HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE PADA ANAK

PROPOSAL SKRIPSI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Putri Suspita Faizal
NIM : 030002200199

UNIVERSITAS TRISAKTI
FAKULTAS KEDOKTERAN
JAKARTA, JULI 2025

Bidang Ilmu : Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE PADA ANAK

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

(Putri Suspita Faizal, 030002200199)

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI
JAKARTA, JULI 2024

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul :

HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE PADA ANAK

Nama mahasiswa : Putri Suspita Faizal

NIM 030002200199

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Selasa, 1 Juli 2025

Pembimbing

(dr. David Tjahyadi, MKes)

NIK: 2515/USAKTI

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

Judul :

HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE PADA ANAK

Nama Mahasiswa : Putri Suspita Faizal

NIM : 030002200199

Telah disetujui dan disahkan di hadapan **Dewan Penguji Skripsi**

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Selasa, Tanggal 1 Juli 2025

Ketua Penguji

Nama : Dr. dr. Tjam Diana Samara, MKK

NIK : 2392/USAKTI (.....)

Anggota Penguji 1

Nama : dr. David Tjahyadi, MKes

NIK : 2515/USAKTI (.....)

Anggota Penguji 2

Nama : dr. Alvin Mohamad Ridwan Sp.OK

NIK : 3709/USAKTI (.....)

Jakarta, 1 Juli 2025

Dekan FK Trisakti

Nama : Dr. dr. Yenny, Sp.FK.

NIK : 2613/USAKTI

PERSYARATAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Putri Suspita Faizal
NIM	: 030002200199
Program Studi	: Sarjana Kedokteran
Alamat Korespondensi	: Jalan pahlawan, Bandar Jaya Barat, Terbanggi Besar, Lampung Tengah
Telepon / mobile	: 081340668648
E-mail	: 030002200199@std.trisakti.ac.id
Judul skripsi	: Hubungan rasio neutrofil limfosit dengan derajat keparahan pasien demam berdarah dengue pada anak.

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Jakarta, 1 Juli 2025

Putri Suspita Faizal

NIM 030002200199

DAFTAR ISI

HALAMAN

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING ii
HALAMAN PENGESAHAN TIM PENGUJI DAN DEKAN iii
HALAMAN PERSYARATAN KEASLIAN PENELITIAN iv
DAFTAR ISI v
DAFTAR TABEL viii
DAFTAR GAMBAR ix
DAFTAR LAMPIRAN x

BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar belakang 1
1.2 Perumusan masalah 2
1.3 Tujuan 2
1.3.1 Tujuan umum 2
1.3.2 Tujuan khusus 2
1.4 Hipotesis 3
1.5 Manfaat penelitian 3
1.5.1 Bagi pengembangan ilmu pengetahuan 3
1.5.2 Bagi profesi/institusi 3
1.5.3 Bagi masyarakat 3

BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI 4
2.1 Tinjauan pustaka 4
2.1.1 Anak 4
2.1.2 Demam berdarah dengue (DBD) pada Anak 4
2.1.2.1 Definisi 4
2.1.2.2 Epidemiologi DBD pada Anak 5
2.1.2.3 Etiologi 6
2.1.2.4 Faktor Risiko 7
2.1.2.5 Transmisi Virus Dengue 8

2.1.2.6 Patogenesis 9
2.1.2.7 Manifestasi Klinis DBD pada Anak 11
2.1.2.8 Diagnosis Klinis 13
2.1.2.9 Klasifikasi Derajat Keparahan DBD Menurut WHO 14
2.1.2.10 Penatalaksanaan DBD pada Anak 16
2.1.3 Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) 18
2.1.3.1 Leukosit 18
2.1.3.2 Neutrofil 19
2.1.3.3 Limfosit 19
2.1.3.4 Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR) 20
2.1.4 Hubungan NLR dengan Derajat Keparahan DBD pada Anak 21
2.1.4.1 Neutropenia dalam Infeksi Dengue 21
2.1.4.2 Limfositosis dalam Infeksi Dengue 22
2.1.4.3 Korelasi NLR dengan Derajat Keparahan DBD pada Populasi Anak 23
2.2 Ringkasan pustaka 25
2.3 Kerangka teori 27

BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 28
3.1 Kerangka Konsep 28
3.1.1 Variabel penelitian 28
3.1.1.1 Variabel Bebas 28
3.1.1.2 Variabel Tergantung 28
3.2. Definisi operasional 29

BAB IV METODE PENELITIAN 31
4.1 Desain 31
4.2 Lokasi dan waktu 31
4.3 Populasi dan sampel penelitian 31
4.3.1 Populasi Penelitian 31
4.3.2 Sampel Penelitian 31
4.3.3 Kriteria Inklusi 32

4.3.4 Kriteria Ekslusi 32
4.3.5 Perhitungan jumlah sampel 32
4.4 Bahan dan instrumen 33
4.5 Analisis data 33
4.5.1 Analisis Univariat 33
4.5.2 Analisis Bivariat 33
4.6 Alur kerja penelitian 33
4.7 Etika penelitian 34
4.8 Penjadwalan penelitian 34

DAFTAR PUSTAKA 36
LAMPIRAN 40

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Ringkasan pustaka 25
Tabel 2. Definisi operasional 29
Tabel 3. Penjadwalan pelaksanaan penelitian 34

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur virus dengue 6
Gambar 2. Perjalanan penyakit demam berdarah 11
Gambar 3. Klasifikasi dan tingkat keparahan kasus DBD 16
Gambar 4. Kerangka teori 27
Gambar 5. Kerangka konsep 28
Gambar 6. Alur kerja penelitian 34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Dummy table 40

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Anak-anak memiliki kerentanan lebih tinggi terhadap penyakit tropis seperti demam berdarah dengue (DBD). Penyakit ini tetap menjadi salah satu tantangan utama di bidang kesehatan, khususnya di wilayah tropis, dengan jumlah kasus yang terus bertambah setiap tahunnya dan sering kali menyebabkan terjadinya Kejadian Luar Biasa (KLB).[1] Anak-anak, terutama yang berusia di bawah 15 tahun, menjadi kelompok yang sangat rentan mengalami perburukan, karena ketidakmatangan sistem hemodinamik mereka membuat gejala berat seperti syok dan gangguan organ lebih mudah terjadi.[2, 3] Demam berdarah dengue merupakan penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh virus dengue (DENV), yang ditularkan kepada manusia melalui gigitan nyamuk. Virus dengue sendiri merupakan bagian dari genus *Flavivirus*, famili *Flaviviridae*, dan memiliki empat serotipe yang berbeda, yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4.[4, 5]

Infeksi virus dengue yang ditularkan melalui gigitan nyamuk Aedes aegypti merupakan penyebab utama penyakit ini di kawasan tropis dan subtropis. Setiap tahunnya, diketahui terdapat sekitar 50 hingga 100 juta kasus dengue secara global, dengan lebih dari 2,5 miliar orang berada dalam kelompok berisiko tertular. Menurut data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, pada tahun 2021, rata-rata angka kesakitan akibat DBD mencapai 27 kasus per 100.000 penduduk. Sementara itu, hingga akhir tahun 2022, tercatat sebanyak 143.000 kasus DBD di Indonesia dan 8.138 (0,0765%) kasus di DKI Jakarta.[6] Pada pertengahan tahun 2023, Kemenkes RI kembali melaporkan sebanyak 35.694 kasus DBD, dengan beberapa kasus berujung pada kematian.[7, 8]

Rasio neutrofil-limfosit (NLR) mencerminkan keseimbangan respons imun bawaan dan adaptif, serta dapat menjadi indikator cepat untuk menilai inflamasi pada pasien dengue. Selama fase demam, neutrofil mendominasi, namun menjelang fase kritis, jumlah neutrofil menurun dan limfosit meningkat, menyebabkan NLR menurun. Penurunan ini dapat menjadi penanda dini fase kritis sebelum munculnya trombositopenia dan peningkatan hematokrit. Peningkatan limfosit atipikal pada

hari ke-5 hingga ke-9 sejak onset demam, turut memperkuat penurunan NLR saat transisi dari fase kritis menuju fase penyembuhan.[9]

Beberapa penelitian menunjukkan hasil beragam terkait rasio NLR dengan keparahan dan durasi rawat inap pada pasien DBD. Yuditya *et al*. menemukan hubungan signifikan antara NLR dan derajat keparahan (p = 0,000), sedangkan Cahyani *et al*. melaporkan hubungan signifikan antara NLR dan lama rawat inap (p = 0,013).[10, 11] Irmayanti *et al*. juga menemukan hubungan signifikan antara NLR dan derajat keparahan DBD (p < 0,001), dengan korelasi negatif kuat (r = -0,687), di mana NLR lebih tinggi pada derajat ringan dibanding derajat berat.[12] Sebaliknya, Arfan et al. tidak menemukan hubungan signifikan antara NLR dan derajat keparahan DBD pada anak (p = 0,908).[13] Menunjukkan bahwa keandalan NLR sebagai indikator klinis masih bergantung pada populasi dan konteks tertentu. Berdasarkan variasi hasil penelitian sebelumnya, peneliti tertarik melakukan penelitian tentang hubungan rasio neutrofil limfosit dengan derajat keparahan DBD pada anak. Penelitian ini diharapkan dapat memperkuat pemahaman tentang peran NLR dalam memprediksi keparahan DBD dan mendukung pengelolaan klinis yang lebih tepat.

1.2 Perumusan masalah

Apakah terdapat hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat keparahan demam berdarah dengue pada anak?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Untuk meningkatkan pencegahan terjadinya sindrom syok dengue dengan memberikan pemahaman lebih dalam mengenai peran NLR dalam memprediksi tingkat keparahan demam berdarah dengue pada anak.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk menentukan distribusi nilai rasio neutrofil-limfosit pada anak yang terdiagnosis DBD.
2. Untuk mengetahui prevalensi derajat keparahan DBD pada anak.

3. Untuk menentukan hubungan rasio neutrofil limfosit dengan derajat keparahan demam berdarah dengue pada anak.

1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan yang signifikan antara rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahan demam berdarah dengue pada pasien anak.

1.5 Manfaat penelitian

1.5.1 Bagi pengembangan ilmu pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan antara NLR dengan tingkat keparahan DBD pada anak, yang nantinya dapat menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya. Selain itu, diharapkan dapat memotivasi peneliti lain untuk mengembangkan topik serupa. Penelitian ini juga berkontribusi dalam proses pendidikan, serta dapat meningkatkan kompetensi di bidang hematologi.

