



INNOVATIVE: Journal Of Social Science Research

Volume 4 Nomor 1 Tahun 2024 Page 9240-9256

E-ISSN 2807-4238 and P-ISSN 2807-4246

Website: <https://j-innovative.org/index.php/Innovative>

Analisis Neutrofil dan Limfosit Pada Pasien Anak Demam Berdarah Dengue Di Instalasi Rawat Inap RS. Ibnu Sina Kota Makassar

Rafidah Arfan^{1✉}, Irmayanti², Andi Alamanda Irwan³, Irna Diyana Kartika⁴,

Prema Hapsari Hidayati⁵

Universitas Muslim Indonesia

Email: rafidaharfan@gmail.com^{1✉}

Abstrak

Tujuan diadakannya penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar neutrofil dan limfosit pada pasien Demam Berdarah Dengue anak di instalasi rawat inap RS Ibnu Sina Kota Makassar, untuk Mengetahui Neutrofil Limfosit Rasio (NLR) pada pasien Demam Berdarah Dengue anak di instalasi rawat inap RS Ibnu Sina Kota Makassar dengan derajat keparahan pada pasien DBD anak, untuk mengetahui derajat keparahan pada pasien Demam Berdarah Dengue pada anak di instalasi rawat inap RS Ibnu Sina Kota Makassar, untuk mengetahui hubungan Neutrofil Limfosit Rasio (NLR) dengan derajat keparahan pada pasien Demam Berdarah Dengue pada anak, untuk mengetahui hubungan Neutrofil Limfosit (NLR) dan Trombosit pada pasien Demam Berdarah Dengue pada anak. Penelitian ini adalah penelitian yang menggunakan metode analitik deskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif dari hasil Rekam Medik pada pasien anak Demam Berdarah Dengue di RS Ibnu Sina Kota Makassar. Dari hasil penelitian didapatkan kadar neutrofil rendah dan kadar limfosit rendah yaitu pada pasien Demam Berdarah Dengue Anak di RS Ibnu Sina Kota Makassar. Didapatkan kadar Neutrofil Limfosit Rasio (NLR) normal pada pasien Demam Berdarah Dengue pada anak di instalasi rawat inap RS Ibnu Sina Kota Makassar. Didapatkan derajat keparahan pada pasien Demam Berdarah Dengue pada anak di instalasi rawat inap RS Ibnu Sina Kota Makassar berada pada fase DBD Derajat 1. Tidak adanya hubungan Neutrofil Limfosit Rasio (NLR) dengan derajat keparahan pada pasien Demam Berdarah Dengue pada anak. Tidak adanya hubungan Neutrofil Limfosit Rasio (NLR) dengan Trombosit pada pasien Demam Berdarah Dengue pada anak.

Kata Kunci: *Neutrofil, Limfosit, Trombosit, NLR, Demam Berdarah Dengue*

Abstract

The purpose of this study was to determine the levels of neutrophils and lymphocytes in pediatric Dengue Fever patients at the inpatient installation of Ibn Sina Hospital Makassar City, to know the Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) in pediatric Dengue Fever patients at the inpatient installation of Ibn Sina Hospital Makassar City with the degree of severity in pediatric DHF patients, to determine the degree of severity in Dengue Fever patients in children at the inpatient installation of Ibn Sina Hospital Makassar City, to determine the relationship between Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) with severity in Dengue Fever patients in children, to determine the relationship between Neutrophil Lymphocytes (NLR) and Platelets in Dengue Fever patients in children. This study is a descriptive analytic method with retrospective data collection from the results of medical records on pediatric Dengue Fever patients at Ibnu Sina Hospital Makassar City. From the results of the research obtained low neutrophil levels and low lymphocyte levels in patients with Dengue Fever in Children at Ibnu Sina Hospital Makassar City. Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) levels were normal in Dengue Fever patients in children at the inpatient installation of Ibnu Sina Hospital Makassar City. There was no relationship between Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) with severity in Dengue Fever patients in children at the inpatient installation of Ibnu Sina Hospital Makassar City. There is no relationship between Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet in Dengue Fever patients in children.

Keywords: *Neutrophil, Lymphocyte, Platelet, NLR, Dengue Fever*

PENDAHULUAN

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan suatu penyakit epidemis akut yang disebabkan oleh virus yang ditransmisikan oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Penyakit infeksi dengue ini merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus dengue, dari genus *Flavivirus*, famili *Flaviviridae*, terutama menyerang anak-anak dengan ciri-ciri demam tinggi mendadak dengan manifestasi perdarahan dan dapat menimbulkan syok dan kematian, ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *albopictus*. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan hampir 90% dari pasien rawat inap di Rumah Sakit adalah anak-anak.(Rahmayanti & Fitriangga, 2022)(Java et al., 2018)

Penyakit infeksi dengue masih menjadi masalah kesehatan di Dunia. Termasuk masalah kesehatan masyarakat yang muncul kebanyakan didaerah tropis dan subtropis di Dunia. DBD merupakan salah satu masalah kesehatan global yang ada di Negara berkembang. *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) melaporkan sekitar 2,5 milyar orang atau 40% dari populasi Dunia, hidup di daerah yang terdapat risiko penularan DBD. WHO memperkirakan 50-100 juta infeksi terjadi setiap tahunnya. Angka kejadian infeksi dengue di wilayah Asia kurang lebih 70% dari seluruh kasus yang dilaporkan.

