disseminated intravascular clotting. *Ped. Clin. North Amer.* 18:23-36.

- Kho, Khek Soen, Gandasoebatra & Oei Bian Liep 1963 Thrombopathia hemophilika. *M. Ked. Indon.* 13:267-74.
- Kho, L. K., Lie See Tik - Tan, & Iskandar, W. 1964 Familiar thrombopathia. *Ped. Indon.* 4:124-8.
- Kho, L. K., Markum, A. H., Iskandar, W., & Minintja, H. E. 1966 Hemorrhagic disorders in childhood in Jakarta. *Ped. Indon.* 6:123-8.
- Liem Tiong Sing, J., Lie Djoe Eng & Tjho Lian Sin 1964 Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in patient with paratyphoid A. *M. Ked. Indon.* 16:9-14.
- Lightsey, A. L., et al. 1979 Platelet-associated immunoglobulin G in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Pediat.* 94:201-204.
- Loeliger, E. A., Hensen, A., Mattern, M. J., Veltkamp, J. J., Brunding, F. F., & Hemker, H. C. 1967 Treatment of hemophilia B with purified factor IX (PPSB). *Folia Med. Neerl.* 10:112-24.
- Lovric, V. A., & Margolis, J. 1964 Rapid screening methods for bleeding disorders. *Thromboc. Diath. Haemorrh.* 11:506-512.
- Lynch, M. J., Raphael, S. S., Mellor, L. D., Spare, P. D., & Inwood, M. J. H 1969 *Medical Laboratory Technology and Clinical Pathology*, 2nd ed. Igaku-Shoin Ltd., Tokyo.
- Mauer, A. M. 1969 *Pediatric Hematology*, 1st ed, McGraw-Hill Inc., New York.
- Novak, R., & Williams, J. 1978 Plasmapheresis in catastrophic complications of idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Pediat.* 92:434-6.
- Sixma, J. J. 1970 Blood platelets and hemostasis. *Folia Med. Neerl.* 10:145-52.
- Untario, S., Tantri Joewono, M., & Sunawan, C. 1970 Aplastic anemia. *Ped. Indon.* 10:7-17.
- Vaughan, V. C., et al. 1975 *Nelson Textbook of Pediatrics*, 10th ed. Igaku Shoin Ltd., Tokyo.
- Weenink, A. H. 1971 *Profylax en Therapie met Anticoagulantia*, 1st ed. Geigy-Farmaca, Arnhem.
- WHO 1975 *Technical Guides for Diagnosis, Treatment, Surveillance, Prevention and Control of Dengue Hemorrhagic Fever*. WHO, Geneva.
- Wintrobe, M. M. 1974 *Clinical Hematology*, 7th Asian ed. Igaku-Shoin, Tokyo.
-