1.5.2 Bagi profesi/institusi

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang berguna bagi tenaga medis dan institusi kesehatan dalam pengelolaan pasien DBD. Selain itu, hasil penelitian ini juga diharapkan menjadi referensi dalam kepustakaan serta acuan untuk mengevaluasi apakah NLR dapat berfungsi sebagai prediktor prognosis dan tingkat keparahan DBD, khususnya pada anak-anak.

1.5.3 Bagi masyarakat

Penelitian ini diharapkan memberikan wawasan kepada masyarakat mengenai hubungan NLR dengan tingkat keparahan demam berdarah dengue pada anak. Temuan ini dapat meningkatkan kesadaran pentingnya pemantauan faktor biologis dalam penanganan DBD, memungkinkan deteksi dini yang lebih cepat dan pengobatan yang tepat, serta mengurangi risiko komplikasi dan meningkatkan peluang kesembuhan.

BAB II

TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan pustaka

2.1.1 Anak

Anak merupakan aset bangsa yang berhak atas kelangsungan hidup, tumbuh, dan berkembang secara optimal, sebagaimana ditegaskan dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 25 Tahun 2014 tentang Upaya Kesehatan Anak. Dalam regulasi tersebut, anak didefinisikan sebagai individu yang berusia hingga 18 tahun.[14] Anak-anak adalah kelompok usia yang sangat rentan terhadap berbagai masalah kesehatan, terutama penyakit infeksi yang sering dijumpai di wilayah beriklim tropis seperti Indonesia. Faktor seperti perilaku, kebiasaan bermain di luar ruangan, serta rendahnya kesadaran dan pengetahuan mengenai pentingnya menjaga kebersihan diri dan lingkungan menjadi penyebab utama tingginya angka kejadian penyakit pada kelompok ini. Selain itu, keterbatasan akses terhadap fasilitas kesehatan, air bersih, dan sanitasi yang layak di daerah tertentu juga memperburuk kondisi kesehatan anak. Pola hidup yang belum sepenuhnya sehat serta pengawasan yang kurang ketat terhadap aktivitas anak membuat mereka lebih mudah terpapar berbagai penyakit menular. DBD merupakan penyakit tropis yang sering menyerang anak-anak, yang disebabkan oleh virus dengue dan dapat menyebabkan gejala ringan hingga berat, bahkan kematian jika tidak ditangani dengan cepat. Anak-anak menjadi kelompok yang paling berisiko karena daya tahan tubuh mereka belum seoptimal orang dewasa dan sering kali gejala awal tidak dikenali dengan jelas. [1, 15]

2.1.2 Demam berdarah dengue (DBD) pada Anak

2.1.2.1 Definisi

Demam Berdarah Dengue merupakan infeksi akut yang disebabkan oleh virus dengue, yang tergolong dalam genus *Flavivirus* dan famili *Flaviviridae*. Penularan virus ini ke manusia melalui gigitan nyamuk betina dari genus *Aedes*, khususnya spesies *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*, yang berperan sebagai vektor utama

dalam penyebaran virus dengue ke dalam sistem peredaran darah manusia. Virus ini memiliki empat serotipe yang berbeda, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4, yang semuanya mampu menyebabkan infeksi pada manusia. Penularan biasanya terjadi melalui gigitan nyamuk yang sebelumnya telah mengisap darah dari individu yang terinfeksi virus dengue.(16) Penyakit ini cenderung bersifat musiman dan umumnya meningkat pada masa peralihan dari musim hujan ke musim kemarau, saat populasi vektor meningkat akibat keberadaan genangan air bersih sebagai tempat berkembang biak. DBD menjadi salah satu tantangan utama dalam bidang kesehatan Masyarakat di Indonesia, terutama pada kelompok usia anak. Prevalensi kasus DBD terus mengalami peningkatan setiap tahunnya, dan penyebarannya semakin meluas ke berbagai wilayah. Anak-anak menjadi kelompok paling rentan karena sistem imunitas yang belum matang serta paparan lingkungan yang tinggi terhadap vektor.(17)

2.1.2.2 Epidemiologi DBD pada Anak

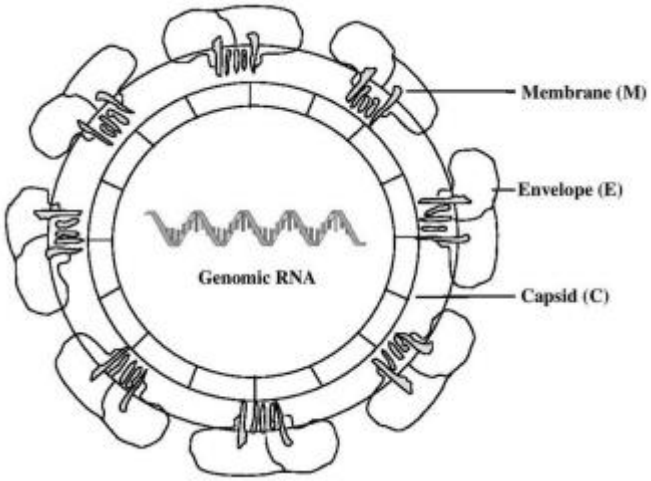
Demam Berdarah Dengue termasuk penyakit endemis yang mengalami peningkatan signifikan secara global, terutama di kawasan Asia Tenggara. Sekitar 70% beban DBD dunia terdapat di wilayah Asia, termasuk Indonesia yang menjadi salah satu dari lima negara dengan tingkat endemisitas tertinggi. Selama dua puluh tahun terakhir, jumlah kasus yang dilaporkan ke WHO meningkat lebih dari delapan kali lipat, dari 505.430 kasus pada tahun 2000 menjadi lebih dari 5,2 juta kasus pada 2019. Peningkatan ini terjadi seiring dengan meluasnya distribusi vektor nyamuk, pertumbuhan populasi, serta kondisi lingkungan yang mendukung seperti penyimpanan air yang tidak memadai dan manajemen limbah yang buruk.(18)

Di Indonesia, tren epidemiologi menunjukkan fluktuasi angka kejadian DBD dalam lima tahun terakhir. Data nasional mencatat bahwa insidensi DBD pada tahun 2017 sebesar 26,10%, naik menjadi 51,53% pada 2019, yang menunjukkan lonjakan tertinggi selama periode tersebut, kemudian menurun pada 2020 dan 2021 masing-masing menjadi 40% dan 27%. Angka-angka ini menunjukkan pola endemisitas yang tinggi dengan kecenderungan peningkatan periodik yang dapat berdampak signifikan pada kelompok usia rentan, khususnya anak-anak.(17) Anak

yang belum mencapai usia 15 tahun merupakan kelompok yang paling terdampak oleh penyakit ini. Diperkirakan, sekitar 90% kasus DBD di negara-negara Asia terjadi pada kelompok usia ini, dengan kasus global mencapai 100 juta per tahun dan tingkat kematian berkisar antara 0,5% hingga 3,5%. Di wilayah perkotaan seperti Jakarta, kasus DBD pada anak tetap tinggi.[19] Pada tahun 2022 ditemukan 8.138 kasus DBD di DKI Jakarta.[6]

2.1.2.3 Etiologi

Demam berdarah dengue (DBD) disebabkan oleh virus dengue yang termasuk dalam famili *Flaviviridae* dan genus *Flavivirus*. Virus ini memiliki genom berupa RNA untai tunggal yang dikelilingi oleh nukleokapsid ikosahedral dan dilapisi selubung lemak. Ukuran virus berkisar 50 nanometer dan bersifat termolabil, sensitif terhadap dietileter serta natrium dioksikolat, namun tetap stabil pada suhu 70°C. Genom virus sepanjang 11 kilobase ini terdiri atas tiga protein struktural, yaitu protein inti (C), protein membran (M), dan protein amplop (E), serta tujuh protein non-struktural (NS), yang semuanya berperan dalam replikasi dan virulensi virus dengue.[16]



Gambar 1. Struktur virus dengue[20]

Virus dengue memiliki empat serotipe (DEN-1 hingga DEN-4) yang dapat menginfeksi manusia sebagai inang alaminya. Penyakit ini ditularkan dengan

gigitan nyamuk Aedes aegypti dan Aedes albopictus, yang banyak ditemukan di berbagai wilayah Indonesia. Dalam beberapa tahun terakhir, pola penularan DBD pada anak mengalami pergeseran. Awalnya penularan banyak terjadi di lingkungan rumah, namun kini semakin banyak terjadi di fasilitas umum seperti sekolah dan taman bermain anak. Hal ini diduga karena peningkatan aktivitas anak usia sekolah, terutama pada kelompok usia 12 tahun yang tengah menjalani berbagai kegiatan akademik menjelang kelulusan dari sekolah dasar.[21]

2.1.2.4 Faktor Risiko

Berbagai faktor yang memengaruhi kejadian DBD pada anak, baik dari aspek biologis, lingkungan, maupun perilaku:

a. Status Gizi

Salah satu faktor penting dalam mempengaruhi kerentanan anak terhadap infeksi dengue adalah status gizinya. Anak dengan gizi kurang mengalami penurunan imunitas selular yang berdampak pada lemahnya sistem pertahanan tubuh. Hal ini terjadi karena pembentukan antibodi spesifik melalui sel T-helper CD4+ dan CD8+ yang kurang optimal, sehingga produksi interferon oleh makrofag menjadi terbatas dan tidak mampu menghambat replikasi virus secara efektif. Sebaliknya, kelebihan status gizi seperti obesitas juga berperan dalam memperparah kondisi infeksi dengue. Penumpukan jaringan lemak putih pada anak obesitas memicu produksi sitokin inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), dan tumor necrosis factor-alpha (TNF-α). Ketiga mediator inflamasi ini dapat meningkatkan permeabilitas kapiler yang pada akhirnya mempercepat proses kebocoran plasma, sehingga meningkatkan risiko komplikasi berat seperti DSS.[22]

b. Jenis Kelamin

Jenis kelamin menunjukkan hasil yang bervariasi dalam hubungannya dengan infeksi dengue. Terdapat temuan yang menyatakan bahwa anak perempuan memiliki risiko lebih tinggi mengalami infeksi dengue. Hal ini disebabkan oleh pengaruh hormonal yang dapat memengaruhi aktivasi sel imun, terutama

glikoprotein yang berperan dalam perkembangan granulosit dan sel fagosit mononuklear, yang merupakan bagian penting dari sistem imun bawaan.[22]

c. Usia Anak

Usia juga menjadi faktor penting dalam menentukan risiko DBD. Anak dengan usia di bawah 15 tahun cenderung memiliki sistem imun yang belum berkembang sempurna. Respon imun yang masih terbatas ini menyebabkan efektivitas pengenalan dan penghancuran virus oleh tubuh menjadi rendah. Fungsi makrofag, pembentukan antibodi spesifik, serta sekresi interferon sebagai respons terhadap infeksi virus masih belum optimal pada kelompok usia ini.[22]

d. Lingkungan

Lingkungan tempat tinggal yang mendukung berkembangnya vektor Aedes aegypti berkontribusi besar terhadap kejadian DBD. Keberadaan jentik di rumah meningkatkan risiko infeksi hingga lebih dari tiga kali lipat dibanding rumah yang tidak memiliki jentik. Zat amino yang dihasilkan oleh keringat manusia pada pakaian yang tergantung menarik nyamuk untuk hinggap, sehingga meningkatkan potensi gigitan dan penularan virus. Suhu lingkungan yang tinggi dapat mempercepat proses replikasi virus dalam tubuh nyamuk, serta mempercepat siklus hidup nyamuk. Akibatnya, waktu yang dibutuhkan untuk penularan menjadi lebih singkat, sehingga risiko infeksi meningkat.[22]