Indonesia dilaporkan sebagai Negara kedua dengan kasus infeksi dengue terbanyak dari 30 Negara endemis.(Akbar & Maulana Syaputra, 2019)(Rahmayanti & Fitriangga, 2022)

Laporan Dinas Kesehatan (Dinkes, 2022) Kota Makassar, kejadian DBD pada tahun 2021 lalu, Dinas Kesehatan Kota Makassar mencatat ada 583 kasus DBD sepanjang tahun dengan satu kasus meninggal dunia. Angka ini meningkat tajam dibandingkan tahun 2020 dimana tercatat ada 175 kasus dengan nol kasus meninggal dunia. Angka kasus 2021 juga menjadi yang tertinggi sejak tujuh tahun terakhir untuk kasus DBD di Kota Makassar.(Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan, 2020)(Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan, 2021). Berdasarkan kriteria laboratoris (WHO,2011), terdapat beberapa hasil pemeriksaan darah seperti leukosit, trombosit, hematokrit, yang berperan penting dalam perjalanan klinis infeksi dengue. Tipe leukosit terdiri dari lima jenis antara lain neutrofil, eosinofil, basofil, monosit dan limfosit.(Nusa et al., 2015)(Menkes RI, 2020)

Abnormalitas hematologi yang sering muncul pada infeksi dengue adalah leukopenia, trombositopenia, dan gangguan koagulasi. Pada awal demam, jumlah leukosit dapat normal atau dengan predominan neutrofil kemudian menurun pada hari ketiga sampai hari kedelapan. Pada umumnya, terjadinya leukopeni bersamaan dengan trombositopeni, yaitu mulai hari ketiga demam. Dapat ditemukan cukup banyak (20%-50%) limfosit bertransformasi atau atipik dalam sedimen apus darah tepi yang dikenal sebagai limfosit plasma biru.(Tanjung et al., 2016)(Rena et al., 2009). Pada infeksi dengue, leukopeni adalah pertanda 24 jam kemudian, demam akan turun dan pasien akan masuk dalam masa kritis. Pada fase awal demam pada infeksi dengue, nilai dari neutrofil akan mengalami peningkatan, selanjutnya diikuti dengan penurunan jumlah neutrofil yang mencapai titik terendah pada akhir fase demam. Perubahan jumlah rasio antara neutrofil dan limfosit (neutrofil < limfosit) berguna dalam memprediksi masa kritis pembesaran plasma. Yang dimana sering kali ditemukan limfositosis relatif dengan peningkatan limfosit atipik pada fase akhir demam.(Java et al., 2018)(Irmayanti, Nurulita A, 2017)

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Aditia, dkk yang menyatakan bahwa rasio neutrofil limfosit dan trombosit memiliki perbedaan yang bermakna dimana nilai rerata kebocoran plasma pada neutrofil dan limfosit lebih tinggi dibanding nilai rerata kebocoran plasma pada trombosit.(Aditia et al., 2021)(Priyanto, Suryawan, et al., 2023). Rasio jumlah neutrofil dan limfosit akan meningkat pada inflamasi sistemik atau infeksi berat sebagai hasil, dapat digunakan sebagai evaluasi klinis pada pasien dengan peradangan sistemik. Neutrofil dan limfosit merupakan 80% dari keseluruhan jumlah leukosit serta berperan aktif sebagai respon terhadap infeksi, sehingga sebagian besar respon imun dapat digambarkan dari kadar kedua sel tersebut. Dengan demikian pemeriksaan laboratorium terhadap kadar

leukosit khususnya kadar neutrofil dan limfosit dapat digunakan sebagai penanda proses infeksi di dalam tubuh.(Java et al., 2018)(Irmayanti, Nurulita A, 2017)

Infeksi dengue sering ditemukan pada anak-anak dibandingkan dengan orang dewasa. Berdasarkan penelitian oleh Bella Rosita Fitriana dkk (2018) mengatakan bahwa setiap golongan umur memiliki tingkat risiko masing-masing dan dapat mempengaruhi terjadinya penularan penyakit. Infeksi dengue ditemukan terbanyak pada anak dengan umur dibawah 15 tahun karena faktor imun. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan infeksi dengue pada anak-anak secara signifikan lebih sering disertai dengan manifestasi kebocoran plasma dibandingkan dengan infeksi dengue pada orang dewasa. Hal ini terjadi diduga karena imunitas pada anak masih belum berkembang sempurna sehingga lebih rentan terhadap kejadian kebocoran plasma.(Rahmayanti & Fitriangga, 2022)(Nisa, 2019)

Anak rentan untuk terkena infeksi virus dengue karena rendahnya imunitas selular yang menyebabkan memori imunologik dan respon imun yang belum sempurna berkembang, pembentukan antibodi spesifik terhadap antigen tertentu masih minim yang menyebabkan sekresi sitokin oleh makrofag akibat infeksi virus kurang yang menyebabkan kurangnya produksi interferon (IFN) yang berfungsi menghambat replikasi virus dan mencegah penyebaran infeksi ke sel yang belum terkena. Hal ini menjadi alasan mengapa rendahnya imun tubuh anak dibawah umur.(Podung et al., 2021)(Novitasari, Permatasari & Ramaningrum, 2015).

Berdasarkan uraian latar belakang diatas menunjukkan bahwa pentingnya mengkaji analisis kadar neutrofil dan limfosit pada pasien Demam Berdarah Dengue anak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui analisis kadar neutrofil dan limfosit pada pasien Demam Berdarah Dengue anak berdasarkan data jenis kelamin, usia, keluhan utama, penyakit penyerta serta derajat keparahan pada pasien Demam Berdarah Dengue anak di RS Ibnu Sina Kota Makassar selama periode Januari 2022 – Desember 2022.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian yang menggunakan metode analitik deskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif dari hasil Rekam Medik pada pasien anak Demam Berdarah Dengue di RS Ibnu Sina Kota Makassar. Pengumpulan data yang dilakukan setelah meminta perizinan dari pihak pemerintah dan RS Ibnu Sina Kota Makassar. Data yang dikumpulkan dari data sekunder berupa catatan perawatan yang diperoleh dari rekam medik pasien di intalasi rawat inap khusus pasien anak DBD. Kemudian, nomor Rekam Medik pasien anak DBD dalam periode yang telah ditentukan dikumpulkan di bagian Rekam Medik

RS Ibnu Sina Kota Makassar. Setelah itu, dilakukan pengamatan dan pencatatan langsung ke dalam daftar yang telah disediakan oleh peneliti.

Data yang telah diolah akan disajikan dalam bentuk tabel, kemudian menggunakan program komputer Microsoft Word dan Microsoft Excel lalu disusun disertai penjabarannya sesuai yang diharapkan. Jenis data yang digunakan adalah data sekunder menggunakan teknik pengambilan total sampling. Yaitu semua sampel yang ditemui sesuai dengan waktu, tempat penelitian, dan masuk dalam kriteria inklusi Data yang didapatkan akan analisis dan dicari persentase berdasarkan kriteria inklusi pada pasien anak DBD di instalasi rawat inap RS Ibnu Sina Kota Makassar.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis Univariat

Distribusi Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 1. Distribusi Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin

| Jenis Kelamin | n | % |
|---------------|----|-------|
| Laki-Laki | 44 | 50,5 |
| Perempuan | 43 | 49,4 |
| Total | 87 | 100,0 |

Tabel 1 menunjukkan distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin, dimana sebagian besar sampel berjenis kelamin laki-laki yaitu sebesar 50,5%.

