



**UNTAD**

**HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT DENGAN  
DERAJAT KEPARAHAAN PADA PASIEN INFEKSI  
DEMAM BERDARAH DENGUE DI RSUD  
UNDATA, KOTA PALU TAHUN 2024**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan  
dalam menyelesaikan Program Sarjana Sastra Satu (S-1)  
Program Studi Kedokteran  
Universitas Tadulako

**GRECIANA MARGARETHE BR. SINAGA**  
**N10122086**

**PROGRAM STUDI S-1 KEDOKTERAN**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS TADULAKO**  
**2025**

## **PERSETUJUAN PEMBIMBING**

### **PERSETUJUAN PEMBIMBING**

Judul : Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit dengan Derajat Keparahan pada Pasien Infeksi Demam Berdarah Dengue di RSUD Undata, Kota Palu Tahun 2024.

Nama : Greciana Margarethe Br. Sinaga

Stambuk : N10122086

Telah diperiksa dan disetujui untuk diujikan.

Palu, 5 Desember 2025

Pembimbing

  
Dr. Devi Oktafiani, S.Si., M.Ked.Trop  
NIP. 199210112022032011

Mengetahui,  
Dekan Fakultas Kedokteran



# PENGESAHAN DEWAN PENGUJI

## PENGESAHAN DEWAN PENGUJI

Judul : Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit dengan Derajat Keparahan pada Pasien Infeksi Demam Berdarah Dengue di Rsud Undata, Kota Palu Tahun 2024

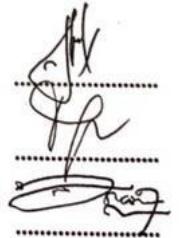
Nama : Greciana Margarethe Br. Sinaga

Stambuk : N10122086

Disetujui Tanggal : 5 Desember 2025

### DEWAN PENGUJI

Ketua : Dr. Devi Oktafiani, S.Si., M.Ked.Trop

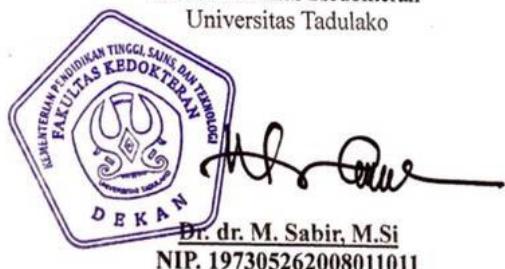


Penguji I : Dr. dr. Haerani Harun, M.Kes, Sp.PK

Penguji II : Dr. dr. Rahma, M.Kes., Sp. A

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Tadulako



## **PERNYATAAN**

### **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam tugas akhir ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Palu, 24 November 2025  
Penulis,



Greciana Margarethe Br. Sinaga

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat **Tuhan Yesus Kristus** atas kasih, penyertaan, dan berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "**Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit dengan Derajat Keparahan pada Pasien Infeksi Demam Berdarah Dengue di RSUD Undata, Kota Palu Tahun 2024.**" Penyusunan dan penulisan naskah skripsi ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan dan memperoleh gelar Sarjana Srata Satu (S-1) pada Program Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako.

Dalam proses penyusunan skripsi ini, penulis banyak menerima dukungan, bimbingan, dan bantuan dari berbagai pihak. Dengan ketulusan hati, penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada kedua orang tua tersayang, ayahanda **Rekman Sinaga, S.H.,M.H** dan ibunda **Gustriani Dermawan L.Tobing, A.Md.Keb** yang selalu memberikan doa, nasehat, serta dorongan sehingga penulis dapat terus termotivasi dalam menempuh pendidikan.

Ucapan terima kasih dan rasa hormat juga disampaikan kepada ibu **Dr. Devi Oktafiani, S.Si., M.Ked.Trop.**, selaku pembimbing, **Dr. dr. Haerani Harun, M.Kes, Sp.PK** selaku Penguji I dan **Dr. dr. Rahma, M.Kes, Sp.A.** selaku Penguji II yang telah meluangkan waktu dan tenaganya, dengan penuh kesabaran dan ketulusan dalam memberikan arahan, motivasi dan masukkan yang sangat berarti dalam menyelesaikan skripsi ini.

Pada penulisan skripsi ini, penulis mendapat bantuan dari berbagai pihak, untuk itu dengan segala hormat ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Amar, S.T., M.T., IPU., Asean Eng.,** selaku Rektor Universitas Tadulako.
2. **Dr. dr. Sabir, M.Si.,** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako.
3. **Dr. dr. Rahma, M.Kes, Sp.A.,** Wakil Dekan Bidang Akademik Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako.
4. **Dr. dr. Rosa Dwi Wahyuni, M.Kes., Sp.PK.,** Wakil Dekan Bidang Umum dan Keuangan Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako.

5. **Dr. dr. Ressy Dwiyanti, M.Kes., Sp.FM** Wakil Dekan Bidang Kemahasiswaan dan Alumni Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako.
6. **Dr. dr. Haerani Harun, M.Kes., Sp.PK**, Koordinator Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako.
7. **Dr. dr. Miranti, M.Kes., FISPH., FISCM**, selaku Dosen Pembimbing Akademik.
8. Bapak/Ibu Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako yang telah mendidik, membimbing dan tidak pernah lelah berbagi ilmu serta pengalaman kepada penulis.
9. Segenap pegawai staf akademik, tata usaha, tutorial, laboran dan *cleaning service* Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako yang banyak membantu semasa perkuliahan penulis.
10. Direktur beserta staf RSUD Undata, Kota Palu, serta pihak rekam medik dan pegawai gudang rekam medik yang telah memberikan izin dan kemudahan dalam proses pengambilan data penelitian.
11. Saudara terkasih penulis **Grecella Marliyani Sinaga, Grecaldo Marcelino Sinaga** dan **Grecarlo Marveles Sinaga** yang turut serta dalam membantu dan memotivasi selama proses menyelesaikan pendidikan.
12. Saudara-Saudari saya di angkatan 2022 (**A22ECTORES**), terima kasih atas kebersamaan, doa, semangat serta motivasi yang dilalui bersama.
13. Sahabat-sahabat terkasih “**Durama7er**” **Alfin, Rizka, Azizah, Samuel, Agnes, Rezky, Chavara, Yona, Annur, Rahmad, Lania, Michael** yang selalu memberikan motivasi, membantu sepanjang perkuliahan serta canda dan tawa yang dilalui bersama dan menjadi tempat untuk bercerita.
14. Sahabat-sahabat terkasih **Trianita Naftali Paelongan, dan Agnes Maria Limpo** yang selalu setia menemani penulis baik suka maupun duka dan senantiasa memberikan motivasi kepada penulis.
15. Kepada **anggota pengisi ruangan RM Undata, Lania Putri, Trianita Naftali, Putri Maharani, Michael Yesaya** atas kebersamaan, dukungan dalam menunjang penelitian penulis.

16. Kepada saudara **Huntap Sehat, Ni Luh Chindi, Virgino Glen, Putri Maharani**, terima kasih telah sama-sama tinggal di Kota Palu selama proses pendidikan dan tetap terus sampai selesai. Semoga selalu dimudahkan dalam melalui proses pendidikan selanjutnya.
17. Teman-teman seperbimbingan “**Anak-anak ibu Devi**” **Tri Astutik, Marshella, Chindi, Gelfin** yang senantiasa menemani awal penyusunan skripsi.
18. Saudara-Saudariku anggota **PMK Faith FK UNTAD, AMSA FK UNTAD dan BEM FK UNTAD** atas kebersamaan, dukungan dan pengalaman berharga dalam menunjang akademik penulis.
19. Kakak-kakak mahasiswa Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako Angkatan 2008 (**Olfactorius**), 2009 (**Oste09en**), 2010 (**Card10**), 2011 (**Achi11es**), 2012 (**Arth12on**), 2013 (**P13xus**), 2015 (**V15cera**), 2016 (**D16italis**), 2017 (**Ep17helium**), 2018 (**F18ra**), 2019 (**L19amen**), 2020 (**P20cessus**), 2021 (**Dend21t**), adik-adik angkatan 2023 (**Imp23ssio**), 2024 (**Verteb24**), dan 2025.
20. Semua pihak yang turut serta membantu penulis dalam proses penyelesaian skripsi yang tidak bisa penulis sebutkan satu-persatu namanya, penulis mengucapkan banyak terima kasih untuk bantuan yang telah diberikan.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan dan keterbatasan dalam penulisan naskah ini. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan guna perbaikan dan kesempurnaan skripsi ini di masa mendatang. Kiranya karya ilmiah ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang kesehatan dan kedokteran.

Palu, 5 Desember 2025

Greciana Margarethe Br. Sinaga

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL.....</b>	<b>i</b>
<b>PERSETUJUAN PEMBIMBING .....</b>	<b>.ii</b>
<b>PENGESAHAN DEWANPENGUJI.....</b>	<b>.iii</b>
<b>PERNYATAAN.....</b>	<b>.ii</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>.iv</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>.vii</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>.ix</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>.x</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>.xi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian .....	4
E. Keaslian Penelitian .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>9</b>
A. Telaah Pustaka .....	9
1. Demam Berdarah Dengue (DBD) .....	9
2. Ratio Neutrofil Limfosit (RNL) .....	24
3. Hubungan Ratio Neutrofil Limfosit dengan Demam Berdarah Dengue.....	28
B. Kerangka Teori .....	29
C. Kerangka Konsep.....	30
D. Landasan Teori .....	30
E. Hipotesis.....	32
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>33</b>
A. Desain Penelitian.....	33
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	33
C. Populasi dan Sampel Penelitian .....	33
D. Variabel Penelitian .....	34
E. Metode Pengumpulan Data.....	35

F. Instrumen Penelitian .....	36
G. Alur Penelitian .....	36
H. Pengelolaan dan Analisis Data.....	36
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>38</b>
A. Gambaran Umum Lokasi Penelitian .....	38
B. Analisis Data.....	39
1. Analisis Univariat .....	39
2. Analisis Bivariat .....	41
C. Pembahasan .....	43
1. Analisis Univariat .....	43
2. Analisis Bivariat .....	47
<b>BAB V PENUTUP .....</b>	<b>51</b>
A. Kesimpulan .....	51
B. Keterbatasan Penelitian.....	51
C. Saran .....	51
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>53</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>60</b>

## **DAFTAR TABEL**

1.1 Keaslian Penelitian .....	5
2.1 Klasifikasi infeksi dengue.....	10
2.2 Derajat Keparahan DBD .....	10
3.1 Definisi Operasional .....	35
4.1 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Usia .....	39
4.2 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Jenis Kelamin.....	40
4.3 Distribusi Rasio Neutrofil-Limfosit .....	40
4.5 Analisis Bivariat .....	41

## **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 2.1 Infeksi DENV homolog dan heterolog primer dan sekunder .....	14
Gambar 2.2 Alur Tata laksana Infeksi Dengue.....	20
Gambar 2.3 Kerangka teori .....	29
Gambar 2.4 Kerangka konsep .....	30
Gambar 3.1 Alur Penelitian .....	36
Gambar 4.1 RSUD Undata Palu.....	38

## DAFTAR SINGKATAN

3M	: Menguras, menutup, mendaur ulang
ADE	: <i>Antibody-Dependent Enhancement</i>
C3a	: <i>Complement fragment 3 anaphylatoxin</i>
C5a	: <i>Complement fragment 5 anaphylatoxin</i>
CCL	: <i>C-C Motif Chemokine Ligand</i>
CCL2	: <i>C-C Motif Chemokine Ligand 2</i>
CCL20	: <i>C-C Motif Chemokine Ligand 20</i>
CCL5	: <i>C-C Motif Chemokine Ligand 5</i>
CFR	: <i>Case Fatality Rate</i>
CXCL1	: <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand 1</i>
DBD	: Demam Berdarah Dengue
DENV	: Dengue Virus
DF	: <i>Dengue Fever</i>
DSS	: <i>Dengue Shock Syndrome</i>
EIP	: <i>Extended Incubation Period</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
Fc $\gamma$	: Fragment, crystallizable $\gamma$ (gamma)
HI	: Hemagglutinasi Inhibisi
HMGB-1	: <i>High Mobility Group Box 1</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
IFN- $\gamma$	: Interferon-gamma

Ig G : Immunoglobulin G

Ig M : Immunoglobulin M

IL : Interleukin

IR : *Incidence Rate*

kg : Kilogram

MAC-ELISA : *IgM Antibody Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

ml : Mililiter

mm<sup>3</sup> : Milimeter kubik

NaCl : *Natrium Clorida*

NET : *Neutrophil Extracellular Traps*

NK : *Natural Killer*

NLCR : *Neutrophil to lymphocyte count ratio*

NS1 : Non Struktural 1

NSAID : *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug*

RNA : *Ribonucleic Acid*

RNL : Rasio Neutrofil-Limfosit

ROS : *Reactive oxygen species*

RSUD : Rumah Sakit Umum Daerah

RT-PCR : *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*

SIRS : *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

TH : Sel T *Helper*

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

WBC : *White Blood Cell*

WHO : *World Health Organization*

$\mu$ L : mikroliter

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Demam Berdarah Dengue (DBD) suatu penyakit infeksi tropis yang kini menyebar luas secara global dan menjadi tantangan kesehatan masyarakat di wilayah tropis dan subtropis di dunia. Penyakit pada manusia ini disebabkan oleh infeksi virus dengue berasal dari genus *Flavivirus*, famili *Flaviviridae* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Secara global, insiden DBD terus meningkat. Menurut WHO, pada tahun 2023 di 80 negara tercatat lebih dari lima juta kasus dan lebih dari lima ribu kematian akibat DBD. Buletin Epidemiologi WHO untuk kawasan Asia Tenggara melaporkan bahwa sekitar 70% kasus yang dilaporkan secara global berasal dari Asia. Indonesia menempati peringkat kedua dengan jumlah kasus dengue terbanyak di antara 30 negara endemis yang dilaporkan (Mission, 2023; Tayal *et al.*, 2023; WHO, 2024).