2.1.2.5 Transmisi Virus Dengue

Dengue disebabkan oleh virus RNA tunggal yang tergolong dalam genus *Flavivirus* dan famili *Flaviviridae*. Terdapat empat serotipe utama, yakni DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Virus ini bersifat sangat bervariasi secara genetik. Beberapa genotipe, khususnya dari DEN-2 dan DEN-3 asal Asia, sering dikaitkan dengan bentuk penyakit yang lebih berat, terutama saat terjadi infeksi ulang oleh serotipe berbeda. Dalam tubuh inang, virus dapat berkembang menjadi kelompok varian yang kompleks, memperlihatkan dinamika evolusi yang memungkinkan virus bertahan dalam berbagai kondisi. Penularan dengue ke manusia terjadi melalui gigitan nyamuk Aedes betina, terutama *Aedes aegypti*. Nyamuk ini hidup di daerah tropis dan subtropis, berkembang biak di wadah air bersih buatan seperti

ember, bak mandi, dan pot bunga yang dibiarkan tergenang. Perilaku nyamuk ini sangat antrofilik. Ia lebih sering menggigit manusia dibanding hewan lain, aktif pada pagi dan sore hari, serta memiliki kecenderungan menggigit berkali-kali dalam satu siklus makan darah. Hal ini membuatnya menjadi vektor yang sangat efisien dalam menyebarkan virus. Selain *Aedes aegypti*, spesies seperti *Aedes polynesiensis*, *Aedes albopictus* dan kelompok *Aedes scutellaris* juga dapat menjadi vektor di wilayah tertentu. Penyebaran nyamuk secara global turut dipengaruhi oleh aktivitas manusia, seperti perdagangan ban bekas yang menjadi tempat ideal bagi telur nyamuk untuk menetas.(2)

Manusia berperan sebagai sumber utama virus bagi nyamuk. Ketika seseorang terinfeksi, virus akan bersirkulasi dalam darah selama masa akut, sehingga bila nyamuk menggigit dalam periode tersebut, virus dapat masuk ke tubuh nyamuk. Sehabis masa inkubasi dalam tubuh nyamuk sekitar 8 hingga 12 hari, virus akan menyebar ke kelenjar ludah dan siap ditularkan ke manusia lain saat nyamuk menggigit kembali. Sekali terinfeksi, nyamuk akan tetap membawa virus seumur hidupnya. Infeksi primer pada manusia akan menghasilkan kekebalan spesifik terhadap serotipe yang menginfeksi , tetapi tidak untuk serotipe lainnya. Jika terjadi infeksi kedua oleh serotipe berbeda, risiko dengue berat meningkat akibat respons antibodi yang tidak efektif namun justru memperparah infeksi. Mekanisme ini dikenal sebagai peningkatan infeksi oleh antibodi. Lingkungan turut berperan besar dalam dinamika transmisi dengue. Suhu, kelembaban, curah hujan, serta perubahan iklim berpengaruh terhadap kelangsungan hidup nyamuk dan kemampuan virus untuk berkembang. Urbanisasi, kepadatan penduduk, serta mobilitas manusia mempercepat penyebaran virus dari satu wilayah ke wilayah lainnya.(2)

2.1.2.6 Patogenesis

Demam dengue dan demam berdarah dengue disebabkan oleh virus dengue yang sama, namun masing-masing menunjukkan patofisiologi serta manifestasi klinis yang berbeda. Perbedaan paling mencolok terletak pada keberadaan kebocoran plasma pada kasus DBD. Kebocoran ini menjadi titik krusial dalam

patogenesis DBD dan diduga kuat sebagai hasil dari proses imun yang kompleks, bukan semata akibat langsung dari virus itu sendiri. Infeksi virus ini dimulai ketika virus masuk ke dalam peredaran darah dan dikenali oleh sistem imun tubuh, khususnya makrofag. Dalam fase awal infeksi, yakni dua hari pertama, terjadi penumpukan virus dalam darah atau yang dikenal sebagai viremia. Viremia ini biasanya memuncak dalam lima hari pertama disertai gejala demam. Virus yang berada dalam sirkulasi kemudian difagositosis oleh makrofag. Setelah proses fagositosis, makrofag akan mengalami aktivasi dan berubah menjadi *antigen presenting cell*/APC, yang selanjutnya mempresentasikan antigen tersebut kepada sel T-helper.[16, 23]

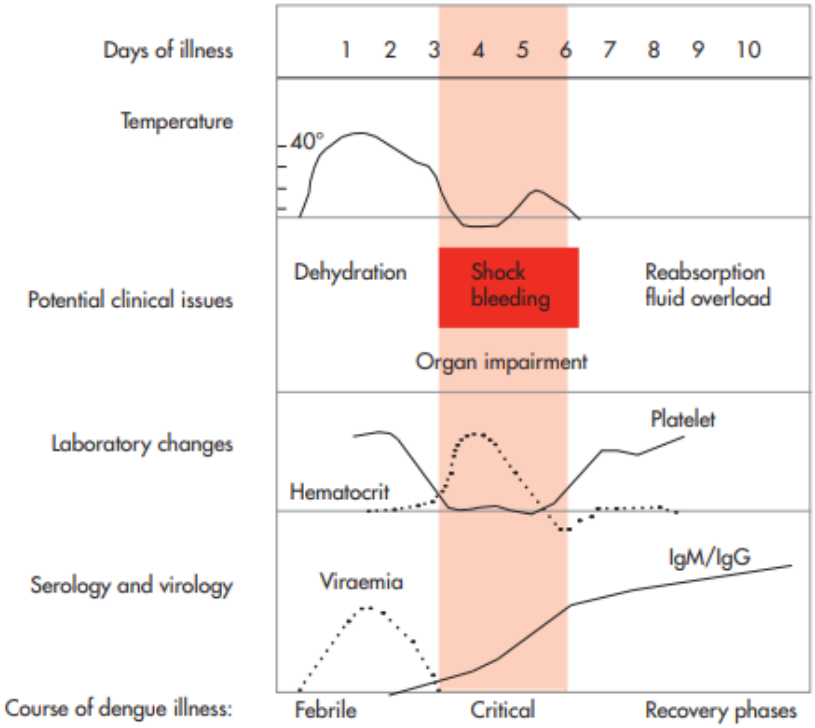
Aktivasi sel T-helper menandai dimulainya kaskade respon imun adaptif. Sel *T-helper* akan merekrut lebih banyak makrofag untuk memfagositosis virus, dan pada saat yang sama, akan mengaktifkan sel T-sitotoksik (CD8+). Sel T-sitotoksik ini akan menyerang dan melisis makrofag yang telah mengandung virus, sebagai bagian dari upaya tubuh menghentikan replikasi virus. Aktivasi sel B juga terjadi pada tahap ini, yang kemudian memproduksi antibodi spesifik terhadap virus dengue. Rangkaian respon imun ini memicu pelepasan berbagai mediator inflamasi seperti sitokin dan kemokin. Akumulasi mediator ini bertanggung jawab atas timbulnya gejala sistemik seperti nyeri otot, nyeri sendi, malaise, dan demam yang khas pada dengue.[16, 23]

Perbedaan antara DD dari DBD secara lebih dalam adalah fenomena plasma leakage, yang disebabkan oleh peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan keluarnya plasma ke ruang interstitial. Hal ini memicu hemokonsentrasi, penurunan tekanan darah, dan risiko syok hipovolemik pada fase kritis. Kondisi ini bukan semata akibat virus, tetapi merupakan dampak dari respon imun berlebihan, terutama saat infeksi sekunder oleh serotipe virus yang berbeda. Pada infeksi sekunder, antibodi yang terbentuk dari infeksi dengue sebelumnya justru dapat memperparah kondisi melalui mekanisme *antibody-dependent enhancement* (ADE). Dalam ADE, antibodi non-netralisasi memfasilitasi masuknya virus ke dalam sel target melalui reseptor Fc, yang justru meningkatkan replikasi virus dan memperkuat respon inflamasi. Respon ini kemudian diperparah oleh aktivasi sel

Natural Killer (NK), yang mengeluarkan granul sitotoksik dan sitokin dalam jumlah besar. Akibatnya, dapat terjadi badai sitokin (*cytokine storm*) yang menyebabkan kerusakan endotel dan jaringan, serta menciptakan lingkungan pro-inflamasi yang memperburuk kebocoran vaskular dan manifestasi klinis berat lainnya. Mekanisme yang ada pada DBD tidak hanya mencerminkan infeksi virus semata, melainkan juga merupakan hasil dari interaksi kompleks antara virus dan sistem imun tubuh. Pada anak-anak, proses ini dapat berlangsung lebih cepat dan berat karena sistem imun yang belum matang atau karena infeksi sekunder lebih sering terjadi akibat paparan awal terhadap serotipe berbeda.[16, 23]

2.1.2.7 Manifestasi Klinis DBD pada Anak

Demam berdarah dengue adalah penyakit sistemik dan dinamis yang memiliki spektrum klinis luas, mencakup bentuk ringan hingga berat. Manifestasi klinisnya berlangsung dalam tiga fase utama yang saling berkesinambungan, yaitu fase febril, fase kritis, dan fase penyembuhan.