Distribusi Sampel Berdasarkan Usia

Tabel 2. Distribusi Sampel Berdasarkan Usia

| Usia (Tahun) | n | % |
|--------------|----|-------|
| ≤ 10 | 53 | 60,9 |
| > 10 | 34 | 39,0 |
| Total | 87 | 100,0 |

Tabel 2 menunjukkan distribusi sampel berdasarkan kelompok usia, dimana sebagian besar sampel berada pada kelompok usia ≤ 10 yaitu sebesar 60,9%.

Distribusi Sampel Berdasarkan Kadar Neutrofil

Tabel 3. Distribusi Sampel Berdasarkan Kadar Neutrofil

| Kadar Neutrofil | n | % |
|-----------------|----|-------|
| Rendah | 50 | 57,4 |
| Normal | 33 | 37,9 |
| Tinggi | 4 | 4,5 |
| Total | 87 | 100,0 |

Tabel 3 menunjukkan distribusi sampel berdasarkan kadar neutrofil, dimana sebagian besar sampel memiliki kadar neutrofil rendah yaitu sebesar 57,4%.

Distribusi Sampel Berdasarkan Kadar Limfosit

Tabel 4. Distribusi Sampel Berdasarkan Kadar Limfosit

| Kadar Limfosit | n | % |
|----------------|----|-------|
| Rendah | 80 | 91,9 |
| Normal | 6 | 6,8 |
| Tinggi | 1 | 1,1 |
| Total | 87 | 100,0 |

Tabel 4 menunjukkan distribusi sampel berdasarkan kadar limfosit, dimana sebagian besar sampel memiliki kadar limfosit rendah yaitu sebesar 91,9%.

Distribusi Sampel Berdasarkan Kadar NLR

Tabel 5. Distribusi Sampel Berdasarkan Kadar NLR

| Kadar NLR | n | % |
|-----------|----|-------|
| Tinggi | 68 | 78,1 |
| Rendah | 19 | 21,8 |
| Total | 87 | 100,0 |

Tabel 5 menunjukkan distribusi sampel berdasarkan kadar kadar NLR, dimana sebagian besar sampel memiliki kadar NLR normal yaitu sebesar 78,1%.

Distribusi Sampel Berdasarkan Derajat Keparahan Penyakit

Tabel 6. Distribusi Sampel Berdasarkan Derajat Keparahan Penyakit

| Derajat Keparahan | n | % |
|-------------------|----|-------|
| DBD Grade 1 | 59 | 67,0 |
| DBD Grade 2 | 22 | 25,0 |
| DBD Grade 3 | 6 | 6,8 |
| Total | 87 | 100,0 |

Tabel 6 menunjukkan distribusi sampel berdasarkan derajat keparahan penyakit, dimana sebagian besar sampel memiliki derajat keparahan penyakit pada kategori DBD yaitu sebesar 67,0%.

Analisis Bivariat

Analisis Hubungan Kadar Neutrofil Limfosit Rasio (NLR) dengan Derajat Keparahan pada Pasien Demam Berdarah Dengue Pada Anak

Tabel 7. Analisis Hubungan Kadar Neutrofil Limfosit Rasio (NLR) dengan Derajat Keparahan pada Pasien Demam Berdarah Dengue Pada Anak

| Derajat Keparahan | NLR | | Total | P Value |
|-------------------|--------|--------|-------|---------|
| | Rendah | Tinggi | | |
| DBD Grade 1 | 13 | 44 | 59 | 0,9 |
| DBD Grade 2 | 5 | 17 | 22 | |
| DBD Grade 3 | 1 | 5 | 6 | |
| Total | 19 | 68 | 87 | |

Tabel 7 merupakan hasil Chi-Aquare Tests, dimana didapatkan nilai-p sebesar 0,9 yang artinya tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar NLR dengan derajat keparahan pada pasien demam berdarah dengue anak.

Analisis Hubungan Kadar Neutrofil Limfosit Rasio (NLR) dengan Trombosit pada Pasien Demam Berdarah Dengue Pada Anak

Tabel 8. Analisis Hubungan Kadar Neutrofil Limfosit Rasio (NLR) dengan Trombosit pada Pasien Demam Berdarah Dengue Pada Anak

| Trombosit | NLR | | Total | P-Value |
|-----------|--------|--------|-------|---------|
| | Rendah | Tinggi | | |
| Rendah | 17 | 53 | 70 | 0,5 |
| Normal | 2 | 14 | 16 | |
| Tinggi | 0 | 1 | 1 | |
| Total | 19 | 68 | 87 | |

Tabel 8 merupakan hasil Chi-Aquare Tests, dimana didapatkan nilai-p sebesar 0,5 yang artinya tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar NLR dengan Trombosit pada pasien demam berdarah dengue Pada anak.

Pembahasan

Kadar Neutrofil dan Limfosit Pada Pasien Demam Berdarah Dengue Anak

Dari hasil penelitian didapatkan distribusi kadar neutrofil sebagian besar sampel memiliki kadar neutrofil rendah sebesar 57,471% dan memiliki kadar limfosit rendah yaitu sebesar 91,954%. Dari hasil penelitian Putri Java (2018) mengenai "Perbandingan Antara Nilai Rasio Neutrofil Limfosit (Nlcr) Pada Anak Dengan Demam Dengue Dan Demam Berdarah Dengue" didapatkan rerata neutrofil pada DBD (1530 sel/ul) lebih rendah dari pada DD (2384 sel/ul). Rerata limfosit pada DBD (3251 sel/ul) lebih tinggi dari pada DD (1659 sel/ul).(Java Islami Yuntoharjo & Arkhaesi, 2018)