Data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan bahwa jumlah kasus DBD berfluktuasi tajam setiap tahun, dengan morbiditas dan mortalitas yang tetap bermakna. Pada tahun 2024 tercatat 15.977 kasus dengan 124 kematian, pada 2023 terdapat 114.720 kasus dengan total 894 kematian. Angka-angka ini menurun dibandingkan tahun 2022, yang mencatat 143.266 kasus dan 1.237 kematian. Kasus DBD di Provinsi Sulawesi Tengah juga berfluktuasi dari tahun ke tahun, sementara wilayah terdampak kian meluas, dari 13 kabupaten/kota pelapor di Sulawesi Tengah, pada 2020 terdapat 1.190 kasus (IR: 40,31 per 100.000 penduduk) dengan 12 kematian; 2021 tercatat 670 kasus (IR = 22,70/100.000 penduduk) dengan 5 kematian (CFR = 0,75%); 2022 terdapat 2.097 kasus (IR = 66,37/100.000 penduduk) dengan 15 kematian (CFR = 0,72%); dan pada 2023 sebanyak 1.804 kasus (IR: 58,40/100.000 penduduk) dengan 9 kematian (CFR = 0,50%) (BPS, 2024; Dinkes Sulawesi Tengah, 2023; Kemenkes, 2023; WHO, 2024).

Infeksi Dengue dapat menyebabkan terjadinya kebocoran plasma, akibat teraktivasinya sel endotel kapiler. Akibat kebocoran plasma tersebut menyebabkan tubuh kehilangan cairan intavaskuler, syok bahkan kematian jika tidak ditangani medis secara cepat dan tepat. Berdasarkan Pedoman Nasional Penatalaksanaan Klinis Demam Berdarah Dengue menetapkan bahwa komponen-komponen tertentu dalam tes darah lengkap, seperti leukosit, trombosit, dan hematokrit, memiliki peranan penting dalam menentukan status klinis demam berdarah. Kadar trombosit dan hematokrit umumnya dipakai sebagai indikator infeksi dengue, sementara jumlah leukosit kurang sering digunakan. Neutrofil dan limfosit bersama-sama membentuk 80% dari total leukosit dan berkontribusi aktif terhadap respon peradangan dan infeksi dalam tubuh, dan proporsi kedua jenis sel ini dapat memberikan gambaran mengenai kemampuan imun tubuh (Agrawal *et al.*, 2023;Kularatne & Dalugama, 2022; Prajapati, 2024).

Neutrofil memainkan peran penting dalam respon imun bawaan (*innate*), sedangkan limfosit penting dalam respon imun adaptif. Kombinasi perubahan yang terjadi pada kedua sistem imun ini jalur merupakan indikator yang sangat baik untuk menilai respons imun kompleks sistemik. Teori ini adalah dasar pentingnya pemeriksaan RNL. Rasio neutrofil-limfosit (RNL) adalah rasio dari jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit yang didapatkan dari pemeriksaan darah tepi, RNL dianggap sebagai penanda penting peradangan yang signifikan dan dapat diaplikasian dalam konteks demam berdarah; Meskipun demikian, penelitian terbatas mengenai penerapannya dalam kasus pada demam berdarah masih terbatas. (Agrawal *et al.*, 2023;Buonacera *et al.*, 2022;Ishaque *et al.*, 2022).

Rasio neutrofil-limfosit (RNL) berkaitan dengan parameter prognostik dan klinik patologi. Studi oleh (Prajapati, 2024) menemukan hubungan berarti antara RNL terhadap tingkat keparahan pasien DBD, dimana nilai  $RNL \leq 2$  menunjukkan jumlah trombosit yang rendah dan derajat keparahan infeksi DBD yang lebih tinggi. Terjadinya perubahan dari dinamika sel darah putih dimana infeksi virus umumnya ditandai dengan terjadinya leukopenia, yaitu suatu

kondisi terjadinya penurunan jumlah sel darah putih, penurunan limfosit dan peningkatan neutrofil akibat dari terbentuknya respons imun terhadap infeksi dengue, dapat menggambarkan derajat keparahan penyakit (Maulida *et al.*, 2023;Prajapati, 2024).

Penelitian lainnya oleh (Prijanto *et al.*, 2023) pada pasien DBD yang dirawat di RSUD Wangaya menunjukkan RNL dengan derajat keparahan DBD memiliki hubungan korelasi terbalik, dimana jumlah RNL semakin rendah maka derajat infeksi DBD semakin berat karena RNL menunjukkan permeabilitas dari plasma. Sementara itu, (Wazib *et al.*, 2025) dalam hasil penelitiannya menyatakan bahwa nilai  $RNL \geq 2$  di hari ketiga infeksi memiliki nilai prognosis terhadap risiko terjadinya *Dengue Shock Syndrome* (DSS), yang merupakan komplikasi serius dari DBD. Berdasarkan data dan bukti ilmiah yang ada, maka dapat disimpulkan bahwa RNL memiliki potensi sebagai indikator yang berguna untuk memperkirakan tingkat keparahan pasien DBD. Hal ini penting dalam upaya deteksi dini, mempercepat mendapatkan penanganan, serta dapat menurunkan angka komplikasi dan kematian akibat DBD (Prijanto *et al.*, 2023;Wazib *et al.*, 2025).

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai “Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit dengan Derajat Keparahan pada Pasien Infeksi Demam Berdarah Dengue di RSUD Undata Kota Palu Tahun 2024” dengan 114 jumlah pasien rawat inap untuk mengevaluasi potensi RNL sebagai salah satu parameter penunjang penentuan derajat keparahan infeksi DBD.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut, rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimanakah hubungan rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahan pada pasien infeksi DBD di RSUD Undata Kota Palu?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **a. Tujuan Umum**

Untuk menganalisis hubungan rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahan pada pasien infeksi DBD di RSUD Undata Palu.

**b. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui gambaran keparahan berdasarkan pemeriksaan jumlah neutrofil pada pasien DBD di RSUD Undata Palu
2. Mengetahui gambaran keparahan berdasarkan pemeriksaan jumlah limfosit pada pasien DBD di RSUD Undata Palu
3. Mengetahui hubungan derajat keparahan dengan pemeriksaan rasio neutrofil-limfosit pada pasien DBD di RSUD Undata Palu

**D. Manfaat Penelitian**

**a. Bagi Masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan manfaat untuk dapat menambah pengetahuan masyarakat tentang tingkat derajat keparahan berdasarkan pemeriksaan neutrofil dan limfosit pada pasien DBD di RSUD Undata Palu.

**b. Bagi Institusi**

Menambah bahan referensi penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako dan dapat sebagai rujukan bagi penelitian selanjutnya.

**c. Bagi Peneliti**

Menambah pengalaman dan pengetahuan dalam hasil penelitian ini khususnya mengenai tingkat derajat keparahan berdasarkan pemeriksaan neutrofil dan limfosit pada pasien DBD di RSUD Undata Palu.

## E. Keaslian Penelitian

**Tabel 1.1** Keaslian Penelitian

No	Peneliti	Tahun	Judul Penelitian	Desain Penelitian	Hasil Penelitian	Perbedaan Penelitian
1.	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.	<i>Cross-sectional</i> menggunakan rekam medis pasien pediatri usia 1 sampai 18 tahun dengan DBD menurut kriteria WHO tahun 2011 (Prijanto <i>et al.</i> , 2023).	Dari 75 sampel, nilai NLR hari ke-4 sejak onset awal demam sebesar 0,835 dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya syok pada DBD.	Perbedaan terletak pada variabel terikat, jumlah sampel, dan lokasi pengambilan sampel.
2.	Hulu, E.L.S., Sembiring, B.D., <i>et al</i>	2024	Hubungan Jumlah Trombosit dan Rasio Neutrofil Limfosit Terhadap	Penelitian ini menggunakan jenis penelitian analitik observasional dengan	Memiliki hubungan yang bermakna antara jumlah trombosit dan rasio neutrofil limfosit	Perbedaan terletak pada sampel penelitian, jumlah

			Lama Rawat Inap Pasien Demam Berdarah Dengue Di Rumkit Putri Hijau Tk.II Kesdami/BB. Medan Tahun 2022-2023	desain penelitian <i>cross sectional</i> . Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah teknik <i>non-probability Sampling</i> jenis <i>Purposive Sampling</i> (Lois <i>et al.</i> , 2024).	terhadap lama rawat inap pasien DBD dengan 71 sampel.	sampel dan lokasi pengambilan sampel.
3	Garini, A., Harianja, S.H, <i>et al</i>	2024	Analisis Lama Demam dengan Jenis Leukosit pada Pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) di Kota Palembang.	Jenis penelitian yang digunakan merupakan penelitian deskriptif. Data berupa rekam medis. Teknik sampling yang dipakai adalah total sampling, didapatkan sebanyak 32 rekam medis pasien. Uji analisis data menggunakan uji T tidak	Lama waktu demam $\leq$ 7 hari tidak ada beda dengan $>$ 8 hari terhadap jumlah basophil, eosinophil, netrofil, monosit dan limfosit.	Perbedaan pada variabel bebas, jumlah sampel, lokasi pengambilan sampel.

				berpasangan (Garini, A. <i>et al</i> , 2024).		
4.	Sharma, S.K., Kularia, R., <i>et al</i>	2023	<i>The Relation between Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) and Grade of Severity in Dengue Infection</i>	Metode: penelitian <i>cross sectional</i> berbasis rumah sakit ini dilakukan di Sardar Patel Medical College and Associated Group of Hospitals, Bikaner, Rajasthan. Secara acak terdaftar total 141 pasien demam berdarah dengan NS1 positif (Sharma <i>et al.</i> , 2023).	NLR dapat digunakan sebagai penanda prognostik dalam manajemen DBD. Terdapat hubungan yang signifikan NLR dengan derajat keparahan infeksi dengue. Hal ini menunjukkan semakin rendah tingkat NLR, semakin berat derajat klinis demam berdarah.	Perbedaan pada jumlah sampel, lokasi pengambilan sampel
5.	Pribadi, M.I., Umma, H.,	2025	<i>Neutrophil-lymphocyte ratio as an indicator of</i>	Penelitian ini merupakan penelitian <i>cohort propesctive</i> . Data diperoleh	Pemeriksaan penunjang RNL telah terbukti menjadi	Perbedaan pada metode penelitian

	A., Siregar, R.		<i>recovery phase in children with dengue fever</i>	pada periode Januari hingga Juni 2024 di RSUD Dr. Moewardi Data dianalisis dengan menggunakan uji <i>Mann-Whitney</i> , uji <i>Fisher Exact</i> , dan metode <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) untuk mendapatkan nilai dari <i>Area Under Curve</i> (AUC), <i>cut point</i> , sensitivitas (Sn), dan spesifisitas (Sp).	indikator yang lebih baik untuk fase pemulihan, terutama dalam memantau peningkatan trombosit pada anak dengan infeksi dengue dibandingkan dengan pemeriksaan limfosit.	jumlah sampel, lokasi pengambilan sampel
--	--------------------	--	---	--	---	--

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Telaah Pustaka**

##### **1. Demam Berdarah Dengue (DBD)**

###### a. Definisi

Demam berdarah dengue merupakan penyakit infeksi virus dengue yang menular ke manusia melalui gigitan nyamuk betina *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, dan *Aedes polynesiensis* yang sudah terinfeksi. Penyakit ini mengancam jiwa, dengan derajat keparahan yang bervariasi dari ringan hingga berat. Virus dengue adalah virus RNA berantai tunggal dari genus *Flavivirus* dalam famili *Flaviviridae*, dan terdiri atas empat serotipe yang berbeda, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Paparan terhadap satu serotipe akan membentuk kekebalan seumur hidup terhadap serotipe tersebut saja. Namun, infeksi sekunder oleh serotipe dengue yang berbeda (heterotipik) telah dilaporkan secara kuat berkaitan dengan manifestasi berat, termasuk demam berdarah dengue (DBD) dan *dengue shock syndrome* (DSS). Kondisi komorbid seperti hipertensi, diabetes dan penyakit tidak menular lainnya juga berasosiasi dengan peningkatan keparahan DBD, dimana penyakit klinis tersebut dapat memperburuk perjalanan penyakit DBD (Khan *et al.*, 2023; King & Perng, 2022).