Gambar 2. Perjalanan penyakit demam berdarah[2]

Fase awal atau fase febril ditandai dengan demam tinggi mendadak yang berlangsung antara dua hingga tujuh hari. Gejala klinis yang menyertainya meliputi kemerahan wajah, sakit kepala, nyeri otot dan sendi, nyeri di belakang mata, anoreksia, muntah, mual, serta gejala saluran pernapasan atas ringan seperti faringitis. Dalam fase ini, gejala dengue sulit dibedakan dari penyakit febril lainnya. Pada sebagian pasien, tanda perdarahan ringan seperti petekie, perdarahan gusi, atau epistaksis dapat muncul, walaupun perdarahan hebat seperti perdarahan saluran cerna atau perdarahan menstruasi yang masif lebih jarang terjadi. Setelah beberapa hari demam, hati dapat teraba membesar dan nyeri tekan. Pada pemeriksaan laboratorium, biasanya ditemukan leukopenia progresif sebagai tanda awal abnormalitas hematologis.[2]

Fase kritis terjadi biasanya antara hari ke-3 hingga ke-7 penyakit, saat suhu tubuh mulai turun (defervescence). Saat fase ini, dapat terjadi peningkatan permeabilitas kapiler secara mendadak yang menyebabkan kebocoran plasma ke ruang ekstravaskuler. Hal ini ditandai dengan peningkatan nilai hematokrit, penurunan cepat jumlah trombosit, serta munculnya efusi pleura atau asites, yang dapat dideteksi secara klinis maupun melalui pemeriksaan radiologi. Jika volume plasma yang hilang signifikan, pasien dapat mengalami syok hipovolemik (dengue shock syndrome) yang ditandai dengan perfusi perifer menurun, kulit dingin, waktu pengisian kapiler memanjang, dan tekanan nadi yang menyempit. Pada kondisi ini, suhu tubuh bisa menjadi normal atau bahkan subnormal. Jika syok tidak segera tertangani, dapat terjadi gangguan perfusi organ, asidosis metabolik, koagulasi intravaskular diseminata, hingga kegagalan multiorgan. Tidak semua pasien mengalami defervescence sebelum fase kritis; pada sebagian kasus, perubahan parameter laboratorium seperti penurunan drastis trombosit dan peningkatan hematokrit menjadi penanda utama. Penting untuk dicatat bahwa perdarahan hebat dan gangguan organ berat seperti ensefalitis, hepatitis, atau miokarditis berat juga dapat terjadi.[2]

Setelah melewati fase kritis, pasien memasuki fase penyembuhan yang berlangsung selama 48 hingga 72 jam. Dalam fase ini, cairan yang sebelumnya keluar dari intravaskuler akan mulai diserap kembali ke dalam sirkulasi. Tanda-

tanda klinis perbaikan meliputi meningkatnya nafsu makan, perbaikan kondisi hemodinamik, serta dimulainya diuresis spontan. Sebagian pasien mungkin menunjukkan ruam khas berupa bercak putih di tengah latar belakang kulit kemerahan (*isles of white in the sea of red*) serta pruritus. Namun, pemulihan ini juga dapat menimbulkan komplikasi jika sebelumnya terjadi pemberian cairan yang berlebihan, yang dapat menyebabkan hipervolemia, edema paru, atau gagal jantung kongestif. Secara laboratorium, jumlah leukosit mulai meningkat terlebih dahulu, diikuti dengan normalisasi jumlah trombosit beberapa hari kemudian.[(2)]

2.1.2.8 Diagnosis Klinis

Diagnosis laboratorium memegang peranan vital dalam penegakan diagnosis DBD pada anak, mengingat gejala klinis yang tidak spesifik dan sering tumpang tindih dengan penyakit infeksi lainnya. Pemeriksaan laboratorium yang tepat dan terarah sangat penting untuk konfirmasi diagnosis, penentuan tahap infeksi, serta sebagai dasar pengelolaan klinis yang efektif. Diagnosis laboratorium DBD dapat dibagi berdasarkan waktu pemeriksaan sejak onset demam, yakni pada periode 0–5 hari dan lebih dari 5 hari.[(2)]

a. 0–5 hari

   Pada 0–5 hari pertama setelah demam muncul, metode diagnosis berfokus pada deteksi langsung virus dengue atau komponen viralnya. Pemeriksaan ini meliputi isolasi virus dengue, deteksi RNA virus menggunakan teknik amplifikasi asam nukleat seperti PCR, serta deteksi antigen NS1 virus dengue melalui metode ELISA atau rapid test. Deteksi antigen NS1 sangat bermanfaat karena dapat dilakukan secara cepat dan memiliki sensitivitas yang baik pada fase awal infeksi sebelum antibodi terbentuk. Isolasi virus dan PCR juga merupakan standar emas diagnosis dini meski memerlukan fasilitas laboratorium khusus.

b. >5 hari

   Sedangkan pada periode lebih dari 5 hari setelah onset demam, viremia dengue umumnya menurun sehingga metode deteksi langsung menjadi kurang efektif. Pada fase ini, diagnosis laboratorium beralih ke pemeriksaan

serologis dengan mendeteksi antibodi imunoglobulin M (IgM) dan imunoglobulin G (IgG). Antibodi IgM mulai terdeteksi pada hari ke-4 atau ke-5 dan mencapai puncaknya pada minggu kedua infeksi, menandakan infeksi dengue akut atau primer. Antibodi IgG muncul lebih lambat dan bertahan lama, sehingga keberadaannya dapat mengindikasikan infeksi dengue sekunder atau infeksi sebelumnya.

Infeksi dengue dapat diklasifikasikan menjadi infeksi primer dan sekunder berdasarkan respons imun. Pada infeksi primer, tubuh penderita yang belum pernah terpapar virus dengue sebelumnya akan memproduksi antibodi IgM yang dominan diikuti IgG dalam jumlah yang lebih sedikit. Sedangkan pada infeksi sekunder, yang terjadi akibat paparan ulang virus dengue, antibodi IgG sudah berada pada kadar tinggi dan mengalami peningkatan cepat, sedangkan IgM cenderung rendah atau bahkan tidak terdeteksi. Hal ini penting dalam konteks klinis karena infeksi sekunder cenderung berisiko lebih tinggi mengalami komplikasi berat seperti dengue berat (severe dengue), yang membutuhkan penanganan lebih intensif.[2]

2.1.2.9 Klasifikasi Derajat Keparahan DBD Menurut WHO

Klasifikasi kasus dengue menjadi krusial dalam proses trias, penentuan rencana terapi, serta pengambilan keputusan terkait lokasi perawatan, baik di rumah maupun di fasilitas kesehatan. Hal ini menjadi sangat penting dalam situasi wabah, ketika sistem pelayanan kesehatan mengalami peningkatan beban secara mendadak. Berdasarkan realitas klinis tersebut, WHO melalui revisi pada tahun 2009 menyusun sistem klasifikasi baru untuk menggantikan sistem sebelumnya *dengue fever*/DHF/DSS yang dinilai sulit diterapkan dan tidak mampu mengakomodasi kasus-kasus dengue berat yang tidak memenuhi kriteria klasik DBD. Dalam sistem klasifikasi WHO 2009, dengue dipandang sebagai satu entitas penyakit dengan variasi manifestasi klinis yang luas dan kecenderungan evolusi klinis yang tidak dapat ditebak. Untuk tujuan praktis dan peningkatan ketepatan diagnosis serta manajemen klinis, WHO membagi kasus dengue menjadi tiga kategori utama, yakni:[2]

a. Dengue Tanpa Tanda Peringatan (Dengue *without warning signs*): Pasien dalam kelompok ini umumnya menunjukkan gejala demam akut disertai dua atau lebih keluhan seperti mual atau muntah, ruam kulit, nyeri otot dan sendi, uji tourniquet positif, leukopenia, atau manifestasi nonspesifik lainnya. Pasien juga memiliki riwayat tinggal atau bepergian ke daerah endemis dengue. Meskipun tergolong ringan, pasien tetap perlu dipantau secara berkala untuk mengantisipasi kemungkinan progresi penyakit.
b. Dengue dengan Tanda Peringatan (Dengue *with warning signs*):
   Pada kelompok ini, selain gejala umum, terdapat tanda-tanda klinis yang menunjukkan potensi progresi ke bentuk berat, antara lain: nyeri perut yang hebat atau nyeri tekan abdomen, muntah terus-menerus, penumpukan cairan di rongga tubuh (seperti asites atau efusi pleura), letargi atau gelisah, perdarahan mukosa, hepatomegali >2 cm, serta peningkatan hematokrit yang disertai penurunan cepat jumlah trombosit. Pasien dengan tanda peringatan ini memerlukan observasi ketat dan kemungkinan perawatan di fasilitas kesehatan untuk mencegah komplikasi berat.
c. Dengue Berat (*Severe* dengue):
   Kategori ini mencakup pasien yang mengalami komplikasi serius seperti kebocoran plasma yang signifikan hingga menyebabkan syok (Dengue Shock Syndrome/DSS) atau penumpukan cairan yang berujung pada gangguan pernapasan. Selain itu, perdarahan hebat yang membutuhkan intervensi klinis juga menjadi indikator dengue berat. Keterlibatan organ vital seperti hati (AST atau ALT ≥1000 U/L), jantung, serta sistem saraf pusat (gangguan kesadaran) atau organ lainnya menandai perburukan penyakit dan membutuhkan penangan intensif.

Klasifikasi ini sejalan dengan WHO 2011, yang membagi dengue menjadi lima derajat: Demam Dengue (DD) dan Demam Berdarah Dengue (DBD) derajat I hingga IV. DD mencakup gejala ringan tanpa kebocoran plasma, sedangkan DBD derajat I dan II menunjukkan adanya kebocoran plasma dan perdarahan ringan hingga spontan, dan termasuk dalam kelompok dengue with warning signs. Adapun

DBD derajat III dan IV ditandai dengan kegagalan sirkulasi atau syok berat, dan termasuk dalam severe dengue.(3)

DF/DHF	Derajat	Tanda dan Gejala	Pemeriksaan Penunjang
DF		Demam disertai dua dari gejala berikut: Nyeri kepala Nyeri retro-orbita Mialgia Artralgia Ruam Manifestasi perdarahan Tanpa bukti kebocoran plasma	Leukopenia (leukosit ≤5000 sel/mm^3). Trombositopenia (platelet < 150.000 sel/mm^3). Peningkatan hematokrit (5%-10%). Tanpa bukti kehilangan plasma.
DHF	I	Demam dan manifestasi perdarahan (tes *tourniquet* positif) dan terdapat bukti kebocoran plasma	Trombositopenia <100.000 sel/mm^3; peningkatan hematokrit ≥20%
DHF	II	Sama seperti pada derajat I ditambah perdarahan spontan	Trombositopenia <100.000 sel/mm^3; peningkatan hematokrit ≥20%
DHF*	III	Sama seperti pada derajat I atau II ditambah kegagalan sirkulasi (nadi lemah, tekanan nadi rendah [≤20 mmHg], hipotensi, gelisah).	Trombositopenia <100.000 sel/mm^3; peningkatan hematokrit ≥20%
DHF*	IV	Sama seperti pada derajat III ditambah tanda syok dengan tekanan darah dan nadi yang tidak terdeteksi.	Trombositopenia <100.000 sel/mm^3; peningkatan hematokrit ≥20%