Kemudian penelitian dari Maesarah (2023) mengenai "Profil Pemeriksaan Darah Lengkap Pada Pasien Anak Infeksi Virus Dengue Di Instalasi Rawat Inap Smf Anak Rsud Dr. Soetomo Surabaya" ditemukan jumlah leukosit pada DD lebih rendah dibandingkan dengan DBD. Rerata jumlah leukosit pada DD mengalami penurunan pada H-1 ($4,70 \pm 2,97$ ribu/ mm^3) dan H0 ($4,98 \pm 2,55$ ribu/ mm^3). Dan rerata jumlah leukosit pada DBD mengalami penurunan pada H-1 ($3,84 \pm 2,38$ ribu/ mm^3) dan H-2 ($4,92 \pm 3,60$ ribu/ mm^3) sebelum *defervescence*.(Maesarah et al., 2023)

Dalam beberapa tahun terakhir, telah menjadi jelas bahwa sel neutrofil tidak hanya memiliki peran fundamental dalam fase akut inflamasi ketika mereka aktif mengeliminasi patogen, tetapi juga mampu memodifikasi respon kekebalan tubuh secara keseluruhan. Sel neutrofil dapat melakukannya dengan bertukar informasi dengan makrofag, sel dendritik, dan sel-sel lain dari sistem kekebalan adaptif melalui mediator yang larut dalam air atau kontak langsung antar sel. Neutropenia pada infeksi dengue juga telah dilaporkan, meskipun jarang terjadi. Neutrofil memiliki peran penting dalam memulai dan menjaga respon kekebalan tubuh yang mengarah pada penghancuran mikroorganisme. Secara umum, individu dengan neutropenia berat, yang didefinisikan sebagai jumlah neutrofil kurang dari $0,5 \times 10^9$ /L, berisiko lebih tinggi terhadap infeksi bakteri sekunder, dan pemberian antibiotik secara profilaksis kepada pasien yang mengalami neutropenia berat.(Khandelwal & Professor, 2017)

Limfosit dan neutrofil merupakan bagian dari pada leukosit yang mana fungsi leukosit untuk membunuh yang bukan merupakan sel normal dalam tubuh. Leukosit akan meningkat ketika tubuh mengalami infeksi. Salah satu respon fisiologis pada sistem imunitas terhadap inflamasi sistemik adalah peningkatan jumlah neutrofil serta penurunan jumlah limfosit. Akibat peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit, akan menyebabkan terjadi peningkatan rasio absolut neutrofil dan limfosit apabila dibandingkan dengan pasien tanpa reaksi inflamasi sistemik.(Masihor et al., n.d.)

Pada penelitian yang dilakukan oleh renny dkk (2012) mengenai "kelainan hematologi pada demam berdarah dengue" menjelaskan bahwa, pada penderita DBD dapat terjadi leukopenia ringan sampai leukositosis sedang. Leukopeni dapat dijumpai antara hari pertama dan ketiga dengan hitung jenis yang masih dalam batas normal. Pada syok berat, dapat dijumpai leukositosis dengan neutropenia absolut. Hal lain yang menarik adalah ditemukannya cukup banyak (20-50%) limfosit bertransformasi atau atipik dalam sediaan apus darah tepi penderita DBD, terutama pada infeksi sekunder. Limfosit atipik ini merupakan sel berinti satu (mononuklear) dengan struktur kromatin inti halus dan agak padat, serta sitoplasma yang relatif lebar dan berwarna biru tua. Oleh karenanya sel ini

juga dikenal sebagai limfosit plasma biru. Limfosit plasma biru ini sudah dapat ditemukan sejak hari ketiga panas dan digunakan sebagai penunjang diagnostik.(3932-1-5714-1-10-20121128, n.d.)

Neutropenia, dengan penurunan produksi akibat hipoplasia sumsum tulang, dapat bersifat primer dan disebabkan oleh neutropenia jinak kronis, neutropenia siklik, dan neutropenia bawaan dan familial lainnya. Penyakit ini bisa disebabkan oleh obat sitotoksik, anemia aplastik, leukemia, reaksi obat, dan infeksi. Neutropenia, dengan peningkatan kerusakan akibat hiperplasia sumsum tulang, disebabkan oleh hipersplenisme dan neutropenia imun. Penyebab sekunder adalah yang paling umum. Misalnya saja neutropenia yang disebabkan sebagai efek samping kemoterapi untuk penyakit ganas.(*Neutropenia - StatPearls - Rak Buku NCBI*, n.d.)

Meskipun banyak penelitian telah dilakukan untuk mengungkap penyebab limfopenia selama infeksi virus, mekanisme yang mendasarinya masih belum jelas. Secara umum, sebagian besar virus menyebabkan limfositosis relatif, sementara hanya sedikit virus yang menyebabkan penyakit parah yang dapat menyebabkan limfopenia, seperti sindrom pernapasan akut parah virus corona-2 (SARS-CoV-2) dan cedera parah lainnya, sepsis, kanker, faktor genetik, penyakit sistemik terkait autoimun, agen perusak limfosit secara kimia dan fisik. Penurunan nyata dalam jumlah limfosit darah terjadi karena infeksi virus.(*Limfopenia Yang Disebabkan Oleh Infeksi Virus Dan Mekanisme Di Luarnya - PMC*, n.d.)

Neutrofil Limfosit Rasio (NLR) pada Pasien Demam Berdarah Dengue Anak

Dari hasil penelitian didapatkan distribusi sampel berdasarkan kadar kadar NLR sebagian besar sampel memiliki kadar NLR normal yaitu sebesar 78,161%. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Akhil (2021) mengenai "Rasio Neutrofil ke Limfosit sebagai Faktor Prognostik dan Prediktor Keparahan Demam Dengue - Studi Observasional Retrospektif di Pusat Perawatan Tersier" didapatkan nilai rata-rata neutrofil dan limfosit dari kelompok penelitian adalah 48,9 (12 hingga 82) dan 41,6 (10 hingga 80) secara berturut-turut. Rasio N:L rata-rata kelompok penelitian adalah 2,12 (0,1 hingga 8,2).(Akhil Koundinya et al., n.d.)