Terdapat dua pola infeksi virus dengue: infeksi primer dan infeksi sekunder. Infeksi primer umumnya muncul sebagai demam akut atau disebut demam dengue dan biasanya dapat teratasi dalam waktu tujuh hari melalui respon imun. Sebaliknya, infeksi sekunder cenderung infeksi yang berat sehingga berkembang menjadi DBD atau DSS. Secara khusus, infeksi sekunder oleh DENV-2 memiliki kemungkinan yang signifikan untuk menimbulkan manifestasi menjadi syok dan meningkatkan angka mortalitas pada kelompok usia remaja hingga dewasa usia 15-39 tahun (Nugraheni *et al.*, 2023).

b. Klasifikasi infeksi dengue berdasarkan tingkat keparahan

### **2.1 Tabel** Klasifikasi infeksi dengue

Kategori	Periode	Gejala
DF	2-7 hari	Ruam, demam, sakit kepala hebat, flu, mual, nyeri sendi
DBD	Setelah 3-5 hari demam	Trombositopenia dengan $<100.000/\mu\text{L}$ , muntah, peningkatan kadar hematokrit, efusi pleura, perdarahan, nyeri perut, penurunan suhu secara tiba-tiba
DSS	Setelah 3-5 hari demam	Suhu mencapai $37.5-38^\circ\text{C}$ , trombositopenia menyebabkan kebocoran plasma syok, kerusakan multi organ, syok yang semakin memburuk, hipotensi, kegagalan kardiorespirasi dan henti jantung, penumpukan cairan dengan gangguan pernapasan

Sumber : (Parveen *et al.*, 2023)

c. Derajat keparahan DBD

**Tabel 2.2** Derajat Keparahan DBD

DF/ DBD	Derajat	Tanda dan Gejala	Pemeriksaan Penunjang
DF		Demam dengan 2 gejala berikut: a. Nyeri kepala b. Nyeri retro-orbita c. Mialgia d. Artralgia e. Ruam f. Manifestasi perdarahan	Leukopenia (leukosit $\leq 5000$ sel/ $\text{mm}^3$ ). Trombositopenia (platelet $< 150.000$ sel/ $\text{mm}^3$ ). Peningkatan hematokrit (5%-10%). Tanpa bukti kehilangan plasma.

		g. Tanpa bukti kebocoran plasma	
DBD	I	Demam dan manifestasi perdarahan (tes <i>tourniquet</i> positif) dan terdapat bukti kebocoran plasma.	Trombositopenia <100.000 sel/mm <sup>3</sup> , Peningkatan hematokrit ≥20%
DBD	II	Seperti pada derajat I ditambah adanya perdarahan spontan.	Trombositopenia <100.000 sel/mm <sup>3</sup> , peningkatan hemotokrit ≥20%
DBD	III	Seperti pada derajat I atau II ditambah adanya kegagalan sirkulasi (nadi lemah, hipotensi, gelisah).	Trombositopenia <100.000 sel/mm <sup>3</sup> , peningkatan hemotokrit ≥20%
DBD	IV	Seperti derajat III ditambah tanda syok dengan tekanan darah dan nadi yang tidak terdeteksi.	Trombositopenia <100.000 sel/mm <sup>3</sup> , peningkatan hemotokrit ≥20%

Sumber: (Kemenkes, 2021)

#### d. Epidemiologi

Epidemiologi demam berdarah melibatkan tiga komponen utama: agen, inang, dan lingkungan. Interaksi ketiganya menentukan terjadinya infeksi DBD. Dalam kerangka trias epidemiologi, agennya adalah virus dengue (DENV); inangnya mencakup manusia dari berbagai kelompok usia dan jenis kelamin yang rentan; sendangkan lingkungan meliputi faktor-faktor yang memengaruhi tempat perkembangbiakan nyamuk serta dan faktor iklim. Nyamuk memperoleh DENV saat mengisap darah

dari manusia yang terinfeksi, dan virus tersebut tidak menimbulkan penyakit pada manusia (Ministério da Saúde, 2022).

Masa inkubasi ekstrinsik (*Extended Incubation Period/EIP*) yaitu periode ketika patogen berada di dalam tubuh vektor hingga menjadi infektif berlangsung sekitar 8-12 hari. Rangkaian ini dimulai ketika nyamuk menghisap darah yang mengandung DENV dari inang manusia. Setelah virus bereplikasi dan mencapai kelenjar ludah, nyamuk tersebut akan menularkan virus DENV pada gigitan berikutnya, menandai selesainya EIP dan awal fase penularan (Ministério da Saúde, 2022; Mission, 2023).

#### e. Patogenesis

Dengue virus (DENV) masuk ke peredaran darah manusia melalui gigitan nyamuk yang membawa virus dengue. Pada tahap awal, virus berada di lapisan epidermis dan dermis kulit, menginfeksi sel langerhans dan keratinosit imatur. Sel-sel terinfeksi kemudian bermigrasi ke kelenjar getah bening, di mana monosit dan makrofag menjadi sasaran berikutnya, memungkinkan DENV menyebar melalui sistem limfatik. Pasca viremia awal, berbagai sel mononuklear termasuk monosit, sel dendritik mieloid, makrofag hati, dan makrofag limpa dapat terinfeksi. Sebagian dari populasi ini mengalami apoptosis, sementara sel-sel lain yang tidak terinfeksi memicu peradangan serta respons hemostatik pada inang (Aryati, 2019).

Respons imun yang terlibat dalam patogenesis dengue mencakup:

##### 1. Respons humoral

Pembentukan antibodi berkontribusi pada netralisasi virus, sitolisis yang dimediasi komplemen, dan sitotoksitas bergantung antibodi. Namun antibodi juga dapat meningkatkan replikasi DENV dalam monosit dan makrofag melalui *Antibody-Dependent Enhancement* (ADE). *Antibody-Dependent Enhancement* (ADE) terjadi ketika antibodi mengenali dan menempel pada patogen tetapi tidak menetralkan infeksi akibatnya, tingkat infeksi dan penyebaran virus

meningkat, memicu lonjakan produksi sitokin oleh sel imun (badai sitokin) dan memperberat penyakit (Khan *et al.*, 2023; Rosmaini. & Setiawati, 2024).

Mekanisme ADE (Nasir *et al.*, 2024)

- ADE intrinsik berfungsi dalam sistem imun bawaan, menekan interferon tipe-1, interleukin-12, interferon- $\gamma$ , dan TNF, sehingga melemahkan efektivitas antivirus DENV. Hal ini menyebabkan peningkatan jumlah virus dari sel inang.
- ADE ekstrinsik peningkatan infektivitas pada sel saat antibodi tidak efektif dalam menetralkan virus

## 2. Respons imun seluler

Sel T-helper (CD4) dan sel T-sitotoksik (CD8) krusial dalam imunitas seluler terhadap DENV. Sel TH1 menghasilkan interferon gamma, IL-2, dan memicu limfolisis, sedangkan sel TH2 memproduksi interleukin seperti IL-4, IL-5, IL-6, dan IL-10 (Rosmaini. & Setiawati, 2024).

## 3. Monosit dan makrofag

Kedua jenis sel ini melakukan fagositosis terhadap virus dengan bantuan antibodi, tetapi proses tersebut sekaligus meningkatkan replikasi virus dan produksi sitokin oleh makrofag (Rosmaini. & Setiawati, 2024).

## 4. Aktivasi komplemen:

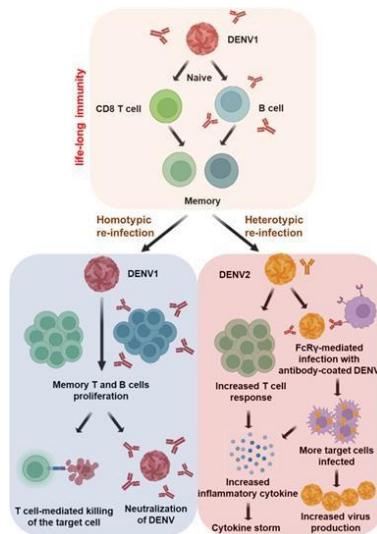
Kompleks imun memicu sistem komplemen menghasilkan C3a dan C5a, yang memperkuat respons inflamasi. Secara keseluruhan, respons imun ini secara keseluruhan turut berkontribusi pada patogenesis demam berdarah dan bentuk klinis yang berat (Rosmaini. & Setiawati, 2024).

Selama infeksi sekunder, produksi berlebihan sitokin seperti TNF- $\alpha$  dan interferon- $\gamma$  oleh sel T memori mengaktifkan monosit polimorfonuklear. Monosit yang teraktivasi kemudian melepaskan lebih banyak sitokin inflamasi yang meningkatkan permeabilitas vaskular.

Kadar CCL2, CCL5, CCL20, dan CXCL1 meningkat pada demam berdarah; mediator ini mengganggu metabolisme lipid dan memodulasi permeabilitas membran. HMGB-1 dan ICAM-1 berkorelasi dengan derajat keparahan: HMGB-1 memperbesar produksi sitokin inflamasi lain, sedangkan ICAM-1 bertindak sebagai molekul adhesi antarsel (Nasir *et al.*, 2024).

Pada demam berdarah, kebocoran plasma dipicu oleh berbagai mediator yang dilepas selama infeksi. Interleukin seperti IL-1 dan IL-6, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), histamin, bradikinin, anafilatoksin C3a dan C5a, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), produk aktivasi komplemen, trombin, dan antibodi berkontribusi pada aktivasi dan kontraksi filamen aktin pada sel endotel kapiler. Kontraksi ini merusak dinding kapiler, menyebabkan kebocoran plasma dan penumpukan cairan di rongga tubuh, karakteristik utama dari demam berdarah yang berat. Mekanisme tersebut juga menarik protein pengikat antarsel endotel (*tight junction* dan *adherens junction*) masuk ke dalam sel, memperlebar celah antarsel dan memperparah kebocoran plasma (Rosmaini. & Setiawati, 2024).