*: DHF derajat III dan IV termasuk DSS

Gambar 3. Klasifikasi dan tingkat keparahan kasus DBD(24)

2.1.2.10 Penatalaksanaan DBD pada Anak

Tatalaksana klinis DBD menurut pedoman WHO 2009 menekankan pada pendekatan sistematis berbasis fase penyakit. Pendekatan tatalaksana dimulai dengan identifikasi fase penyakit, yaitu fase febris, fase kritis, dan fase penyembuhan. Pada fase febris yang biasanya berlangsung 2–7 hari, pasien menunjukkan gejala demam tinggi mendadak disertai gejala tidak spesifik seperti nyeri otot, mual, muntah, hingga ruam kulit. Pada fase ini, penatalaksanaan yang dilakukan meliputi observasi klinis ketat terhadap tanda bahaya dan pemantauan hidrasi. Pemberian cairan oral sangat dianjurkan, sementara antipiretik seperti parasetamol dapat diberikan untuk mengontrol demam, yang harus dihindari adalah obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) seperti ibuprofen atau aspirin karena menyebabkan peningkatan risiko perdarahan. Fase kritis umumnya terjadi pada hari ke-3 hingga ke-7, saat demam menurun dan terjadi peningkatan permeabilitas kapiler yang menyebabkan kebocoran plasma. Inilah fase penentu antara

kesembuhan atau perburukan kondisi pasien. Tatalaksana pada fase ini memerlukan monitoring ketat terhadap status hemodinamik, hematokrit, dan jumlah trombosit. Jika terdapat tanda kebocoran plasma seperti peningkatan hematokrit dan penurunan drastis trombosit, maka terapi rehidrasi intravena merupakan pilihan utama. WHO merekomendasikan pemberian cairan kristaloid isotonik seperti Ringer Laktat atau NaCl 0,9% dengan kecepatan infus yang disesuaikan berdasarkan derajat keparahan. Pemberian cairan harus dievaluasi secara berkala untuk menghindari overhidrasi yang bisa memperparah kondisi, terutama saat memasuki fase pemulihan. Pada pasien yang memasuki fase pemulihan, biasanya setelah 24–48 jam dari fase kritis, terdapat tanda-tanda perbaikan klinis seperti membaiknya nafsu makan, diuresis meningkat, dan stabilitas hemodinamik. Pada fase ini, cairan yang sebelumnya keluar dari pembuluh darah akan diserap kembali ke dalam sirkulasi. Jika pemberian cairan intravena berlebihan saat fase kritis, maka komplikasi seperti efusi pleura, asites, bahkan edema paru dapat terjadi selama fase pemulihan. Oleh karena itu, dilakukan secara hati-hati untuk pengurangan atau penghentian cairan intravena harus sesuai indikasi klinis dan pemantauan laboratorium.[(2)]

Penanganan kasus DBD berat seperti *dengue shock syndrome* (DSS) memerlukan penanganan intensif di rumah sakit. Pasien dapat mengalami syok hipovolemik akibat kebocoran plasma yang parah. Pemberian cairan kristaloid secara cepat dan, jika perlu, dilanjutkan dengan koloid, dilakukan untuk mengatasi syok. Transfusi darah atau trombosit hanya diberikan bila terjadi perdarahan hebat atau penurunan hemoglobin yang signifikan, bukan semata berdasarkan jumlah trombosit yang rendah. Intervensi lainnya mencakup pemantauan ketat terhadap fungsi organ seperti ginjal, hati, dan sistem saraf pusat, karena komplikasi multisistem dapat terjadi pada fase ini. Secara umum, keberhasilan tatalaksana DBD sangat bergantung pada kecepatan dan ketepatan diagnosis, klasifikasi derajat keparahan secara akurat, serta pemberian terapi cairan yang tepat dosis dan waktu. WHO 2009 menegaskan pentingnya edukasi kepada tenaga kesehatan dalam mengenali tanda-tanda peringatan, serta menerapkan sistem triase yang efektif, terutama saat terjadi lonjakan kasus di fasilitas pelayanan kesehatan. Implementasi

protokol klinis berbasis bukti ini mampu menurunkan angka mortalitas DBD hingga di bawah 1% pada kasus berat, selama intervensi dilakukan secara tepat waktu dan berkelanjutan.[2]

2.1.3 Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR)

2.1.3.1 Leukosit

Leukosit, atau sel darah putih, memiliki peran yang sangat penting dalam sistem kekebalan tubuh sebagai pertahanan utama terhadap infeksi. Fungsi utama leukosit adalah melindungi tubuh dari agen patogen seperti bakteri, virus, dan mikroorganisme lainnya melalui mekanisme fagositosis, di mana sel-sel ini menelan dan menghancurkan patogen. Selain itu, leukosit juga berperan dalam produksi antibodi yang memperkuat kemampuan tubuh dalam melawan infeksi. Terdapat berbagai jenis leukosit dengan fungsi spesifik, seperti monosit yang berperan sebagai makrofag untuk menghancurkan sel yang terinfeksi dan eosinofil yang terlibat dalam reaksi alergi serta melisiskan patogen melalui mekanisme enzimatik. Selain perannya dalam melawan infeksi, leukosit juga penting dalam proses pemulihan cedera jaringan dan pengaturan peradangan, yang berkontribusi pada proses penyembuhan tubuh.[25, 26]

Jumlah leukosit dapat berubah pada berbagai kondisi medis, seperti pada DBD, yang sering menyebabkan penurunan jumlah leukosit atau leukopenia. Pada sekitar 50% kasus DBD, leukopenia terjadi pada hari pertama hingga ketiga demam dan dapat diikuti dengan penurunan jumlah trombosit, yang dikenal dengan trombositopenia. Penurunan jumlah leukosit ini terjadi akibat efek langsung dari virus pada sel-sel hematopoietik di sumsum tulang serta penghancuran leukosit melalui mekanisme imun tubuh. Leukopenia telah diidentifikasi sebagai indikator diagnostik potensial dalam DBD, karena sering kali terjadi sebelum penurunan jumlah trombosit. Untuk memantau jumlah leukosit, biasanya dilakukan pemeriksaan darah lengkap, yang juga mencakup penghitungan jumlah eritrosit dan trombosit. Pemeriksaan ini memberikan informasi penting mengenai kondisi kesehatan seseorang dan sering digunakan untuk membantu diagnosis penyakit. Selain itu, pemeriksaan diferensial (*differential count leucocyte*) juga dilakukan

untuk mengetahui proporsi jenis-jenis sel darah putih, seperti limfosit, neutrofil, dan eosinofil, terhadap jumlah total leukosit. Pemeriksaan ini memberikan gambaran lebih rinci mengenai komposisi sel darah putih dalam tubuh dan dapat memberikan petunjuk lebih lanjut dalam mendiagnosis berbagai kondisi medis.[25, 26]

2.1.3.2 Neutrofil

Neutrofil adalah jenis sel darah putih yang paling banyak ditemukan dalam sirkulasi darah dan berperan penting dalam sistem imun tubuh sebagai pertahanan pertama terhadap infeksi. Sumsum tulang memproduksi sekitar 100 miliar sel neutrofil setiap hari untuk membantu tubuh melawan infeksi. Dalam kondisi normal, neutrofil beredar dalam darah, berpindah ke jaringan yang terinfeksi, dan melakukan tugasnya untuk menghilangkan patogen. Setelah menyelesaikan tugasnya, neutrofil akan dihancurkan oleh makrofag. Proses ini berlangsung cepat, biasanya dalam waktu sehari. Sebagai sel efektor utama dalam sistem imun bawaan, neutrofil bertugas mendeteksi dan mengatasi infeksi mikroba melalui fagositosis, degradasi patogen, serta melepaskan granula-granul mereka. Selain itu, neutrofil juga membentuk *neutrophil extracellular traps* (NETs), yang terdiri dari serat DNA dan protein dari granula untuk menangkap dan menghancurkan mikroba.[27, 28]

2.1.3.3 Limfosit

Limfosit merupakan komponen utama dalam sel darah putih atau leukosit yang berfungsi untuk melindungi tubuh dari infeksi dan ancaman patogen. Selain ditemukan dalam darah, limfosit juga terdapat dalam organ limfatik seperti limfonodi. Terdapat tiga jenis limfosit utama, yaitu limfosit T (sel T), limfosit B (sel B), dan sel natural killer (sel NK). Limfosit T dan B berperan dalam respon imun adaptif, yaitu sistem imun yang berkembang setelah tubuh terpapar dengan antigen asing. Limfosit T berfungsi mengenali dan menghancurkan sel yang terinfeksi atau sel kanker, sementara limfosit B menghasilkan antibodi yang spesifik untuk menyerang patogen tertentu. Melalui proses ini, limfosit juga membentuk memori imun yang memungkinkan tubuh untuk lebih siap menghadapi infeksi serupa di masa depan. Sementara itu, sel NK berperan dalam sistem imun

bawaan dengan memberikan respons cepat dan efektif terhadap infeksi dan sel yang mengalami mutasi, tanpa memerlukan paparan sebelumnya terhadap patogen. Sel NK memiliki peran penting dalam pengawasan terhadap sel-sel kanker dan dalam respons awal tubuh terhadap infeksi. Ketiga jenis limfosit ini bekerja secara sinergis, dengan limfosit T dan B memberikan respons imun yang lebih spesifik dan tahan lama, sementara sel NK berperan dalam melawan organisme yang masuk ke tubuh dengan cepat.[29, 30]

Limfosit juga berperan penting dalam sistem imun tubuh dalam menghadapi infeksi virus dengue. Pada infeksi dengue, limfosit T dan B akan diaktivasi dalam sistem imun adaptif. Limfosit T berperan mengenali dan menghancurkan sel tubuh yang terinfeksi virus, sementara limfosit B memproduksi antibodi untuk menyerang virus dengue. Proses ini juga membentuk memori imun, yang memungkinkan tubuh lebih siap dalam menghadapi infeksi serupa di masa depan. Dalam pemeriksaan laboratorium untuk mendiagnosis DBD, umumnya ditemukan penurunan jumlah trombosit dan peningkatan hematokrit pada pasien yang terinfeksi, yang sering terjadi antara hari ke-3 hingga ke-5 setelah demam muncul. Pemeriksaan serologis untuk mendeteksi antibodi spesifik terhadap virus dengue, seperti IgM untuk infeksi primer dan IgG untuk infeksi sekunder, juga sering dilakukan.[31, 32]

2.1.3.4 Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR)

Rasio neutrofil-limfosit (NLR) merupakan salah satu biomarker yang digunakan untuk menilai adanya inflamasi sistemik melalui perbandingan jumlah absolut neutrofil dan limfosit dalam darah tepi. Kedua jenis sel ini mewakili komponen utama leukosit, dengan neutrofil berperan dalam sistem imun bawaan dan limfosit dalam sistem imun adaptif. Karena keduanya berkontribusi besar dalam respon imun terhadap infeksi dan peradangan, perubahan pada proporsi neutrofil dan limfosit dapat memberikan gambaran yang bermakna tentang status imunologis seseorang. NLR dikenal luas sebagai indikator peradangan, dengan nilai $<1{,}01$ dikategorikan rendah dan $\geq 1{,}01$ dianggap tinggi, tergantung pada konteks klinis dan populasi yang dinilai. NLR merupakan parameter hematologis yang diperoleh dari perbandingan antara jumlah neutrofil dan limfosit dalam darah tepi.