Kemudian penelitian dari Djalillah (2018) mengenai "Hubungan Neutrophil Lymphocyte Ratio (Nlr) Terhadap Infeksi Dengue Anak Di Instalasi Rawat Inap Anak Rsd Ra Basoeni Kabupaten Mojokerto" didapatkan sampel berjumlah 80 pasien. Usia terbanyak adalah 1-5 tahun, jenis kelamin terbanyak yaitu perempuan, status gizi baik. Trombositopenia DD terbanyak < 150.000 dan DBD <100.000. HCT pada DD normal dan

DBD terdapat peningkatan >20%. Nilai NLR pada DD dan DBD terbanyak 0,55 – 1,75 (normal).(Djalilah et al., n.d.)

Infeksi demam dengue umumnya menyebabkan leukopenia. Leukopenia adalah penanda yang mengindikasikan bahwa demam akan mereda dan pasien akan memasuki fase kritis. Pada fase kritis, jumlah sel darah putih akan menurun (< 5000 sel/mm³) dan rasio hitung neutrofil dan limfosit akan berubah di mana neutrofil akan menurun sehingga jumlah neutrofil lebih rendah dari limfosit. Kondisi ini akan menjadi prediktor fase kritis di mana terjadi kebocoran plasma. Perubahan ini terjadi sebelum trombositopenia atau peningkatan hematokrit terjadi. Lymphositosis relatif dengan peningkatan limfosit atipikal biasanya ditemukan lebih lanjut dalam fase demam atau fase pemulihan. Kondisi neutropenia disebabkan oleh infeksi virus yang menyebabkan apoptosis neutrofil karena tingkat apoptosis neutrofil memiliki korelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit, yang mendukung peran pelindung neutrofil dalam respons antivirus. Pernyataan ini juga didukung oleh banyak jurnal yang menyatakan bahwa tingkat keparahan demam dengue memiliki hubungan erat dengan inflamasi berlebihan yang terjadi akibat respons kekebalan yang berlebihan.(Yuditya & Sudirgo, 2020)

Kadar NLR (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio) yang normal pada pasien anak dengan demam dengue menandakan bahwa pasien mungkin tidak mengalami perubahan signifikan dalam rasio neutrofil dan limfosit mereka sebagai respons terhadap infeksi dengue. Dalam beberapa kasus demam dengue, perubahan dalam NLR dapat mengindikasikan perkembangan keparahan penyakit. Oleh karena itu, kadar NLR yang normal pada anak dengan demam dengue dapat diinterpretasikan sebagai tanda bahwa kondisi mereka mungkin belum mencapai tingkat keparahan yang memerlukan perhatian medis intensif.(Yuditya & Sudirgo, 2020)

Derajat Keparahan Pasien Demam Berdarah Dengue pada Anak di Instalasi Rawat Inap RS Ibnu Sina Kota Makassar

Dari hasil penelitian didapatkan sebagian besar sampel memiliki derajat keparahan penyakit pada kategori DBD Grade 1 yaitu sebesar 50,575%. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Mishra (2016) mengenai "Profil Klinis Demam Dengue pada Anak-Anak: Sebuah Studi dari Bagian Selatan Odisha, India" didapatkan sebanyak 97 kasus diklasifikasikan menjadi 84 (86,59%) kasus demam dengue non-severe dan 13 (13,40%) kasus demam dengue berat. Usia presentasi paling umum adalah di atas 11 tahun. Usia rata-rata saat masuk adalah 8,7 tahun. Gejala presentasi paling umum adalah demam, terjadi pada 100% kasus, dan hepatomegali (43,8%) adalah temuan fisik paling umum.(Mishra et al., 2016)

Kemudian penelitian dari Yolanda (2018) mengenai "Profil Klinis dan Laboratorium Awal untuk Memprediksi Keparahan Infeksi Dengue pada Anak-anak" didapatkan data dikumpulkan dari 110 pasien dengan usia rata-rata 9,5 (SD 5) tahun. Profil klinis awal yang secara signifikan berhubungan dengan demam dengue berat adalah usia ≤ 5 tahun mengalami DBD sebanyak 56 pasien (51,00%).(Yolanda & Alfian, 2018).

Dengue adalah penyakit demam akut yang disebabkan oleh flavivirus dengan empat serotipe yang diketahui (DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4). Keempat serotipe ini dapat menyebabkan berbagai presentasi klinis, mulai dari tanpa gejala hingga bentuk yang parah. Anak-anak memiliki karakteristik khusus karena diagnosis demam dengue dan pengenalan bentuk-bentuk beratnya lebih sulit ditemukan dibandingkan pada orang dewasa. Tanda dan gejala umum meliputi demam, sakit kepala, mialgia, artralgia, dan manifestasi pendarahan. Profil klinis yang tepat sangat penting untuk pengelolaan pasien dan oleh karena itu, sangat penting untuk menyelamatkan nyawa. Pasien yang dicurigai mengidap demam dengue sering kali dirawat di rumah sakit untuk pemantauan yang ketat. Kebocoran plasma terjadi sekitar waktu defervescence. Sebelum fase kritis ini, seringkali sulit untuk membedakan antara kasus demam dengue ringan dengan yang berat. Idealnya, hanya kasus-kasus berat demam dengue (DF) dan demam dengue berdarah (DHF) yang seharusnya dirawat di rumah sakit. Namun, identifikasi dini tanda-tanda penyakit dengue berat (SD) dapat menyelamatkan nyawa dengan memfasilitasi inisiasi tindakan intervensi yang cepat dan pemantauan yang sering. Oleh karena itu, pada tahun 2009, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dan Program Khusus untuk Penelitian dan Pelatihan dalam Penyakit Tropis (TDR), mengusulkan tujuh tanda peringatan (nyeri atau rasa sakit perut, muntah yang berkelanjutan, akumulasi cairan klinis, pendarahan mukosa, letargi atau gelisah, pembesaran hati lebih dari 2 cm, peningkatan hematokrit bersamaan dengan penurunan cepat jumlah trombosit) untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami SD. Tanda-tanda peringatan ini terbukti memiliki nilai praktis dalam manajemen kasus infeksi demam dengue selanjutnya.(Adam et al., 2018)

Hubungan Neutrofil Limfosit Rasio (NLR) dengan Derajat Keparahan Pada Pasien Demam Berdarah Dengue Pada Anak