#### f. Patofisiologi



Gambar 2.1 Infeksi DENV homolog dan heterolog primer dan sekunder (Khan *et al.*, 2023)

Derajat keparahan infeksi dengue belum dipahami sepenuhnya. Salah satu penjelasan yang banyak dibahas adalah mekanisme *antibody dependent enhancement* (ADE). Setelah terpapar pertama kali oleh salah satu serotipe virus dengue, sistem kekebalan membentuk antibodi yang efektif menempel dan menetralkan infeksi berikutnya dari serotipe yang sama (infeksi sekunder homolog). Sebaliknya, bila infeksi kedua disebabkan serotipe berbeda (infeksi sekunder heterolog), gejala dapat menjadi lebih berat. Antibodi sisa dari infeksi awal dapat mengenali virus baru tetapi gagal menetralkannya. Antibodi reaktif-silang tersebut membentuk kompleks virus–antibodi yang kemudian berikatan dengan sel-sel berreseptor Fc $\gamma$  termasuk monosit, makrofag, dan sel dendritik sehingga memicu opsonisasi dan meningkatkan replikasi virus. Fenomena ini dikenal sebagai ADE (Aryati, 2019; Marvianto *et al.*, 2023).

Ketika sel-sel imun terinfeksi selanjutkan akan melepaskan sitokin dalam jumlah berlebihan yang dapat memicu badai sitokin. Selain itu, aktivasi reseptor Fc $\gamma$  pada kompleks virus–antibodi juga mendorong degranulasi sel mast, menghasilkan lebih banyak sitokin dan protease. Peningkatan kadar mediator-mediator ini berkontribusi pada bertambahnya permeabilitas pembuluh darah dan kebocoran plasma pada infeksi DENV (Aryati, 2019; Marvianto *et al.*, 2023).

Antibodi yang sudah terbentuk sebelumnya juga memengaruhi patogenesis infeksi dengue sekunder melalui mekanisme sitotoksitas seluler yang dimediasi antibodi. Dalam mekanisme ini, antibodi menempel pada sel yang terinfeksi DENV, menandainya untuk dilisis oleh sel *natural killer* (NK). Sel NK kemudian melepaskan granul sitotoksik dan sitokin tambahan, yang dapat memperparah badai sitokin. Kerusakan jaringan akibat respons imun tersebut menciptakan lingkungan proinflamasi. Secara keseluruhan, antibodi yang dihasilkan pada infeksi primer justru dapat memicu terjadinya respons imun yang lebih berat ketika terjadi infeksi ulang oleh serotipe dengue yang berbeda (Marvianto *et al.*, 2023).

### g. Manifestasi klinis

Seseorang yang terinfeksi dengue mungkin dapat tidak menunjukkan gejala (*asimptomatik*) atau menunjukkan keluhan klinis (simptomatik). Spektrum klinisnya berkisar dari demam ringan hingga perdarahan berat, syok, dan gangguan fungsi organ. Keparahan dipengaruhi oleh banyak faktor, antara lain usia, status gizi, kondisi imunitas, adanya komorbid, variasi strain virus dengue, serta apakah infeksinya merupakan kejadian primer atau sekunder. Demam dan nyeri otot (mialgia) dilaporkan sebagai keluhan paling sering pada pasien demam berdarah (Ministério da Saúde, 2022; Vijay *et al.*, 2022).

Demam berdarah bersifat progresif dan dinamis. Masa inkubasi umumnya 4–6 hari (namun dapat berkisar 3–14 hari). Setelah periode ini, demam dengan gejala umum nonspesifik muncul, seperti sakit kepala, nyeri punggung, dan malaise. Secara tipikal, perjalanan penyakit melalui tiga fase klinis: fase demam akut, fase kritis, dan fase *recovery* (pemulihan). Gambaran klinis dapat berubah seiring berjalannya waktu (Ministério da Saúde, 2022).

#### 1) Fase demam

Fase ini ditandai dengan kenaikan suhu tubuh secara mendadak, biasanya tinggi ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ) dan kadang bifasik berlangsung selama 2-7 hari. Keluhan yang menyertai meliputi sakit kepala, wajah kemerahan, muntah, mialgia, artralgia, dan ruam makula. Ruam dapat berupa *makulopapular* atau *rubelliform* lazimnya timbul pada hari ke-3 hingga ke-4 di wajah, leher, dada, dan perut. Biasanya akan memudar seiring dengan meredanya demam. Manifestasi perdarahan dapat muncul pada tahap ini bergantung pada derajat keparahan penyakit; paling sering berupa perdarahan kulit dan mukosa (termasuk gastrointestinal atau vagina), sedangkan hematemesis, melena, perdarahan menstruasi yang berat perdarahan, epistaksis, atau hematuria lebih jarang. Komorbidit seperti penyakit tukak lambung atau penggunaan steroid meningkatkan risiko perdarahan.

Pemeriksaan fisik yang mungkin terlihat antara lain edema pada wajah, kongesti konjungtiva, faring eritema, limfadenopati, dan hepatomegali. Penting menilai adanya *petechiae* (pada kulit dan *palatum*) serta memar (terutama di tempat pungsi vena) dan melakukan *tourniquet test* (Mission, 2023).

## 2) Fase kritis

Fase ini biasanya dimulai hari ke-3 atau ke-4 demam dan berlangsung sekitar 24–48 jam. Ciri utama adalah gangguan fungsi endotel (vaskulopati) dan koagulasi (koagulopati) yang memicu kebocoran plasma dan hemokonsentrasi, tercermin dari peningkatan hematokrit. Cairan dapat merembes ke rongga serosa, seperti rongga peritoneum, dan disertai perdarahan, yang pada akhirnya dapat berujung pada syok dan disfungsi organ. Pemeriksaan pencitraan seperti USG (thoraks dan abdomen) dan foto toraks bermanfaat untuk mendeteksi kebocoran plasma. Pada fase ini sering terjadi trombositopenia sedang hingga berat; nadir trombosit dapat mencapai  $\leq 20.000$  sel/mm<sup>3</sup>, kemudian meningkat cepat pada fase pemulihan (Ministério da Saúde, 2022).

Tanda peringatan (*warning sign*) biasanya muncul di akhir fase demam (hari ke-3 hingga ke-7), ditandai dengan peningkatan permeabilitas pembuluh kapiler dan kenaikan hematokrit. Tanda peringatan ini mengindikasikan perburukan klinis dan perlunya pemantauan ketat atau rujukan ke rumah sakit untuk penanganan lebih lanjut. Tanda peringatan (Kemenkes, 2023):

- a) Muntah menetap (persisten)
- b) Nyeri atau nyeri tekan abdomen
- c) Gelisah atau letargis
- d) Perdarahan mukosa
- e) Hepatomegali >2 cm
- f) Peningkatan hematokrit dan penurunan progresif jumlah trombosit  $< 100.000$  sel/ mm<sup>3</sup>

### 3) Fase pemulihan

Selama tahap ini, cairan ekstraseluler yang semula keluar akibat kebocoran kapiler kembali ke sirkulasi, sehingga hematokrit yang menurun kembali ke nilai normal, keluhan gastrointestinal mereda, diuresis pulih, dan gejala membaik. Fase pemulihan biasanya dimulai setelah 6–7 hari demam dan berlangsung 2–3 hari. Pasien dengan riwayat syok berat atau keterlibatan organ dapat memerlukan terapi khusus dan waktu pemulihan lebih lama. Bila terapi cairan tidak dikelola hati-hati, kelebihan cairan dapat menimbulkan edema paru. Ruam pemulihan kerap tampak sebagai *petechiae* yang menyatu mengelilingi area pucat berbentuk bulat di atas kulit normal. Sebagian pasien juga melaporkan rasa gatal pada kulit. (Mission, 2023).

### h. Diagnosis

Menurut kriteria WHO, diagnosis demam berdarah ditegakkan bila seluruh persyaratan berikut terpenuhi (Kemenkes, 2023) :

- 1) Diagnosis klinis
  - a) Demam tinggi muncul tiba-tiba dan berlangsung 2-7 hari.
  - b) Tanda perdarahan, yang dapat berupa salah satu dari uji *Rumple-Leede* positif, *petechiae*, ekimosis atau purpura, serta perdarahan pada mukosa, saluran pencernaan, lokasi suntikan, atau area lainnya.
  - c) Jumlah trombosit  $\leq 100.000 \text{ sel/mm}^3$ .
  - d) Sedikitnya adanya satu tanda kebocoran plasma, seperti peningkatan hematokrit atau konsentrasi darah  $\geq 20\%$  dari nilai normal, penurunan hematokrit  $\geq 20\%$  setelah pemberian terapi cairan dibandingkan dengan nilai hematokrit sebelumnya, atau temuan lain yang mengindikasikan ekstravasasi plasma seperti seperti efusi pleura, asites, atau hipoproteinemia atau hipoalbuminemia.

2) Pemeriksaan fisik

Dilakukan uji *rumple-leede* dengan cara membendung lengan atas sekitar 10 menit untuk menilai kerapuhan vaskular dan fungsi trombosit. Setelah 10 menit, dinilai muncul tidaknya *petechiae*, adanya *petechia* menandakan hasil positif (Kemenkes, 2023).

3) Pemeriksaan penunjang

Konfirmasi diagnosis di laboratorium dapat dilakukan dengan cara secara langsung dengan mendeteksi komponen virus dalam darah atau secara tidak langsung melalui uji serologis, dengan pemilihan metode bergantung pada waktu onset gejala klinis (Kularatne & Dalugama, 2022).

a. Pemeriksaan darah dapat menunjukkan leukopenia (jumlah leukosit  $\leq 5000/\text{mm}^3$ ), serta trombositopenia (trombosit  $\leq 150.000/\text{mm}^3$ ). Selain itu, pada DBD sering ditemukan kenaikan hematokrit 5–10% akibat hemokonsentrasi; untuk demam berdarah dengue, lazim dijumpai trombosit  $\leq 100.000/\text{mm}^3$  disertai peningkatan hematokrit sekitar 20%. Uji *Rumple-Leede* dianggap positif bila terdapat  $\geq 20$  *petechiae* dalam area  $2,5 \text{ cm}^2$  pada sisi volar lengan bawah.

b. Uji serologis merupakan berperan penting dalam deteksi antibodi untuk menegakkan diagnosis infeksi dengue. Pemeriksaan serologis yang umum digunakan, yaitu:

1) Tes antigen NS1 berbasis ELISA

Memungkinkan diagnosis dini saat fase viremia, penting untuk mencegah penularan. Tes ini memiliki sensitivitas dan spesifitas tinggi, serta membantu membedakan *flavivirus* (Mission, 2023).

2) Uji imunosorben terkait enzim penangkap IgM (MAC-ELISA)

Mendeteksi antibodi IgM anti-dengue dalam serum sejak hari kelima gejala melalui ikatan antigen-antibodi dan reaksi warna enzimatik (Mission, 2023).

### 3) PCR (*Polymerase Chain Reaction*)

RT-PCR dan variannya kini menjadi standar utama dalam deteksi molekuler virus dengue, menggantikan isolasi virus (Mission, 2023).

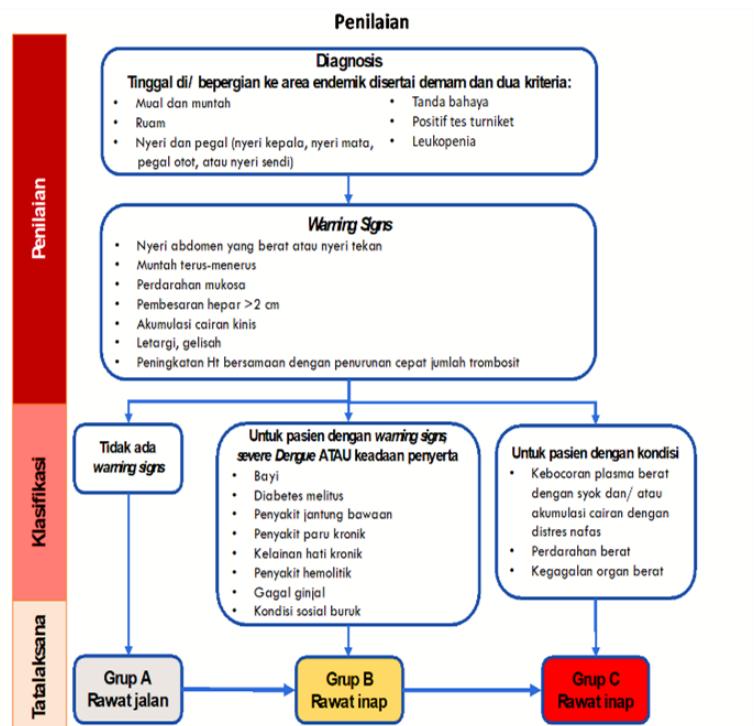
### 4) IgG-ELISA

Menilai riwayat paparang infeksi dengue dan membedakan infeksi primer dan sekunder, namun bukan tes diagnostik utama karena hanya mencerminkan infeksi masa lalu (Mission, 2023).