Rasio ini mencerminkan keseimbangan antara respons imun bawaan yang dimediasi oleh neutrofil dan respons imun adaptif yang dikendalikan oleh limfosit. Kenaikan nilai NLR umumnya mencerminkan aktivitas inflamasi yang meningkat, sedangkan penurunan rasio dapat mengindikasikan dominasi aktivitas imun adaptif. Perubahan nilai NLR dapat terjadi akibat berbagai proses fisiologis atau patologis yang memengaruhi sistem imun, seperti stres, kerusakan jaringan, atau aktivasi sel imun secara spesifik. [11, 33]

2.1.4 Hubungan NLR dengan Derajat Keparahan DBD pada Anak

2.1.4.1 Neutropenia dalam Infeksi Dengue

Namun, dalam kasus infeksi demam berdarah, peran neutrofil menjadi lebih kompleks. Pada pasien DBD, neutropenia, atau penurunan jumlah neutrofil, sering ditemukan, terutama pada tahap awal infeksi. Penurunan ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor, termasuk penghambatan produksi neutrofil di sumsum tulang akibat infeksi DENV. Selain itu, neutropenia juga dapat terjadi akibat neutrofil yang terperangkap pada sel endotel yang terinfeksi, yang mengakibatkan penurunan jumlah neutrofil yang beredar dalam aliran darah. Selama infeksi DBD, jumlah neutrofil cenderung menurun secara bertahap, dan hal ini berbanding terbalik dengan peningkatan jumlah limfosit yang sering terjadi seiring berjalannya hari demam. Penurunan jumlah neutrofil ini biasanya paling jelas terjadi dalam lima hari pertama setelah demam dimulai. [34]

Neutropenia merupakan salah satu manifestasi hematologis yang paling konsisten pada infeksi dengue, termasuk pada populasi anak. Penurunan jumlah neutrofil biasanya terjadi pada akhir fase febril dan mencapai titik terendah saat memasuki fase kritis. Kondisi ini berkaitan erat dengan patofisiologi infeksi dengue, di mana virus secara langsung memengaruhi sumsum tulang, menyebabkan gangguan maturasi granulosit, serta menurunkan produksi sel-sel mieloid, termasuk neutrofil.[13] Distribusi dan destruksi neutrofil juga mempunyai peran yaitu dengan aktivasi respons imun terhadap virus dengue, termasuk aktivasi makrofag dan sel T, dapat mempercepat proses fagositosis neutrofil serta mengarahkan migrasi sel ini ke jaringan perifer. Perubahan ini menyebabkan konsentrasi neutrofil dalam

sirkulasi darah menurun tajam. Penurunan tersebut, ketika diukur dalam bentuk rasio NLR, sering kali tampak lebih awal dibandingkan tanda-tanda klinis lain seperti penurunan trombosit atau peningkatan hematokrit. Nilai NLR yang rendah, mencerminkan dominasi limfositosis dengan disertai neutropenia, telah diidentifikasi sebagai indikator yang cukup sensitif untuk memperkirakan derajat keparahan DBD. Rasio ini menjadi sangat berguna terutama pada hari ke-4 hingga ke-6 demam, ketika nilai neutrofil turun secara signifikan dan limfosit mulai mendominasi. NLR rendah dapat mencerminkan transisi ke fase kebocoran plasma yang menandai DBD berat dan berisiko syok.[9] Kondisi neutropenia juga sejalan dengan penurunan aktivitas sistem imun bawaan dan peningkatan dominasi sistem imun adaptif. Literatur menjelaskan bahwa dalam banyak infeksi akut, rasio NLR mencerminkan keseimbangan antara respon inflamasi awal dengan neutrofil dan respon imun spesifik dengan limfosit. Pada DBD, ketidakseimbangan ini dengan kecenderungan dominasi limfosit mengindikasikan progresi ke fase kritis.[35]

2.1.4.2 Limfositosis dalam Infeksi Dengue

Limfositosis merupakan gambaran khas lain yang muncul pada fase lanjut infeksi DBD. Pada anak-anak, limfositosis sering kali muncul setelah penurunan jumlah neutrofil, umumnya saat memasuki atau selama fase kritis berlangsung. Peningkatan limfosit ini mencerminkan pergeseran dominansi sistem imun dari respons inflamasi non-spesifik menuju aktivasi imun adaptif. Limfosit, khususnya limfosit atipikal, akan meningkat saat tubuh mulai membentuk respon spesifik terhadap virus dengue.[9]

Pada kasus DBD anak yang memasuki fase kebocoran plasma, peningkatan limfosit sering kali lebih nyata, terlebih jika sebelumnya terjadi penurunan tajam pada neutrofil, menyebabkan nilai rasio NLR menjadi rendah.[13] Dalam kerangka hematologi klinis, limfositosis yang terjadi pada anak dengan DBD tidak hanya sekadar peningkatan jumlah absolut, tetapi juga memiliki relevansi klinis terhadap derajat keparahan. Kecenderungan peningkatan limfosit yang berlebihan dapat memperberat manifestasi sistemik, seperti demam tinggi, hepatomegali, serta kecenderungan perdarahan ringan, karena dilepaskannya mediator inflamasi dari

sel T dan B yang teraktivasi. Secara khusus, pada pasien dengan status gizi baik, respons imun terhadap virus cenderung lebih kuat, dan limfositosis yang terjadi menjadi lebih nyata dibandingkan pasien dengan gizi buruk, di mana produksi sel limfoid dapat terhambat.[36] Secara fisiologis, limfositosis ini dianggap sebagai bentuk pertahanan tubuh untuk membersihkan virus. Literatur hematologi menyebutkan bahwa peningkatan limfosit, bila terjadi bersamaan dengan penurunan neutrofil, menghasilkan nilai NLR yang rendah, suatu indikator hematologis yang mencerminkan dominasi respon imun adaptif dalam melawan infeksi virus, termasuk pada kasus DBD.[35]

2.1.4.3 Korelasi NLR dengan Derajat Keparahan DBD pada Populasi Anak

Dalam perjalanan klinis infeksi dengue, sistem imun tubuh menunjukkan pola aktivasi leukosit yang khas, terutama melibatkan neutrofil dan limfosit. Kedua sel ini berkontribusi besar terhadap patogenesis dengue dan mencerminkan status imunologis pasien. Rasio neutrofil-limfosit merupakan parameter hematologis sederhana yang dapat merefleksikan keseimbangan antara respons imun inflamasi yaitu neutrofil dan adaptif yaitu limfosit.[12, 13] Selama fase awal infeksi, biasanya terjadi peningkatan jumlah neutrofil sebagai respons awal terhadap infeksi virus. Namun, seiring masuknya fase kritis, neutrofil mulai menurun dan limfosit mulai mendominasi. Kondisi ini menghasilkan penurunan nilai NLR yang dapat mengindikasikan risiko transisi ke fase kebocoran plasma atau syok. Nilai NLR yang rendah pada hari ke-4 sejak onset demam terbukti berkorelasi dengan peningkatan risiko syok, bahkan sebelum terjadinya trombositopenia atau peningkatan hematokrit.[9]

Pada populasi anak, dinamika ini dapat menjadi lebih kompleks. Sistem imun anak yang belum matang menyebabkan pola imunologi yang tidak selalu serupa dengan dewasa. Aktivitas neutrofil dapat lebih terbatas, dan limfositosis relatif lebih sering ditemukan. Meskipun NLR berpotensi menjadi alat skrining dini untuk menilai progresivitas penyakit, hasilnya perlu ditafsirkan dengan mempertimbangkan status imunologi anak. Beberapa studi menunjukkan bahwa kadar NLR yang tetap dalam rentang normal pada sebagian besar anak penderita DBD dapat menjelaskan mengapa hubungan antara NLR dan derajat keparahan

tidak selalu signifikan secara statistik. Selain itu, faktor-faktor seperti status gizi, riwayat infeksi dengue sebelumnya, serta pemberian resusitasi cairan juga dapat memengaruhi hasil interpretasi NLR.[12, 13] Meskipun sebagian besar penelitian mengenai NLR pada dengue dilakukan pada populasi dewasa, prinsip dasar perubahan leukosit pada infeksi dengue tetap dapat memberikan insight yang bermanfaat. Sebuah studi pada pasien dewasa menunjukkan adanya korelasi negatif yang signifikan antara nilai NLR dan derajat keparahan DBD, di mana nilai NLR yang lebih rendah ditemukan pada pasien dengan derajat keparahan lebih tinggi.[12]