Berdasarkan hasil data penelitian tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar NLR dengan derajat keparahan (p -value 0,908) pada pasien demam berdarah dengue anak. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Ekawati (2022) mengenai "Hubungan Nlr Dengan Kadar Hs-Crp Pada Kasus Demam Dengue Periode Tahun 2019-2021 Di Prodia Depok", hasil yang diperoleh dari penelitian ini adalah 16 responden laki-laki dan 14 responden perempuan. Berdasarkan Uji Spearman p -value 0,989 yaitu tidak ada hubungan antara nilai

NLR dengan kadar Hs-CRP pada kasus DD Prodia Depok.(Ekawati et al., n.d.) Namun, penelitian dari Prijanto (2023) mengenai "Rasio Neutrofil-Limfosit sebagai Prediktor Kejadian Syok pada Demam Berdarah Dengue pada Anak di Rumah Sakit Umum Daerah Wangaya, Denpasar" didapatkan dengan uji Chi-square, didapatkan hubungan signifikan antara cut-off NLR dengan kejadian syok. Analisis multivariat menunjukkan hubungan signifikan antara NLR (OR: 39,576 (95% CI: 8,751-178,975), $p= 0,000$) terhadap kejadian syok.(Prijanto, Wayan, et al., 2023)

Pada anak, sistem imunitas masih berkembang dan belum sempurna orang dewasa hingga masa pubertas dimana hormon sex diperkirakan bertanggung jawab terhadap pematangan penuh dari sistem kekebalan anak. Pada bayi terdapat penurunan produksi IFN oleh limfosit serta penurunan respon makrofag untuk aktivasi IFN. Selain itu, ada pula penurunan produksi Th1 sitokin oleh fagosit mononuklear. Sehingga kemampuan tubuh untuk merespon adanya virus dengan terjadinya demam belum optimal. Hal ini dapat menjadi faktor yang menyebabkan lama demam pada anak relatif lebih singkat dibandingkan dewasa dimana semakin muda usia, lama demam cenderung lebih singkat.(Rindang et al., n.d.)

Keempat serotipe Dengue dapat menyebabkan berbagai presentasi klinis yang beragam, mulai dari tanpa gejala hingga bentuk yang parah. Bayi dan anak prasekolah seringkali menunjukkan penyakit demam yang tidak dapat dibedakan. Dalam studi ini, meskipun pendarahan lebih sering terjadi pada kasus-kasus yang berat, kedua kelompok menunjukkan trombositopenia. Ketidakadaan hubungan antara trombositopenia dan pendarahan juga ditemukan dalam sampel anak-anak yang dirawat di rumah sakit dari Sri Lanka. Jumlah leukosit lebih tinggi pada kasus demam dengue berat, tetapi hubungan ini tidak konsisten dalam studi lainnya.(Pone et al., 2016)

Pada penelitian ini didapatkan 88 total sampel yang termasuk pada kriteria diagnosis infeksi dengue berdasarkan diagnosis pada uji serologi NS1, IgG, IgM anti dengue terdapat 44 sampel diantaranya 28 sampel positif IgG, 15 sampel positif IgM, 1 sampel positif NS1 dan 10 sampel negatif. Terdapat 34 sampel yang tidak memiliki uji serologi dan di diagnosis oleh dokter yang terekap pada data Rekam Medis. Kemudian pada penelitian Infeksi. Naess A, Mo R, Nilssen SS, Eide GE, Sjursen H. mengenai Infeksi pada pasien yang dirawat di rumah sakit karena demam terkait dengan durasi dan prediktor lain saat masuk. menemukan bahwa NLR lebih tinggi pada pasien dengan demam diakibatkan oleh infeksi bakteri dibandingkan dengan infeksi virus.(Kurnia, 2022)

Tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara rasio neutrofil dan limfosit pada infeksi virus. Hal ini dapat dipengaruhi oleh faktor lama demam. Pada infeksi

dengue ditemukan hitung sel darah putih yang normal atau diperoleh neutrofil yang mendominasi pada awal demam. Pada pemeriksaan imunologi IgG/IgM dengue merupakan salah satu parameter penting dalam diagnosis dengue. Antibodi yang terbentuk pada dengue adalah antibodi netralisasi, anti hemaglutin, dan anti komplemen untuk mengelompokkan infeksi DBD primer dan sekunder. Pemeriksaan IgG/IgM berguna untuk sarana membantu penegakan dari diagnosis DBD sebagai upaya pencegahan perjalanan penyakit DBD ke arah DSS antibodi. (Kurnia, 2022)

IgM menunjukkan hasil yang positif setelah sekitar 4-5 hari dari munculnya gejala demam. Hal tersebut menunjukkan bahwa termasuk ke dalam infeksi primer. Antibodi IgG menunjukkan hasil positif pada infeksi sekunder yang juga bisa disertai dengan antibodi IgM yang kemungkinan dapat menunjukkan hasil yang positif atau negatif (Mahasurya et al, 2017).

Infeksi primer sering bersifat subklinis sehingga jumlah kasus rawat inap dirumah sakit cenderung kurang dibandingkan dengan infeksi sekunder yang gejala penyakitnya lebih berat dan dapat mengarah ke DSS. IgM anti dengue merupakan antibodi primer yang berperan pada seseorang yang terjangkit virus dengue untuk pertama kalinya (Mahasurya et al, 2017). (Naess et al., 2017)

Hubungan Neutrofil Limfosit Rasio (NLR) dengan Trombosit Pada Pasien Demam Berdarah Dengue Pada Anak

Pada infeksi dengue, jumlah trombosit dapat menurun dengan cepat dari nilai 150.000-50.000 sel/ μ L. Pada infeksi sekunder, antibodi heterolog yang telah ada sebelumnya dapat berikatan dengan virus lain, kemudian membentuk kompleks antigen antibodi yang kemudian berikatan dengan Fc receptor dari membran sel leukosit terutama makrofag sehingga makrofag tidak dapat menetralkan antigen heterolog tersebut. Virus dengue tersebut kemudian mengaktifkan makrofag menyebabkan makrofag memfagositosis kompleks virus-antibody non netralisasi sehingga virus dapat bereplikasi di makrofag. Makrofag yang terinfeksi ini menyebabkan aktivasi sel T helper dan T sitotoksik sehingga berbagai mediator inflamasi seperti TNF- α , PAF, IL-1 dan IL-6 serta histamin disekresikan ke dalam sirkulasi. Akibatnya, terjadinya disfungsi sel endotel dan terjadi kebocoran plasma. Virus dengue juga mempengaruhi produksi dan ekspresi protein permukaan sel endotel seperti ekspresi ICAM-1 dan beta integrin, serta aktivitas transkripsi. Di sisi lain, komplemen C3a dan C5a juga meningkat melalui aktivasi oleh kompleks virus-antibody yang juga mengakibatkan terjadinya kebocoran plasma. (Nopianto H., 2012)