### 5) *Hemagglutination Inhibition Test/HI*

Metode lama yang mengandalkan ikatan virus dengan sel darah merah. Dulunya direkomendasikan WHO karena kemudahan dan sensitivitasnya, tetapi kini jarang dipakai karena spesifisitas yang rendah (Marvianto *et al.*, 2023).

#### i. Penatalaksanaan



Gambar 2.2 Alur Tata laksana Infeksi Dengue (Kemenkes, 2021)

#### a) Tatalaksana Grup A, B, dan C

1. Grup A – Rawat jalan dengan pemantauan ketat (Kemenkes, 2023).

Pasien yang tergolong dalam grup A masih mampu memenuhi kebutuhan cairan per oral dan berkemungkinan setidaknya tiap setiap enam jam, serta tidak menunjukkan tanda peringatan, khususnya saat fase penurunan demam (*defervescence*). Mereka harus kontrol harian ke poliklinik untuk memantau perjalanan klinis meliputi asupan cairan, volume urin, dan tingkat aktivitas hingga melewati fase kritis. Bila hematokrit stabil, pasien boleh pulang dengan edukasi berikut:

- A. Segera ke rumah sakit jika muncul tanda peringatan (*warning signs*).
  - B. Tingkatkan konsumsi cairan menggunakan larutan rehidrasi oral, jus buah, dan minuman lain yang mengandung elektrolit dan gula untuk menggantikan cairan yang hilang akibat demam dan muntah.
  - C. Gunakan parasetamol untuk atasi demam tinggi setiap 4–6 jam; bila demam masih persisten, lakukan kompres hangat. Hindari penggunaan asam asetilsalisilat (aspirin), ibuprofen, atau obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID) karena dapat meningkatkan risiko gastritis dan perdarahan. Penggunaan aspirin juga dikaitkan dengan terjadinya sindrom Reye (Kemenkes, 2023).
2. Grup B- Perlu perawatan di rumah sakit (Kemenkes, 2023).

Pasien Grup B adalah mereka yang termasuk pasien dengan tanda peringatan atau faktor risiko, seperti bayi, obesitas, komorbid (misalnya diabetes, penyakit ginjal), maupun kendala sosial yang menghambat akses layanan kesehatan. Meski tanpa tanda peringatan, kelompok ini tetap dirujuk. Jika tanpa tanda peringatan:

- (1) Anjurkan peningkatan asupan cairan per oral.
- (2) Bila tidak memadai, berikan cairan intravena (NaCl 0,9% atau ringer laktat).
- (3) Untuk pasien obesitas, gunakan berat badan ideal saat menghitung kebutuhan cairan.
- (4) Terapi cairan IV umumnya dibutuhkan 24–48 jam.

- (5) Pantaua suhu, intake-output cairan, diuresis, tanda peringatan, hematokrit, leukosit, dan trombosit.
- (6) Pemeriksaan tambahan (fungsi hati, ginjal, jantung, hemostasis) dilakukan sesuai indikasi dan ketersediaan fasilitas (Kemenkes, 2023).

Pasien yang mempunyai tanda peringatan, lakukan segera:

A. Pemberian Cairan Awal

Sebelum memulai terapi, periksa hematokrit. Berikan cairan kristaloid isotonik (NaCl 0,9%, Ringer laktat, atau Hartmann) dengan laju awal 5–7 ml/kg/jam selama 1–2 jam, kemudian turunkan menjadi 3–5 ml/kg/jam selama 2–4 jam, lalu ke 2–3 ml/kg/jam atau lebih rendah bergantung respons klinis pasien (Kemenkes, 2023).

B. Evaluasi dan Penyesuaian Cairan

Nilai ulang terhadap kondisi klinis dan hematokrit. Jika hematokrit menetap atau sedikit naik, lanjutkan infus 2–3 ml/kg/jam selama 2–4 jam. Jika tanda vital memburuk dan hematokrit meningkat cepat, naikkan laju infus menjadi 5–10 ml/kg/jam selama 1–2 jam, kemudian evaluasi kembali dan sesuaikan pemberian cairan sesuai kebutuhan klinis (Kemenkes, 2023).

C. Pemantauan Intensif

Pasien dengan tanda peringatan harus diawasi secara intensif oleh dokter atau perawat hingga fase kritis berlalu. Pantau tanda vital dan perfusi perifer setiap 1–4 jam, output urin setiap 4–6 jam, serta periksa hematokrit sebelum dan sesudah pemberian cairan, lalu tiap 6–12 jam. Lakukan juga pemeriksaan glukosa darah serta fungsi organ seperti ginjal, hati, dan sistem koagulasi bila diperlukan (Kemenkes, 2023).

3. Grup C – Rujukan segera dan perawatan gawat darurat (dengue berat) (Kemenkes, 2023).

Pasien masuk kategori ini bila pada fase kritis ditemukan kondisi-kondisi berikut:

- a) Kebocoran plasma yang bermakna, sehingga menimbulkan syok dan/atau akumulasi cairan yang menyebabkan sesak napas.
- b) Perdarahan berat.
- c) Disfungsi organ yang serius, seperti gagal hati, gangguan fungsi ginjal, kardiomiopati, ensefalopati, atau ensefalitis.

Penatalaksanaan memerlukan perawatan di rumah sakit dengan unit intensif memiliki fasilitas transfusi darah. Terapi utama adalah pemberian cairan intravena kristaloid isotonik secara cepat dan adekuat untuk mempertahankan sirkulasi selama fase kebocoran plasma. Pada pasien yang mengalami syok, lakukan penentuan golongan darah dan *cross-match*. Transfusi darah diindikasikan bila diduga terjadinya perdarahan masif, seperti perdarahan saluran cerna (Kemenkes, 2023).

#### j. Pencegahan

Program pengendalian jentik nyamuk di tingkat rumah tangga sangat direkomendasikan dan terbukti menurunkan jumlah kepadatan nyamuk di dalam rumah, sehingga mengurangi peluang penularan di lingkungan domestik. Penerapan strategi pemberantasan sarang nyamuk 3M Plus mencakup serangkaian tindakan utama guna memutuskan siklus perkembangbiakan nyamuk demam berdarah (Rosmaini. & Setiawati, 2024)

##### 1. Menguras

Melakukan pembersihan dan pengurasan tempat penampungan air, seperti bak mandi, kendi, tangki air, dan drum, secara teratur sangatlah penting. Sikat permukaan dinding wadah agar telur nyamuk yang menempel terlepas. Lakukan sesering mungkin, idealnya harian, terutama pada musim hujan dan masa peralihan, guna menginterupsi daur hidup nyamuk. Perlu diingat, telur/nyamuk dapat bertahan di kondisi kering hingga sekitar enam bulan (Rosmaini. & Setiawati, 2024).

## 2. Menutup

Pastikan semua wadah air tertutup rapat (misalnya bak mandi dan drum) dan kubur atau amankan wadah bekas di dalam tanah. Langkah ini mencegah genangan air yang berpotensi menjadi tempat berkembang biak nyamuk (Rosmaini. & Setiawati, 2024).

## 3. Mendaur ulang

Kelola ulang atau daur ulang barang-barang bekas yang dapat menampung air hujan (kaleng, ban, botol), dengan membuang secara benar atau memanfaatkannya kembali, sehingga mengurangi terbentuknya genangan air (Rosmaini. & Setiawati, 2024) .

### 1) Plus:

Tambahan pencegahan untuk menekan populasi nyamuk dan mencegah penyebarannya meliputi: memelihara ikan pemakan jentik di kolam atau bak, menggunakan obat nyamuk sesuai petunjuk, serta memasang kasa pada jendela dan ventilasi agar nyamuk tidak masuk ke dalam rumah (Rosmaini. & Setiawati, 2024) .

## 2. Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL)

### A. Definisi

Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) adalah penanda inflamasi yang merangkum dua komponen utama sistem imun: respon bawaan (*innate*) yang didominasi oleh neutrofil dan respons adaptif yang bergantung pada limfosit. Kenaikan nilai RNL tampak pada berbagai keadaan, termasuk infeksi bakteri atau jamur, stroke akut, infark miokard, serta trauma infark, aterosklerosis, trauma berat, kanker, komplikasi pascaoperasi serta kondisi lain dengan kerusakan jaringan yang memicu SIRS. Peningkatan ini terkait fase awal infeksi, ditandai keadaan proinflamasi oleh neutrofil dan sel imun lainnya. Pada SIRS, apoptosis neutrofil, tertekan sehingga kemampuan fagositik/pembunuhan meningkat, sementara limfosit

cenderung menurun; akibatnya RNL naik karena neutrofil meningkat dan limfosit menurun. Pada orang dewasa sehat non-geriatri, nilai RNL normal berkisar 1.0–3.5. Rasio ini digunakan luas untuk menilai berbagai kondisi infeksius dan noninfeksius, seperti penyakit kardiovaskular, gangguan inflamasi, dan beberapa keganasan (Buonacera *et al.*, 2022).

Secara konsep, RNL yang tinggi mencerminkan dua ciri peradangan kronis: neutrofilia dan limfopenia. Neutrofil yang meningkat menunjukkan proses inflamasi nonspesifik yang aktif dan berpotensi merusak, sedangkan limfosit rendah menandakan regulasi imun yang suboptimal dan penurunan aktivitas sistem imun adaptif. Karena itu, kenaikan RNL dapat merefleksikan status fungsi imun selama peradangan kronis (Rezaei Shahrabi *et al.*, 2023).

Pada infeksi dengue, RNL cenderung menurun saat penyakit beralih dari fase demam akut ke fase kritis. Dalam fase kritis, penurunan jumlah neutrofil biasanya lebih menonjol dibanding limfosit dan berkorelasi dengan awal kebocoran plasma. Seiring progresi, terutama pada *dengue syok syndrome* (DSS) terjadi supresi sumsum tulang, peningkatan apoptosis neutrofil, serta aktivasi limfosit. Limfosit relatif meningkat terutama menjelang akhir fase demam. Kombinasi penurunan neutrofil dan kenaikan relatif limfosit ini menurunkan RNL dan dapat berfungsi sebagai penanda prognosis: RNL yang lebih rendah berkaitan dengan derajat DBD yang lebih berat (Deviyanti *et al.*, 2025).

#### B. Neutrofil dalam Inflamasi

Neutrofil merupakan efektor antimikroba yang sangat potent. Pada orang dewasa, jumlah absolutnya berkisar 2.500–8.000/mm<sup>3</sup> dengan proporsi sekitar 55–70% dari total leukosit. Aktivitas antimikroba neutrofil bersifat biotoksik sehingga, bila tidak terkontrol, dapat menimbulkan kerusakan jaringan inang dan memicu penyakit auto-agresif. Neutrofil adalah populasi sel imun terbanyak dalam sirkulasi dan bermigrasi secara masif ke jaringan yang mengalami cedera atau infeksi. Signifikansi klinisnya jelas: kelainan kongenital atau kondisi didapat yang

menurunkan jumlah neutrofil darah berkorelasi dengan kerentanan tinggi terhadap infeksi berat berikutnya. Pada sisi lain, kemampuan destruktif neutrofil turut berperan dalam berbagai penyakit inflamasi dan autoimun (Burn *et al.*, 2021; Pagana & Pagana, 2018).

Neutrofil memainkan peran kunci dalam pertahanan imun garis depan, neutrofil bertugas membunuh, memfagositosis, dan mencerna mikroorganisme melalui pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dan pelepasan molekul mikrobisidal dari granula. Selain itu, neutrofil juga menghasilkan sitokin kemotaktik yang menarik sel-sel kekebalan lainnya serta melepaskan *neutrophil extracellular traps* (NET) untuk menjebak dan membunuh patogen. Meskipun efektif membasmi agen infeksi, respon ini dapat memperparah kerusakan jaringan dan memperkuat peradangan. Oleh karena itu, pemahaman tentang mekanisme toksi yang dipicu oleh neutrofil, interaksi dengan sel-sel lainnya, dan perannya dalam eskalasi inflamasi penting dalam praktik klinis (Aroca-Crevillén *et al.*, 2024).