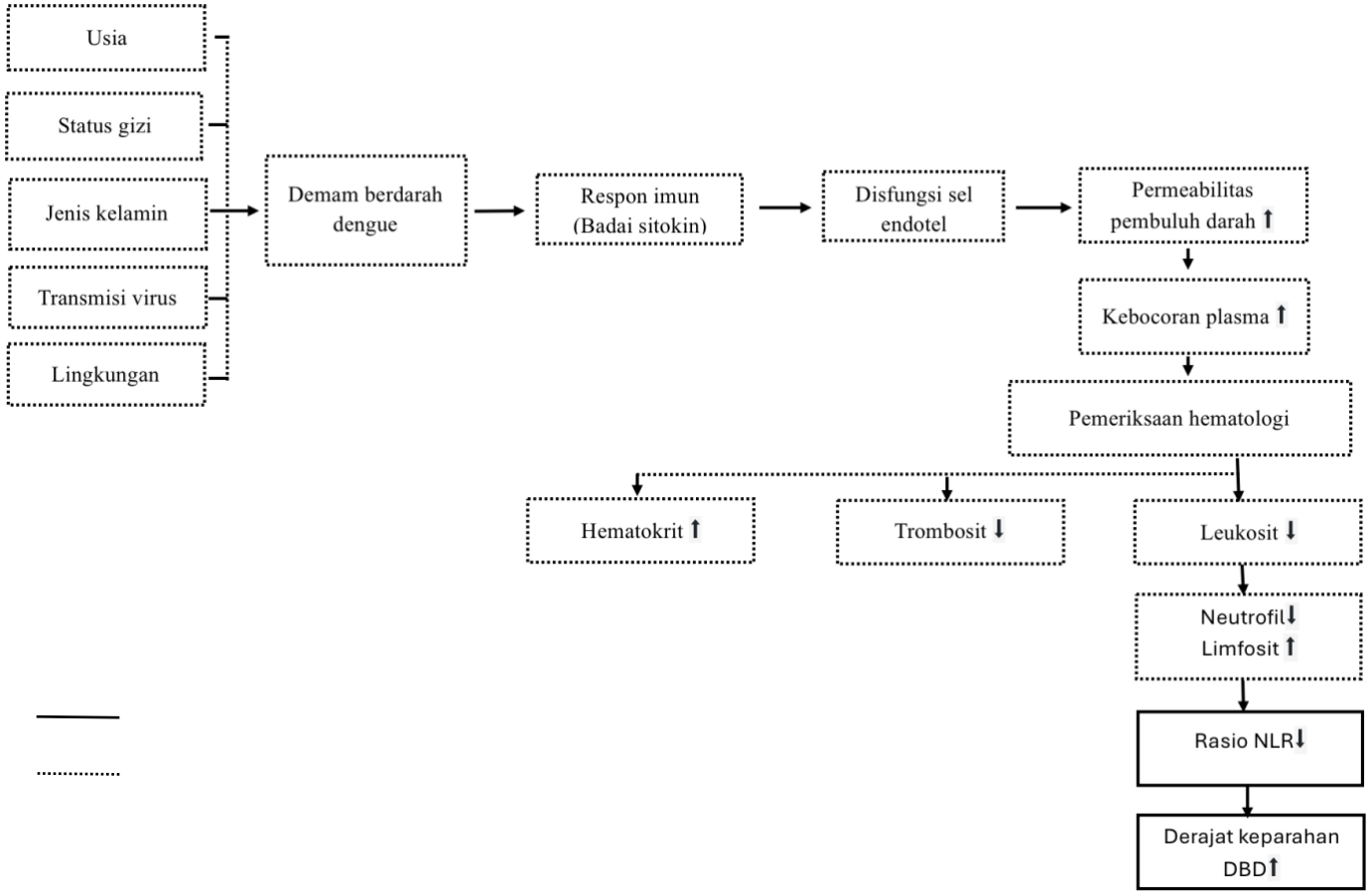
2.2 Ringkasan pustaka

Tabel 1. Ringkasan pustaka

Peneliti	Lokasi & Waktu	Desain	Subjek	Variabel yang Diteliti	Lama	Hasil
Irmayanti, *et al*.[12]	RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar; Juni 2013 – Juni 2015	Retrospektif	96 pasien dewasa DBD	Variable bebas : rasio neutrofil limfosit Variabel tergantung : derajat keparahan DBD	2 tahun	Terdapat korelasi signifikan negatif antara NLR dan derajat keparahan DBD (r = -0,687; p<0,001). NLR grade I: 2,19, grade II: 0,80. NLR lebih tinggi pada derajat ringan.
Arfan R, *et al*.[13]	RS Ibnu Sina, Makassar; Januari – Desember 2022	Deskriptif analitik retrospektif	87 anak DBD	Variable bebas : rasio neutrofil limfosit Variabel tergantung : derajat keparahan DBD	1 tahun	Tidak terdapat hubungan signifikan antara NLR dan derajat keparahan DBD anak (p=0,9). Mayoritas pasien berada pada derajat 1 dan NLR dalam rentang normal.
Yuditya DC, *et al*.[10]	RS Muhammadiyah Ahmad Dahlan Kediri; Januari 2019	Analitik observasional, cross-sectional	76 pasien DBD dewasa (≥14 tahun)	Variabel bebas : rasio neutrofil limfosit	1 bulan	Terdapat hubungan signifikan antara NLCR dan derajat keparahan DBD (p=0,000; koef. kontingensi = -0,733).

				Variabel tergantung : derajat keparahan DBD		Semakin rendah NLCR, semakin tinggi derajat keparahan DBD
Cahyani S, *et al*.[11]	RSUD Budhi Asih, Jakarta; Januari – September 2019	Analitik observasional, cross-sectional	78 pasien anak DBD usia 5–14 tahun	Variabel bebas : Trombosit, Hematokrit, NLCR, Variabel tergantung : Lama rawat inap	9 bulan	Terdapat hubungan signifikan antara jumlah trombosit (p=0,000), nilai hematokrit (p=0,016), dan NLCR (p=0,013) terhadap lama rawat inap pasien anak DBD. Trombosit menjadi faktor paling berpengaruh (OR: 7,529)

2.3 Kerangka teori

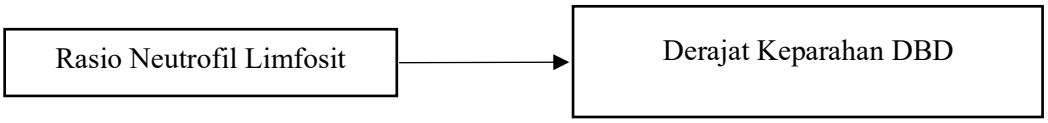


Gambar 4. Kerangka teori

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka konsep

3.1.1 Variabel penelitian

3.1.1.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah rasio neutrofil limfosit

3.1.1.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah derajat keparahan DBD

3.2. Definisi operasional

Tabel 2. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara pengukuran	Hasil	Skala	Referensi
Rasio Neutrofil-Limfosit	Perbandingan antara jumlah neutrofil dan limfosit berdasarkan hasil pemeriksaan darah lengkap pada pasien anak yang dirawat dengan diagnosis DBD.	Rekam Medik	Rekam Medik	Nilai numerik NLR (contoh: 1,5; 2,8; 3,0...)	Rasio	Irmayanti, *et al.*[12]
Derajat Keparahan DBD	Tingkatan keparahan DBD menurut WHO 2011 terbagi menjadi 4 derajat: - Grade I : Demam disertai dengan manifestasi perdarahan (tes tourniquet positif), serta adanya bukti kebocoran plasma.	Rekam Medik	Rekam Medik	1. Grade I 2. Grade II 3. Grade III 4. Grade IV	Ordinal	PNPK Dengue[3]

	- Grade II : tanpa syok, namun ada perdarahan spontan. - Grade III : Sama seperti pada derajat I atau II ditambah dengan kegagalan sirkulasi (nadi lemah, tekanan nadi rendah [≤20 mmHg], hipotensi, gelisah. - Grade IV : Sama seperti pada derajat III ditambah tanda syok yang ditandai dengan tidak terdeteksinya tekanan darah dan nadi

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Desain

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan pendekatan analitik observasional yang menggunakan desain *cross-sectional*. Desain ini dipilih karena pengambilan data dilakukan pada satu waktu tertentu, dengan tujuan untuk mengamati hubungan rasio neutrofil limfosit dengan derajat keparahan pasien demam dengue pada anak, tanpa melakukan intervensi langsung terhadap subjek penelitian. Data yang digunakan dalam penelitian ini bersumber dari rekam medis pasien anak yang telah terdiagnosis DBD.

4.2 Lokasi dan waktu

Penelitian akan dilakukan pada Agustus 2025 dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien DBD di bulan Juli 2024 hingga Juni 2025 di RSPAD Gatot Soebroto.

4.3 Populasi dan sampel penelitian

4.3.1 Populasi Penelitian

Target populasi yang akan diteliti pada penelitian ini yaitu pasien anak berusia 1-18 tahun yang terdiagnosis DBD di Rawat Inap.

4.3.2 Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini diperoleh dengan menggunakan teknik *Consecutive non-random sampling*, yaitu teknik pengambilan sampel diambil secara berturut-turut dari rentang data yang terkumpul yang memenuhi kriteria. Teknik ini dipilih karena memungkinkan peneliti untuk memilih subjek yang sesuai dengan tujuan penelitian, yaitu pasien anak yang telah terdiagnosis DBD dan memiliki data lengkap terkait NLR serta derajat keparahan penyakitnya. Subjek penelitian memiliki kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut.

4.3.3 Kriteria Inklusi

1. Pasien anak dengan usia 1-18 tahun.
2. Pasien yang dirawat inap dengan diagnosis DBD.
3. Memiliki data rasio neutrofil limfosit.

4.3.4 Kriteria Eksklusi

1. Pasien yang menderita penyakit infeksi lain seperti infeksi virus (misalnya campak, rubella, rotavirus, influenza, enterovirus, hantavirus, hepatitis A, dan COVID-19), bakteri (seperti leptospirosis, meningokoksemia, infeksi saluran kemih, demam tifoid, demam scarlet, melioidosis), maupun parasit (seperti malaria), yang dapat memengaruhi NLR.

4.3.5 Perhitungan jumlah sampel

$$n = \left[\frac{Z_\alpha + Z_\beta}{0.5 \ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right)}\right]^2 + 3$$

$$n = \left[\frac{1{,}96 + 1{,}65}{0.5 \ln\left(\frac{1+0{,}687}{1-0{,}687}\right)}\right]^2 + 3$$

$$n = 21{,}37$$
$$n = 22$$

Keterangan :

n = jumlah sampel minimal yang diperlukan
Z_α = Score Z berdasarkan pada nilai α yang diinginkan (nilai standar alpha =1,96)
Z_β = Score Z berdasarkan pada nilai β yang diinginkan (nilai standar beta = 1,65)
r = koefisien korelasi minimal yang di anggap bermakna (r = -0,687)
Dengan drop out sebesar 15% dari hasil populasi finit, maka:

n=22+drop out 15%

n=25,3 pasien

n=26 pasien

4.4 Bahan dan instrumen

Penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien anak yang dirawat inap dengan diagnosis DBD pada periode Juli 2024 hingga Juni 2025 Rekam medis yang digunakan mencakup hasil pemeriksaan laboratorium seperti jumlah neutrofil dan limfosit, serta data klinis lain yang diperlukan untuk menghitung rasio NLR dan menilai derajat keparahan DBD.

4.5 Analisis data

Analisis data pada penelitian ini akan dilakukan menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Data penelitian ini kemudian dianalisis menggunakan analisis univariat dan bivariat.