Trombositopenia memiliki peran yang penting dalam patogenesis infeksi dengue. Jumlah trombosit pada pasien infeksi dengue mengalami penurunan pada hari ke tiga sampai hari ke tujuh dan mencapai normal kembali pada hari ke delapan atau sembilan. Trombositopenia pada infeksi dengue terjadi melalui mekanisme supresi sumsum tulang, destruksi trombosit dan pemendekan masa hidup trombosit. Jumlah trombosit ini secara tidak langsung menggambarkan derajat keparahan klinis yang terjadi pada pasien DBD. Jumlah trombosit adalah salah satu faktor prediktor terjadinya syok pada pasien DBD maupun prediktor lama rawat inap pasien DBD. Pada pasien DBD, semakin rendah jumlah trombosit maka semakin parah pula derajat klinisnya atau derajat keparahannya akan semakin berat. (Sunaryo., 2013)

Pada saat demam, mulai terjadi pengurangan jumlah leukosit dan netrofil disertai limfositosis relatif. Leukopenia mencapai puncaknya sesaat sebelum demam turun dan normal kembali pada 2-3 hari setelah *defervescence* (demam turun). Penurunan trombosit umumnya mengikuti turunnya leukosit dan mencapai puncaknya bersamaan dengan turunnya demam. (Sugianto et al., 2013).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan didapatkan kadar neutrofil rendah dan kadar limfosit rendah yaitu pada pasien Demam Berdarah Dengue Anak di RS Ibnu Sina Kota Makassar. Didapatkan kadar Neutrofil Limfosit Rasio (NLR) normal pada pasien Demam Berdarah Dengue pada anak di instalasi rawat inap RS Ibnu Sina Kota Makassar. Didapatkan derajat keparahan pada pasien Demam Berdarah Dengue pada anak di instalasi rawat inap RS Ibnu Sina Kota Makassar berada pada fase DBD Derajat 1. Tidak adanya hubungan Neutrofil Limfosit Rasio (NLR) dengan derajat keparahan pada pasien Demam Berdarah Dengue pada anak. Tidak adanya hubungan Neutrofil Limfosit Rasio (NLR) dengan Trombosit pada pasien Demam Berdarah Dengue pada anak.

DAFTAR PUSTAKA

3932-1-5714-1-10-20121128. (n.d.).

- Adam, A. S., Pasaribu, S., Wijaya, H., & Pasaribu, A. P. (2018). Clinical profile and warning sign finding in children with severe dengue and non-severe dengue. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 125(1). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/125/1/012038>
- Aditia, F., Meliala, S., Silaen, J. C., & Simanjuntak, N. H. (2021). *Perbandingan antara Rasio Neutrofil Limfosit dan Trombosit pada Kebocoran Plasma Demam Berdarah Dengue Anak*. 7(1), 10–12.
- Akbar, H., & Maulana Syaputra, E. (2019). Faktor Risiko Kejadian Demam Berdarah Dengue (DBD) di Kabupaten Indramayu. *MPPKI (Media Publikasi Promosi Kesehatan Indonesia): The Indonesian Journal of Health Promotion*, 2(3), 159–164. <https://doi.org/10.31934/mppki.v2i3.626>
- Akhil Koundinya, M., Dasari, D., Kumar, S. A., Manjula, B., Vinaya 5 1 Post, D., & Resident, S. (n.d.). *Neutrophil To Lymphocyte Ratio As Prognostic And Predictor Factor For Severity Of Dengue Fever-A Retrospective Observational Study In A Tertiary Care Centre*. <http://iaimjournal.com/>
- Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan. (2020). Profil Dinas Kesehatan Kota Makassar Tahun 2020. *Das Europäische Gleichgewicht Der Zukunft*, 11–16. https://doi.org/10.1007/978-3-642-94500-7_1
- Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan. (2021). *Profil Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan 2021*.
- Djalilah, G. N., Diwangkara, A. P., Ambar, N. S., & Hartati, E. (n.d.). *PROCEEDING SERIES HUBUNGAN NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR) TERHADAP INFEKSI DENGUE ANAK DI INSTALASI RAWAT INAP ANAK RSUD RA BASOENI KABUPATEN MOJOKERTO*.
- Ekawati, D., Rachma Wijayanti, D., & Ritonga, A. F. (n.d.). *HUBUNGAN NLR DENGAN KADAR HS-CRP PADA KASUS DEMAM DENGUE PERIODE TAHUN 2019-2021 DI PRODIA DEPOK*.
- Irmayanti, Nurulita A, S. N. (2017). Neutrophil/Lymphocyte Count Ratio On Dengue Hemorrhagic Fever. *Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory*, 23(3), 234–239.
- Java Islami Yuntoharjo, P., & Arkhaesi, N. (2018). PERBANDINGAN ANTARA NILAI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (NLCR) PADA ANAK DENGAN DEMAM DENGUE DAN DEMAM BERDARAH DENGUE. *Hardian JKD*, 7(2), 801–812.
- Java, P., Yuntoharjo, I., & Arkhaesi, N. (2018). Perbandingan Antara Nilai Rasio Neutrofil Limfosit (Nlcr) Pada Anak Dengan Demam Dengue Dan Demam Berdarah Dengue. *Diponegoro Medical Journal (Jurnal Kedokteran Diponegoro)*, 7(2), 801–812.
- Khandelwal, R., & Professor, A. (2017). *Issue 10 Pediatric Review: International Journal of Pediatric Research Available online at: www.pediatricreview. www.pediatricreview.in*
- Kurnia, N. (2022). Pemeriksaan Serologis IgG-IgM pada Pasien Demam Berdarah Dengue di RSUD Dr. Chasan Basoeri Ternate Periode Oktober - Desember 2021. *JUMANTIK (Jurnal Ilmiah Penelitian Kesehatan)*, 7(2), 117. <https://doi.org/10.30829/jumantik.v7i2.11294>

Limfopenia yang Disebabkan oleh Infeksi Virus dan Mekanisme di Luarnya - PMC. (n.d.).