Selama infeksi, rangkaian mediator inflamasi mengaktifkan dan menarik lebih banyak neutrofil. Contoh kemoatraktan neutrofil utama termasuk IL-8 dan leukotrien B4 (LTB4). Studi *in vitro* telah menunjukkan neutrofil melepaskan LTB4 setelah stimulasi oleh DENV, yang berpotensi meningkatkan rekrutmen neutrofil. Keterkaitan LTB4 dengan perekutan neutrofil pada demam berdarah masih belum sepenuhnya dipahami, namun bukti pada model paru tikus mendukung peran LTB4 dalam meningkatkan infiltrasi neutrofil. Lokasi infeksi, neutrofil menggunakan berbagai mekanisme efektor, seperti fagositosis, pelepasan zat antimikroba seperti elastase neutrofil dan mieloperoksidase. Serta NETosis, yaitu pelepasan jaring ekstraseluler untuk menangkap dan mengeliminasi patogen (Chua *et al.*, 2024).

Peningkatan jumlah neutrofil (neutrofilia) lazim terjadi pada fase awal infeksi dengue. Penelitian (Zeb *et al.*, 2024) melaporkan kenaikan jumlah neutrofil pada tahap awal infeksi, yang kemudian kembali

mendekati normal pada fase lanjut. Menjelang fase pemulihan, jumlah neutrofil yang semula normal dapat menurun tajam hingga terjadi neutropenia (Zeb *et al.*, 2024).

### C. Limfosit dalam Inflamasi

Limfosit diprogram secara spesifik untuk mengenali dan melawan taget imunologisnya. Nilai normal limfosit: 1.000-4.000/mm<sup>3</sup> atau sekitar 20-40% dari total leukosit. Terdapat dua subpopulasi utama, yakni limfosit B dan limfosit T, memiliki morfologi yang mirip (Sherwood, 2018a).

- a. Limfosit B memproduksi antibodi yang beredar di sirkulasi dan menjadi dasar dalam imunitas humoral. Antibodi akan mengenali antigen spesifik pada agen asing misalnya bakteri yang memicu pembentukannya, lalu menandai agen tersebut untuk dieliminasi melalui fagositosis atau mekanisme lain (Sherwood, 2018a).
- b. Limfosit T tidak menghasilkan antibodi; sel ini secara langsung mengeksekusi targetnya dengan melepaskan mediator yang melubangi membran sel sasaran, suatu respons yang disebut imunitas seluler. Taget sel T meliputi sel tubuh yang terinfeksi virus dan sel neoplastik. Limfosit umumnya berumur sekitar 100-300 hari. Hanya sebagian kecil yang berada di dalam darah pada satu waktu; mayoritas terus beredar dalam jaringan limfoid, limfe, dan darah, dengan waktu tinggal di sirkulasi hanya beberapa jam. Jaringan limfoid seperti tonsil dan kelenjar getah bening merupakan tempat utama keberadaan limfosit (Sherwood, 2018a).

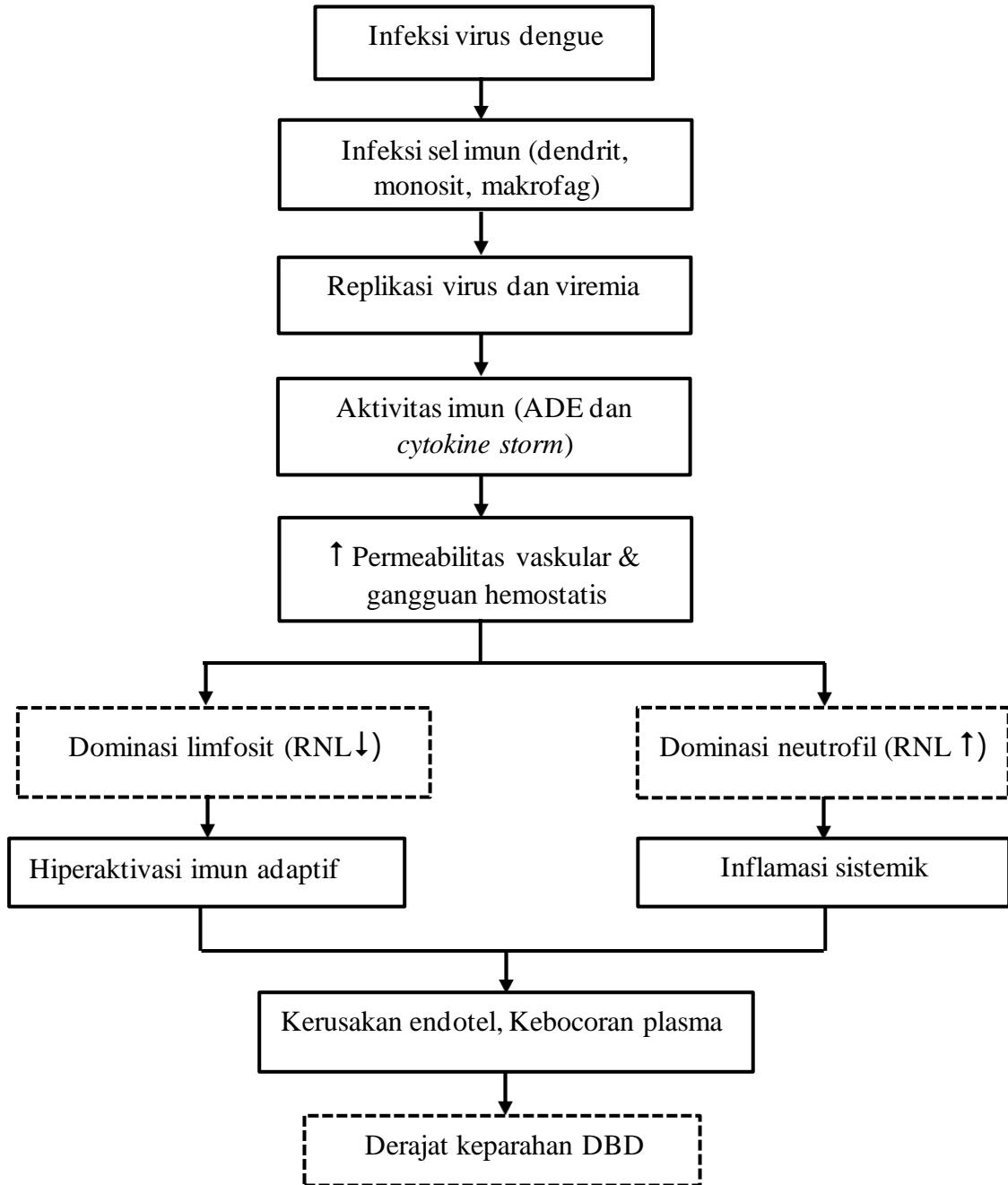
Limfositopenia umumnya muncul pada fase febril awal pada infeksi DBD. Penurunan ini berkaitan dengan infeksi DENV terhadap progenitor hematopoietik, aktivasi sel T, keterlibatan stroma sumsum tulang, serta migrasi limfosit ke jaringan terinfeksi. Seiring penyakit memasuki tahap lanjut, derajat limfositopenia cenderung berkurang, dan pada fase pemulihan jumlah limfosit kembali mendekati kisaran normal (Jatmiko *et al.*, 2024; Zeb *et al.*, 2024).

### **3. Hubungan Ratio Neutrophil-Limfosit dengan Demam Berdarah Dengue**

Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) adalah *biomarker* atau penanda klinis sederhana untuk mendeteksi inflamasi sistemik, dihitung dari perbandingan jumlah absolut neutrofil terhadap limfosit dalam darah. Sekitar 80% terdapat komponen leukosit pada tubuh terlibat dalam parameter ini, sehingga nilai RNL dapat menggambarkan adanya proses peradangan ataupun infeksi dan respons imunologis yang menyertai. Dinamika RNL juga dapat membantu mengantisipasi terjadinya kebocoran plasma. Pada fase awal infeksi dengue, terjadi peningkatan jumlah neutrofil akibat adanya peradangan, yang menyebabkan nilai RNL mengalami peningkatan. Ketika penyakit beralih dari fase demam akut ke fase kritis, terjadi limfositosis reaktif (jumlah limfosit yang meningkat), sehingga rasio RNL mengalami perubahan pada hari ke-6 hingga ke-9. Neutropenia (jumlah neutrofil dalam sirkulasi menurun di bawah nilai normal) yang dialami pasien umumnya disebabkan akibat adanya apoptosis neutrofil yang dipicu oleh infeksi virus (Lois *et al.*, 2024; Prajapati, 2024).

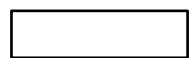
Rasio neutrofil-limfosit (RNL) dalam konteks prognosis, RNL yang meningkat pada hari ketiga demam berkaitan dengan terjadinya risiko derajat keparahan yang lebih berat yaitu *Dengue Shock Syndrome* (DSS). Studi oleh (Prajapati, 2024) melaporkan bahwa, nilai neutrofil terhadap limfosit (RNL)  $\geq 2$  pada hari ketiga infeksi dengue menunjukkan kemungkinan presentasi yang lebih tinggi untuk mengalami DSS. Secara operasional, RNL didefinisikan sebagai ukuran atau rasio persentase yang dihitung dengan membagi persentase neutrofil dengan persentase limfosit yang diperoleh dari hasil tes hitung darah lengkap yang sama tercatat dalam rekam medis pasien. Berdasarkan batas yang telah ditentukan, ambang yang sering digunakan dalam RNL adalah normal ( $< 3,13$ ) dan tinggi ( $\geq 3,13$ ) (Amri *et al.*, 2025; Prajapati, 2024).

## B. Kerangka teori



**Gambar 2.3** Kerangka teori

**Keterangan:**

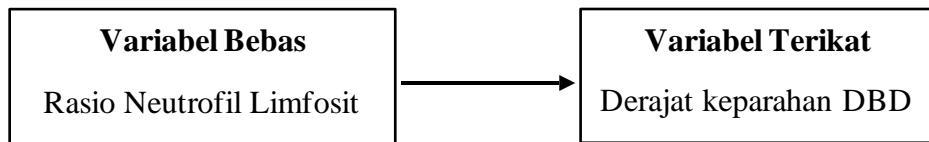


**Variabel yang tidak diteliti**



**Variabel yang diteliti**

### C. Kerangka Konsep



**Gambar 2.4** Kerangka konsep

### D. Landasan Teori

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit demam akut akibat infeksi virus dengue (DENV) yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Penyakit ini menjadi isu kesehatan di Indonesia. Virus dengue terdiri dari empat serotipe, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4, banyak ditemukan di wilayah tropis dan subtropis. Manifestasi klinis yang umum muncul mencakup demam dengue, demam berdarah dengue, dan sindrom syok dengue (DSS) (Marpaung *et al.*, 2024).

Secara klinis, perjalanan DBD melalui tiga fase: fase demam (akut), diikuti oleh fase kritis yang bermula saat demam menurun,, dan fase pemulihan spontan. (1) Fase demam berlangsung selama 2-7 hari ditandai dengan demam tinggi mendadak, wajah memerah, eritema, ruam kulit, nyeri tubuh, mialgia, dehidrasi, artralgia, sakit kepala, serta perdarahan ringan (petekie dan mukosa berdarah), hepatomegali dan leukopenia yang progresif. (2) Fase kritis berlangsung 24-48 jam dapat disertai keterlibatan neurologis, leukopenia progresif, trombositopenia, kebocoran plasma, peningkatan hematokrit, takikardi, gangguan perfusi yang dapat memicu syok hipovolemik atau kardiogenik, disfungsi organ berat, serta asidosis metabolik. (3) Fase pemulihan umumnya berlangsung 48-72 jam berikutnya, dengan perbaikan kondisi umum, nafsu makan mulai membaik, meredanya keluhan gastrointestinal, dan stabilisasi status hemodinamik (Seixas *et al.*, 2024; Tayal *et al.*, 2023).