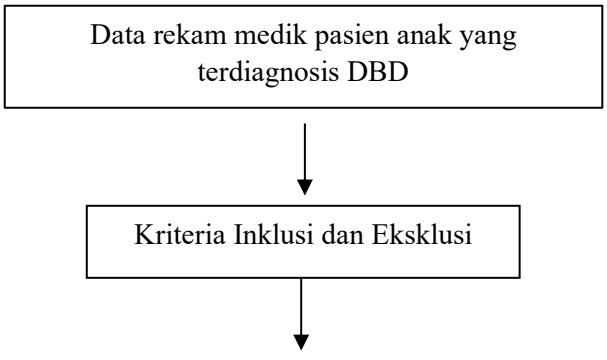
4.5.1 Analisis Univariat

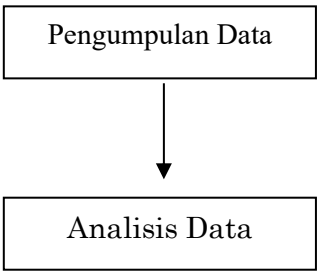
Dalam penelitian ini, analisis univariat dilakukan untuk mengetahui distribusi dari karakteristik subjek penelitian, seperti usia, jenis kelamin, serta variabel utama yaitu derajat keparahan DBD sebagai variabel terikat, dan NLR sebagai variabel bebas. Hasil analisis univariat akan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi guna memberikan gambaran awal mengenai pola data yang diteliti.

4.5.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk melihat adanya hubungan antara dua variabel. Dalam penelitian ini, hubungan yang dianalisis adalah antara NLR sebagai variabel bebas dan tingkat keparahan DBD pada anak sebagai variabel terikat. Untuk menguji hubungan antara kedua variabel tersebut, digunakan uji korelasi dengan tingkat signifikansi sebesar $p < 0,05$.

4.6 Alur kerja penelitian





Gambar 6. Alur kerja penelitian

4.7 Etika penelitian

Penelitian ini akan dilakukan setelah lolos kaji etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

4.8 Penjadwalan penelitian

Tabel 3. Penjadwalan pelaksanaan penelitian

Kegiatan	WAKTU											
	April		Mei		Juni		Juli		Agustus		September	
Pemilihan judul												
Penyusunan dan penyelesaian BAB I **(Pendahuluan)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB II (**Tinjauan Pustaka)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB III **(Kerangka konsep &**												

definisi operasional)												
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV **(Metode)**												
Persiapan ujian												

DAFTAR PUSTAKA

1. Irma, Sabilu Y, Harleli, Farida S, Zahrah NS. Upaya Pencegahan Infeksi Penyakit Tropis Melalui Penyuluhan Perilaku Hidup Bersih dan Sehat pada Anak. JPKMK. 2023;3(4):49-58.

2. World Health Organization (WHO). Dengue Guidelines For Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. New edition. World Health Organization;2009. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241547871. Accessed April 20, 2025.

3. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Infeksi Dengue Anak dan Remaja. 2021.

4. Khan MB, Yang ZS, Lin CY, Hsu MC, Urbina AN, Assavalapsakul W, et al. Dengue overview: An updated systemic review. J Infect Public Health. 2023;16(10):1625–42.

5. Alda AS, Arifuddin Madjid D, Eva F, Darma S, Maulani D. Karakteristik Kejadian Demam Berdarah Dengue pada Anak. Fakumi Medical Journal. 2024;4(7):539–47.

6. Dinas Kesehatan Provinsi DKI Jakarta. Profil Kesehatan Provinsi DKI Jakarta Tahun 2022. 2022.

7. Kurniawan W. Analysis of the prevention of dengue fever in the community. Jurnal Aisyah : Jurnal Ilmu Kesehatan. 2023;8(3).

8. Fitriani R, Harokan A, Zaman C. Analisis Perilaku Pencegahan Penyakit Demam Berdarah Dengue Pada Masyarakat. Jurnal Ilmiah Multi Science Kesehatan. 2024;16(2):218–35.

9. Prijanto SA, Suryawan IWB, Sukaca IK. Neutrophile Lymphocyte Ratio as a Predictor of Shock in Dengue Hemorrhagic Fever in Children at Wangaya Hospital, Denpasar. Sari Pediatri. 2023;24(5):307–13.

10. Yuditya DC, Sudirgo I. The Relation between Neutrophil Lymphocyte Count Ratio (NLCR) and Dengue Infection Grade of Severity in Adult Patients in RS Muhammadiyah Ahmad Dahlan Kediri in January 2019. SJIK. 2020;9(1):20–5.

11. Cahyani S, Rizkianti T, Susantiningsih T. Hubungan Jumlah Trombosit, Nilai Hematokrit dan Rasio Neutrofil-Limfosit Terhadap Lama Rawat Inap Pasien DBD. Seminar Nasional Riset Kedokteran. 2020;49–59.

12. Irmayanti, Nurulita A, Sennang N. Neutrophil/Lymphocyte Count Ratio on Dengue Hemoragic Fever. IJCPML. 2017;23(3):234–9.
13. Arfan R, Irmayanti I, Irwan AA, Kartika ID, Hidayati PH. Analisis Neutrofil dan Limfosit Pada Pasien Anak Demam Berdarah Dengue Di Instalasi Rawat Inap RS. Ibnu Sina Kota Makassar. Innovative. 2024;4(1):9240–56.
14. Menkes. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 25 Tahun 2014. 2014.
15. Budiman. Environmental Factors in Tropical Diseases in Rural Children: A Systematic Review. Journal of Health Literacy and Qualitative Research. 2022;2(1):1-14.
16. Indriyani DPR, Gustawan IW. Manifestasi klinis dan penanganan demam berdarah dengue grade 1: sebuah tinjauan pustaka. Intisari Sains Medis. 2020;11(3):1015-19.
17. Irmella Tarigan A, Alexandre R, Natali O. Karakteristik Demam Berdarag Dengue pada Anak di Rumah Sakit Umum Royal Prima Medan. Jurnal Kesmas Prima Indonesia. 2021;3(1):2355–164.
18. World Health Organization. National Guideline for Clinical Management of Dengue 2022. Department of Communicable Diseases Ministry of Health Democratic Republic of Timor-Leste. World Health Organization; 2022.
19. Setiani S, Hardjanti A, Arsyad M. Kecenderungan Demam Berdarah Dengue di Wilayah Kota Jakarta Timur dan Tinjauannya Menurut Pandangan Islam. JMJ. 2024;3(1):77-83.
20. Roy Sk, Bhattacharjee S. Dengue Virus: Epidemiology, Biology, And Disease Aetiology. Can J Microbiol. 2021;67(10):687–702.
21. Fuadah NT, Sarinengsih Y, Helena DF. Profile of Dengue Hemorrhagic Fever Cases in Children. JLH. 2024;5(3):1545–50.
22. Tansil MG, Rampengan NH, Wilar R. Faktor Risiko Terjadinya Kejadian Demam Berdarah Dengue Pada Anak. JBM. 2021;13(1):90-9.
23. Marvianto D, Ratih OD, Wijaya KFN. Infeksi Dengue Sekunder: Patofisiologi, Diagnosis, dan Implikasi Klinis. CDK-313. 2023;50(2):70–4.

24. World Health Organization. Comprehensive guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Revised and Expanded Edition. World Health Organization;2011. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/204894. Accessed April 27, 2025.
25. Jayakrishnan KS, Prasad BTR. The Role Of Leukopenia As A Diagnostic Tool In Dengue Fever: Insights From Clinical Observations. Int J Acad Med Pharm. 2025;7(1):498–501.
26. Haq FU, Imran M, Aslam Z, Mukhtar F, Jabeen K, Chaudhry M, et al. Severity of Dengue Viral Infection Based on Clinical and Hematological Parameters among Pakistani Patients. Am J Trop Med Hyg. 2023;109(6):1284–9.
27. Susanti E, Saktiningsih H. Hubungan Dengue Blood IgG, IgM dengan Jumlah Neutrofil Pada Pasien Anak Penderita Demam Dengue di RSUD Koja Jakarta Utara. Jurnal Analis Kesehatan. 2022;11(2):97–103.
28. Chia PY, Teo A, Yeo TW. Association of Neutrophil Mediators with Dengue Disease Severity and Cardiac Impairment in Adults. J Infect Dis. 2022;226(11):1974–84.
29. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratisl Med J. 2021;122(7):474–88.
30. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. Int J Mol Sci. 2022;23(7):3636.
31. Kurniawati A, Meri M, Amanda AP. Korelasi Jumlah Limfosit Dengan Anti Dengue IgG/IgM. INSOLOGI: Jurnal Sains dan Teknologi. 2022;1(5):483–90.
32. Sadgir A, Durge K, Masavkar S. Neutrophil-Lymphocyte Ratio As A Prognostic Indicator In Dengue Fever Patients At Tertiary Care Hospital In Northwest Maharashtra. Int J Adv Res (Indore). 2023;11(01):1198–202.
33. Lois ESH, Darmanta Sembiring B, Tobing J, Lumbanraja AM, Tarigan MG. Hubungan Jumlah Trombosit Dan Rasio Neutrofil Limfosit Terhadap Lama Rawat Inap Pasien Demam Berdarah Dengue Di Rumkit Putri Hijau TK. II Kesdam I/BB Medan Tahun 2022-2023. Medimeth. 2024;2(4):14-20.

34. Prayon KM, Oncog AS. Absolute Neutrophil Counts and Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Early Predictive markers of Dengue Severity among Children admitted in Governor Celestino Gallares Memorial Hospital: A 5-Year Retrospective Study. Acta Scientific Paediatrics. 2022;5(7):37–45.
35. Jungrungrueng T, Anugulruengkitt S, Lauhasurayotin S, Chiengthong K, Poparn H, Sosothikul D, et al. The Pattern of Microorganisms and Drug Susceptibility in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. J Pathog. 2021;2021:1–9.
36. Setiawan AF, Wajib YYP, Handono K, Sakti SP. Role of Lymphocytes and Atyphical Lymphocytes in Dengue Hemorrhagic Fever: A Literature Review. J Med Chem Sci. 2024;7(1):53–8.

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Dummy table*

Tabel Distribusi karakteristik (n= …)

Variabel	Jumlah	%	Mean	SD	Median	Min	Max
Jenis kelamin							
Laki-laki							
Perempuan							
Usia							
Neutrofil							
Limfosit							
Rasio Neutrofil-Limfosit							
Derajat Demam Dengue							
Grade I							
Grade II							
Grade III							
Grade IV							

Tabel Hubungan rasio neutrofil limfosit dengan derajat keparahan pasien demam dengue pada anak (n = ..)

Derajat Demam Berdarah Dengue	Rasio Neutrofil-Limfosit				Koefisien korelasi (*r*)	Signifikan (*p*)
	Mean	Min-max	Median	SD		
Grade I						
Grade II						
Grade III						
Grade IV						

Analisis data menggunakan uji *korelasi spearman* Batas kemaknaan statistik yang digunakan $p<0,05$

No	No. Rekam Medik	Nama	Usia	Jenis kelamin	Neutrofil	Limfosit	NLR	Derajat DBD