Maesarah, M., Wardhani, P., & Puspitasari, D. (2023). Profil Pemeriksaan Darah Lengkap pada Pasien Anak Infeksi Virus Dengue di Instalasi Rawat Inap Smf Anak Rsud Dr. Soetomo Surabaya. *Malahayati Nursing Journal*, 5(1), 113–122. <https://doi.org/10.33024/mnj.v5i1.7679>

Masihor, J. J. G., Mantik, M. F. J., Memah, M., Mongan, A. E., Patologi, B., Fakultas, K., Universitas, K., & Manado, S. R. (n.d.). *HUBUNGAN JUMLAH TROMBOSIT DAN JUMLAH LEUKOSIT PADA PASIEN ANAK DEMAM BERDARAH DENGUE.*

Menkes RI. (2020). *PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA INFEKSI DENGUE PADA DEWASA.* 1–9.

Mishra, S., Ramanathan, R., & Agarwalla, S. K. (2016). Clinical Profile of Dengue Fever in Children: A Study from Southern Odisha, India. *Scientifica*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6391594>

Naess, A., Nilssen, S. S., Mo, R., Eide, G. E., & Sjursen, H. (2017). Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection*, 45(3), 299–307. <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0972-1>

Neutropenia - StatPearls - Rak Buku NCBI. (n.d.).

Nisa, K. (2019). Karakteristik Infeksi Dengue Dengan Kebocoran Plasma di RSUD Dr . H . Abdul Moeloek tahun 2018-2019. *Medula*, 9(3), 520–525.

Novitasari, Permatasari, D. Y., & Ramaningrum, A. (2015). Analisis Faktor yang Mempengaruhi Derajat Infeksi Dengue Pada Anak. *Jurnal Kedokteran Muhammadiyah*, 4(2013), 1–7.

Nusa, K. C., Mantik, M. F. J., & Rampengan, N. (2015). Hubungan Ratio Neurtofil Dan Limfosit Pada Penderita Penyakit Infeksi Virus Dengue. *E-CliniC*, 3(1). <https://doi.org/10.35790/ecl.3.1.2015.6764>

Podung, G. C. D., Tatura, S. N. N., & Mantik, M. F. J. (2021). Faktor Risiko Terjadinya Sindroma Syok Dengue pada Demam Berdarah Dengue. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 13(2), 161. <https://doi.org/10.35790/jbm.13.2.2021.31816>

Pone, S. M., Hökerberg, Y. H. M., de Oliveira, R. de V. C., Daumas, R. P., Pone, T. M., Pone, M. V. da S., & Brasil, P. (2016). Sinais clínicos e laboratoriais para o dengue com evolução grave em crianças hospitalizadas. *Jornal de Pediatria*, 92(5), 464–471. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.12.005>

Prijanto, S. A., Suryawan, I. W. B., & Suarca, I. K. (2023). Rasio Neutrofil-Limfosit sebagai Prediktor Kejadian Syok pada Demam Berdarah Dengue pada Anak di Rumah Sakit Umum Daerah Wangaya, Denpasar. *Sari Pediatri*, 24(5), 307. <https://doi.org/10.14238/sp24.5.2023.307-13>

Prijanto, S. A., Wayan, I., Suryawan, B., Kadek, I., Departemen, S., Kesehatan, I., Rumah, A., Umum, S., Wangaya, D., & Suarca, K. (2023). Rasio Neutrofil-Limfosit sebagai Prediktor Kejadian Syok pada Demam Berdarah Dengue pada Anak di Rumah Sakit Umum Daerah Wangaya, Denpasar Neutrophile Lymphocyte Ratio as a Predictor of Shock in Dengue Hemorrhagic Fever in Children at Wangaya Hospital, Denpasar. In *Sari Pediatri* (Vol. 24, Issue 5).

- Rahmayanti, S., & Fitriangga, A. (2022). ARTIKEL PENELITIAN Hubungan Infeksi Dengue Dengan Rasio Trombosit dan Limfosit. *45*(1), 1–10.
- Rena, N. M. R. A., Utama, S., & Parwati, T. (2009). Kelainan Hematologi pada Demam Berdarah Dengue. *Journal Penyakit Dalam*, *10*(3), 218–225.
- Rindang, D., Annisa, G., Hapsari, M., & Farhanah, N. (n.d.). MEDIA MEDIKA MUDA PERBEDAAN PROFIL KLINIS PENYAKIT DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD) PADA ANAK DAN DEWASA. In *Nur Farhanah MMM* (Vol. 4, Issue 4).
- Tanjung, A. H., Nurnaningsih, N., & Laksono, I. S. (2016). Jumlah Leukosit, Neutrofil, Limfosit, dan Monosit sebagai Prediktor Infeksi dengue pada Anak dengan Gizi Baik di Fasilitas Kesehatan dengan Sumber Daya Terbatas. *Sari Pediatri*, *17*(3), 175. <https://doi.org/10.14238/sp17.3.2015.175-9>
- Yolanda, N., & Alfian, H. (2018). Initial clinical and laboratory profiles to predict pediatric dengue infection severity. *Paediatrica Indonesiana*, *57*(6), 303. <https://doi.org/10.14238/pi57.6.2017.303-9>
- Yuditya, D. C., & Sudirgo, I. (2020). 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. *STRADA Jurnal Ilmiah Kesehatan*, *9*(1), 20–25. <https://doi.org/10.30994/sjik.v9i1.265>
- Nopianto H. Faktor - Faktor yang Berpengaruh Terhadap Lama Rawat Inap Pada Pasien Demam Berdarah Dengue di RSUP DR Kariadi Semarang. 2012
- Sunaryo. Hubungan Antara Trombositopenia Dengan Lamanya Hari Perawatan Pada Penderita Demam Berdarah Dengue (DBD) Di Rumah Sakit Umum Daerah Embung Fatimah Kota Batam Tahun 2013
- D. Sugianto, Samsi TK, Wulur H, A Sefanya, Dirgagunarsa, Jennings GB. Changes in Thrombocyte Count in Dengue Hemorrhagic Fever. 17 Januari 2013.