Neutrofil dan limfosit berperan penting dalam terjadinya infeksi *dengue*. Neutrofil akan bermigrasi ke lokasi infeksi atau cedera jaringan, bersirkulasi sekitar 7-10 jam, lalu berpindah ke jaringan yang terdampak. Pada infeksi virus

*dengue* terjadi karena penekanan sumsum tulang, baik akibat efek langsung virus maupun mediasi sitokin proinflamasi, yang menekan sumsum tulang. Sekitar hari ke-3 demam, sumsum tulang sering mengalami hiposelularitas disertai terhentinya granulopoiesis, mengakibatkan terjadinya neutropenia dan monositopenia (Djalilah *et al.*, 2023).

Rasio Neutofil-Limfosit (RNL) berguna untuk mengantisipasi terjadinya kebocoran plasma. Peningkatan RNL mencerminkan dua ciri utama peradangan kronis (neutrofil tinggi dan limfosit rendah). Neutrofilia (jumlah neutrofil yang tinggi) menunjukkan adanya proses inflamasi nonspesifik yang aktif dan berpotensi merusak, sedangkan limfopenia (jumlah neutrofil yang rendah) menandakan regulasi imunologi yang tidak memadai dan rendahnya aktivitas sistem imun adaptif. Karena itu, RNL yang meningkat dapat menggambarkan status fungsi imun pada peradangan kronis (Rezaei Shahrabi *et al.*, 2023).

Derajat keparahan DBD dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko, termasuk kepadatan penduduk, usia, dan kondisi iklim. Masa inkubasi berkisar antara 3-14 hari. Temuan laboratorium yang sering ditemukan adalah terjadinya trombositopenia dan leukopenia. Pada pasien DBD, leukopenia dapat muncul sejak hari pertama serta hari ketiga demam. Hal ini terutama akibat degenerasi neutrofil matang dan pembentukan neutrofil muda yang fungsinya belum optimal. Selama fase demam terjadi penurunan jumlah leukosit dan neutrofil, disertai dengan peningkatan proporsi limfosit. Puncak leukopenia biasanya terjadi sesaat sebelum *defervescence*, dan nilai kembali normal dalam 2-3 hari setelah demam mereda. Penurunan trombosit umumnya mengikuti pola leukosit dan mencapai titik terendah bersamaan dengan turunnya demam. Jumlah trombosit berkorelasi dengan risiko perdarahan pada pasien DBD, serta memperlihatkan adanya hubungan yang bermakna antara derajat leukopenia dan jumlah total leukosit (Marpaung *et al.*, 2024; Widarti *et al.*, 2023).

Pasien DBD dalam penanganan dan perawatan intensif sangat penting untuk mencegah komplikasi, seperti nyeri akut, hipertermia, gangguan perfusi

jaringan,defisit cairan, risiko perdarahan, risiko syok, pola napas tidak efektif, serta ketidakseimbangan nutrisi di bawah kebutuhan (Marpaung *et al.*, 2024).

#### **E. Hipotesis**

Terdapat hubungan rasio neutrofil-limfosit pada derajat keparahan pasien DBD di RSUD Undata Palu.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan rancangan potong lintang (*cross-sectional*), di mana peneliti menilai subjek pada satu titik waktu dengan memanfaatkan data rekam medis pasien demam berdarah dengue (DBD). Tujuannya adalah memetakan profil derajat keparahan DBD berdasarkan nilai rasio neutrofil-limfosit (RNL).

#### **B. Tempat dan Waktu Penelitian**

##### 1. Tempat penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD Undata, Kec. Mantikulore, Kota Palu, Sulawesi Tengah..

##### 2. Waktu penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada Mei-Juli 2025.

#### **C. Populasi dan Sampel Penelitian**

##### 1. Populasi penelitian

Populasi dalam penelitian adalah pasien infeksi DBD di RSUD Undata Palu sejak Januari-Desember 2024.

##### 2. Sampel penelitian

###### a. Kriteria sampel

###### 1) Kriteria inklusi

1. Pasien yang telah didiagnosis DBD berdasarkan kriteria klinis dan/atau laboratorium.
2. Pasien rawat inap di RSUD Undata Palu pada rentang waktu Januari-Desember 2024.
3. Data rekam medis pasien DBD di RSUD yang memuat jumlah neutrofil dan limfosit yang lengkap.

###### 2) Kriteria eksklusi

1. Data rekam medis pasien dengan penyakit penyerta
2. Data rekam medis yang tidak lengkap dan rusak

### 3. Teknik sampling

Teknik pemilihan sampel menggunakan *nonprobability sampling* dengan teknik *purposive sampling*, yakni subjek dipilih sesuai kriteria inklusi yang telah ditetapkan. Studi ini bersifat observasional murni tanpa intervensi terhadap subjek, fokusnya untuk menilai keterkaitan profil derajat keparahan DBD dengan hasil pemeriksaan RNL pada pasien yang terinfeksi dengue.

### 4. Estimasi besar sampel

Besar sampel ditentukan dengan cara perkiraan menggunakan rumus *Slovin*:

$$n = \frac{N}{1 + N \cdot e^2}$$
$$n = \frac{114}{1 + 114(0,05)^2}$$
$$n = \frac{114}{1,285} = 89$$

Keterangan:

n = Jumlah sampel

N = Jumlah populasi

e = Tingkat kesalahan dalam pengambilan sampel (5%)

Berdasarkan hasil perhitungan, sampel minimum yang digunakan pada penelitian ini adalah 89 sampel. Data tersebut mengacu pada data rekam medik di pelayanan rawat inap Rumah Sakit Undata Palu pada tahun 2024.

## D. Variabel Penelitian

### 1. Klasifikasi variabel

Dalam penelitian ini, yang menjadi variabel bebas (independen) adalah rasio neutrofil-limfosit (RNL). Adapun variabel terikat (dependen) adalah derajat keparahan pasien demam berdarah dengue.

## 2. Definisi Operasional

**Tabel 3.1** Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat dan Cara Ukur	Hasil ukur	Skala Ukur
1.	Derajat keparahan	Klasifikasi infeksi DBD tanpa syok (Tingkat I atau II) dan DBD dengan syok (DSS tingkat III atau IV)	Rekam medis	1. DBD derajat I 2. DBD derajat II 3. DBD derajat III 4. DBD derajat IV	Ordinal
2.	Rasio Neutrofil-Limfosit	RNL didefinisikan sebagai perbandingan jumlah absolut neutrofil terhadap jumlah absolut limfosit dan digunakan sebagai penanda inflamasi yang bermakna pada pasien DBD.	Rekam medis, Pembagian hitung neutrofil absolut dengan hitung limfosit absolut	1. Rendah (< 1,0) 2. Normal (1 – 3,13) 2. Tinggi (> 3,13)	Ordinal

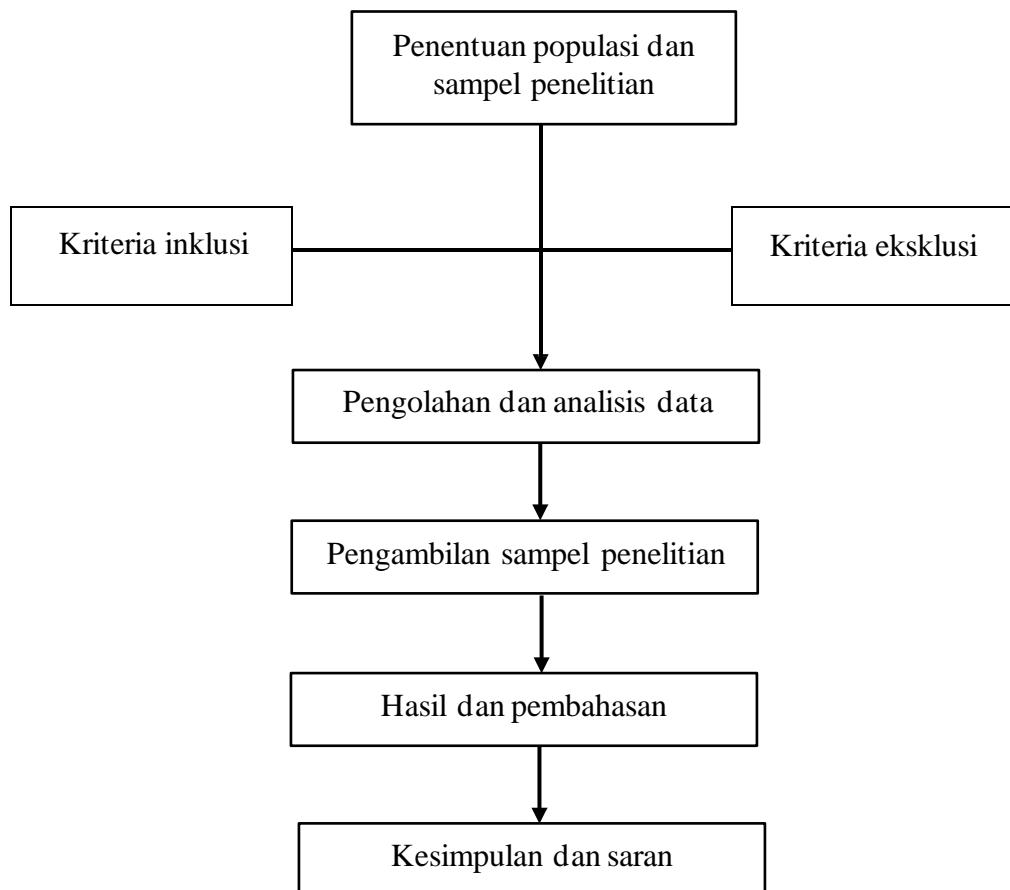
## E. Metode pengumpulan data

Data dikumpulkan secara sekunder dari rekam medis pasien DBD. Variabel laboratorium yang diambil adalah hasil pemeriksaan pertama saat pasien dirawat inap, sepanjang memenuhi kriteria penelitian.

## F. Instrumen penelitian

Instrumen penelitian berupa data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien DBD di RSUD Undata Palu sepanjang tahun 2024.

## G. Alur Penelitian



**Gambar 3.1** Alur Penelitian

## H. Pengelolaan dan analisis data

### 1. Pengolahan data

#### a. Memeriksa data (*Editing*)

Upaya untuk mengecek kebenaran data sekunder yang telah diterima melalui proses *editing*.

#### b. Pengkodean data (*Coding*)

Coding adalah proses pengodean data dan terdiri dari beberapa kategori. Data yang sudah dikumpul akan diberi kode menurut dengan

skala variabel yang ditetapkan. Hal ini dimaksudkan untuk mempermudah pengolahan data.

c. Penginputan data (*Entry*)

Data hasil penelitian dimasukkan ke perangkat lunak sesuai skema pengkodean yang telah ditetapkan

d. Penabulasian data (*Tabulating*)

Selanjutnya, data diklasifikasikan dan disajikan dalam tabel untuk mempermudah proses pengolahan dan analisis

## 2. Analisis data

Analisis data diperoleh menggunakan aplikasi pengolah data analisis statistik. Analisis data yang digunakan:

a. Analisis Normalitas

Uji Kolmogorov-Smirnov digunakan untuk menilai kenormalan data. Karena diperoleh  $p < 0,05$ , data dinyatakan tidak berdistribusi normal, sehingga analisis korelasi dilakukan dengan uji Spearman. Untuk perbandingan antar-kategori digunakan uji Chi-Square. Keputusan statistik diambil berdasarkan taraf signifikansi: jika nilai  $p$  lebih kecil dari  $\alpha$  ( $p < \alpha$ ), maka  $H_0$  ditolak dan  $H_1$  diterima. Seluruh analisis dilakukan menggunakan IBM SPSS Statistics versi 27.

b. Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk menggambarkan karakteristik masing-masing variabel, meliputi usia, jenis kelamin, jumlah neutrofil, jumlah limfosit, serta derajat keparahan DBD. Hasil disajikan sebagai frekuensi dan persentase, ditampilkan dalam tabel, dan diinterpretasikan sesuai temuan.

c. Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk menilai hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat, yaitu antara RNL dan derajat keparahan DBD pada pasien di RSUD Undata, Kota Palu. Uji statistik yang digunakan adalah Chi-Square untuk menentukan signifikansi hubungan tersebut.

## **BAB IV**

### **HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

#### **A. Hasil Penelitian**

##### **1. Gambaran Umum Lokasi Penelitian**



Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Undata adalah rumah sakit milik pemerintah Provinsi Sulawesi Tengah yang beralamat di Jalan Trans Sulawesi, Tondo, Palu Timur. Fasilitas ini berperan sebagai rumah sakit rujukan bagi kabupaten/kota di sekitarnya dan menerima rujukan dari berbagai rumah sakit dan puskesmas. Operasional RSUD Undata mulai beroperasi pada tanggal 7 Agustus 1972 berdasarkan Keputusan Gubernur No. 59/DH.TAP/72. Nama "UNDATA" (Obat Kita) yang merupakan makna dari komitmen layanan medis kuratif, preventif, dan rehabilitatif.

Layanan unggulan yang tersedia di RSUD Undata, meliputi instalansi gawat darurat, rawat jalan, unit perawatan intensif, bedah, serta kesehatan ibu dan anak. Secara tampilan fisik, RSUD Undata dilengkapi gedung utama bertingkat dan fasilitas penunjang, termasuk ruang pemeriksaan dan radiologi.

## 2. Analisis Univariat

Analisis univariat dalam penelitian ini untuk menggambarkan karakteristik setiap variabel menggunakan penyajian frekuensi dan persentase menggunakan tabel. Berdasarkan 114 pasien dari pengambilan data awal, terdapat 89 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Variabel yang dianalisis mencakup usia, jenis kelamin, jumlah neutrofil, limfosit, dan derajat keparahan pasien demam berdarah dengue.

### a. Usia

Tabel 4.1 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Usia

Variabel	Kategori	Frekuensi	Persentase
		(n)	(%)
Usia	Bayi (0-1 tahun)	3	3,4
	Balita (1-4 tahun)	11	12,4
	Pra sekolah (5-6 tahun)	5	5,6
	Anak (6-10 tahun)	5	5,6
	Remaja (10-18 tahun)	19	21,3
	Dewasa (19-44 tahun)	42	47,2
	Pra lanjut usia (45-59 tahun)	3	3,4
	Lanjut Usia ( $\geq 60$ tahun)	1	1,1
	Total	89	100

(Sumber Data Sekunder Rekam Medis RSUD Undata, 2024)

Berdasarkan tabel 4.1 diperoleh distribusi sampel berdasarkan kelompok usia, yaitu pada kelompok usia bayi pada usia 0-1 tahun sebanyak 3 orang (3,4%), kelompok usia balita pada usia 1-5 tahun sebanyak 11 orang (12,4%), kelompok usia pra sekolah pada usia 5-6 tahun sebanyak 5 orang (5,6%), kelompok usia anak pada usia (6-10 tahun) sebanyak 5 orang (5,6%), kelompok usia remaja pada usia (10-18 tahun) sebanyak 19 orang (21,3%), kelompok usia dewasa pada usia (19-44 tahun) sebanyak 42 orang (47.2%), kelompok usia pra lanjut usia pada

usia (45-59 tahun) sebanyak 3 orang (3,4%), dan kelompok usia lanjut usia pada usia ( $\geq 60$  tahun) sebanyak 1 orang (1,1%).

### b. Jenis Kelamin

Tabel 4.2 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Jenis Kelamin

Variabel	Kategori	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	46	51,7
	Perempuan	43	48,3
	Total	89	100

(Sumber Data Sekunder Rekam Medis RSUD Undata, 2024)

Distribusi berdasarkan jenis kelamin mengacu pada tabel 4.2, sampel terdiri dari 46 laki-laki (51,7%) dan 43 perempuan (48,3%)

### c. Neutrofil dan Limfosit

Tabel 4.3 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Neutrofil dan Limfosit

Variabel	Kategori	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Neutrofil	Rendah	46	51,7
	Normal	32	36,0
	Tinggi	11	12,4
Limfosit	Rendah	51	57,3
	Normal	32	36,0
	Tinggi	6	6,7
Total		89	100

(Sumber Data Sekunder Rekam Medis RSUD Undata, 2024)

Berdasarkan tabel 4.3 diperoleh distribusi sampel berdasarkan jumlah neutrofil yaitu jumlah pasien dengan jumlah pasien dengan jumlah neutrofil rendah yaitu 46 orang (51,7%), jumlah neutrofil normal yaitu 32 orang (36,0%), dan jumlah pasien dengan jumlah neutrofil tinggi yaitu 11 orang (12,4%).

Berdasarkan tabel 4.3 diperoleh distribusi sampel berdasarkan jumlah limfosit yaitu jumlah pasien dengan jumlah limfosit rendah yaitu 51 orang (57,3%), jumlah pasien dengan jumlah limfosit normal yaitu 32 orang (36,0%), jumlah pasien dengan jumlah limfosit tinggi yaitu 6 orang (6,7%).

#### d. Rasio Neutrofil-Limfosit

Tabel 4.4 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Rasio Neutrofil-Limfosit

Variabel	Kategori	Frekuensi (n)	Persentase (%)
RNL	Rendah	9	10,1
	Normal	37	41,6
	Tinggi	43	48,3
Total		89	100

(Sumber Data Sekunder Rekam Medis RSUD Undata, 2024)

Berdasarkan tabel 4.4 diperoleh distribusi sampel berdasarkan rasio neutrofil-limfosit yaitu jumlah pasien dengan jumlah RNL rendah yaitu 9 orang (10,1%), jumlah pasien dengan jumlah RNL normal yaitu 37 orang (41,6%), jumlah pasien dengan jumlah RNL tinggi yaitu 43 orang (48,3%).

### 3. Analisis Bivariat

Analisi bivariat pada penelitian ini dilakukan setelah pengujian univariat, untuk mengevaluasi hubungan antara dua variabel. Tujuannya adalah untuk mengetahui apakah terdapat korelasi atau asosiasi yang bermakna secara statistik, serta untuk mengukur kekuatan dan arah hubungan tersebut dalam bentuk data statistik. Analisis data menggunakan uji *Spearman's rho*. Data disajikan menggunakan tabel.

Tabel 4.5 Hasil Uji *Spearman* antara Rasio Neutrofil Limfosit dengan Derajat Keparahan Demam Berdarah Dengue pada Sampel

<b>Variabel</b>	<b>Rata-rata</b>	<b>Std. Deviasi</b>	<b>Koefisien Korelasi (<math>\rho</math>)</b>	<b>Nilai-p</b>
RNL	3,96	3,14	0,015*	0,891**
	(0,12 – 14,69)			
Derajat DBD				
I	3,79	2,94		
II	4,23	3,30		
III	3,40	3,01		
IV	11,92	.		

#### Uji korelasi *Spearman*

\*Nilai rho ( $\rho$ ) 0,015 mendekati nol: korelasi lemah

\*\*Nilai-p 0,891  $\geq$  0,05: korelasi tidak signifikan

(Sumber Data Sekunder Rekam Medis RSUD Undata, 2024)

Berdasarkan hasil uji korelasi Spearman terhadap 89 sampel, diketahui bahwa hubungan RNL dengan derajat keparahan DBD menghasilkan koefisien sebesar 0,015 dengan nilai signifikansi ( $p=0,891$ ). Temuan ini menunjukkan bahwa hubungan antara kedua variabel bersifat sangat lemah dan tidak bermakna secara klinis. Selain itu, karena nilai signifikansi ( $p-value$ ) yang jauh di atas batas signifikansi secara statistik ( $p > 0,05$ ) menunjukkan bahwa hubungan tersebut tidak signifikan secara statistik. Nilai rerata RNL meningkat diikuti dengan derajat keparahan DBD. Rata-rata RNL pada derajat DBD tingkat 1 sebesar 3,79, derajat 2 sebesar 4,23, derajat 3 sebesar 3,40 serta derajat 4 sebesar 11,92. Meski terlihat kecenderungan peningkatan RNL pada derajat yang lebih berat, kategori derajat 4 hanya mencakup satu kasus sehingga tidak dapat digeneralisasi.

## B. Pembahasan

### 1. Analisis Univariat

#### a. Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia

Berdasarkan tabel 4.1 pengelompokan kejadian kasus DBD berdasarkan kelompok usia pada sampel terbanyak pada kelompok usia dewasa (19-44 tahun) sebanyak 42 orang (47,2%), diikuti kelompok usia remaja (10-18 tahun) 19 orang (21,3%), kelompok usia balita (1-6 tahun) 11 orang (12,4%). Kelompok usia anak (6-10 tahun) dan pra-sekolah (5-6 tahun) memiliki frekuensi sama sebanyak 5 kasus (5,6%), lalu kelompok usia bayi (0-1 tahun) sebanyak 3 kasus (3,4%), kelompok usia pra lanjut usia (45-59 tahun) sebanyak 3 kasus 3,4%, dan kelompok lanjut usia ( $\geq 60$  tahun) sebanyak 1 kasus (1,1%). Peneliti menilai hal ini dikarenakan pada kelompok usia dewasa (19-44 tahun) merupakan kelompok yang paling aktif, baik secara fisik maupun sosial. Tingginya proporsi pada usia dewasa terkait aktivitas fisik dan sosial yang lebih tinggi, termasuk pekerjaan dan kegiatan luar ruangan, sehingga meningkatkan paparan terhadap gigitan *Aedes aegypti*, vektor utama demam berdarah yang aktif pada pagi dan sore hari.

Temuan ini sejalan dengan studi (Masyeni *et al.*, 2023) di Denpasar Bali menilai prevalensi serologis infeksi dengue menggunakan uji ELISA, survei serologis terhadap 539 orang dewasa (18-86 tahun) menemukan tingkat positif antibodi Ig G dengue sebesar 85,5% dengan usia rata-rata 34 tahun dan sebagian besar partisipan berusia 40 tahun dimana infeksi dengue lebih banyak menyerang orang dewasa, khususnya kelompok usia 20-40 tahun. Selain itu, analisis retrospektif yang dilakukan (Edrees *et al.*, 2025) dari 104.562 kasus demam berdarah di Yaman (Januari 2020-Agustus 2024) menemukan insiden tertinggi terdapat pada kelompok usia 25-34 tahun. Kelompok usia ini dipandang lebih rentan terinfeksi demam berdarah karena lebih sering beraktivitas di luar ruangan, sekolah, tempat kerja atau pertanian sehingga peluang terpapar gigitan nyamuk meningkat.

## b. Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Distribusi berdasarkan jenis kelamin mengacu pada tabel 4.2, jumlah peserta laki-laki lebih banyak dibanding perempuan, yakni 46 orang (51,7%) dan 43 orang (48,3%). Peneliti menilai perbedaan ini dapat dipengaruhi oleh pola aktivitas dan kebiasaan berpakaian. Laki-laki cenderung lebih sering beraktivitas di luar ruangan serta menggunakan pakaian yang kurang menutupi tubuh (misalnya kaos dan celana pendek), sehingga paparan gigitan nyamuk berpotensi lebih tinggi. Sementara itu, perempuan lebih sering mengenakan pakaian yang menutupi sebagian besar tubuh.

Temuan ini konsisten dengan studi epidemiologi DBD yang dilakukan (Christine *et al.*, 2024) di Kota Palu dimana berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa sebagian besar kasus pada periode 2019-2023 proporsi kasus lebih tinggi pada laki-laki (55,3%) dibanding dengan perempuan (44,7%). Salah satu penjelasan yang diajukan adalah perbedaan respon imun adaptif, diduga karena laki-laki memiliki kemampuan lebih rendah daripada wanita untuk memproduksi imunoglobulin dan antibodi, yang berfungsi sebagai sistem pertahanan tubuh untuk melawan infeksi. Analisis kadar immunoglobulin G dan M terhadap penderita DBD oleh (D. C. Dewi, 2024) mendukung hipotesis bahwa peningkatkan produksi estrogen pada wanita dapat berperan dalam meningkatkan sintesis IgG dan IgA, sehingga memberikan perlindungan imun yang lebih baik terhadap infeksi. Sebaliknya, androgen pada laki-laki bersifat lebih imunosupresif. Oleh karena itu, imunosupresan dapat mengurangi risiko penyakit autoimun tetapi tidak dapat mencegahnya. Hal ini juga sejalan dari analisis retrospektif yang dilakukan (Edrees *et al.*, 2025) mencakup 104.562 kasus demam berdarah di Yaman proporsi kasus lebih besar di kalangan laki-laki (58,10%) dengan insiden tertinggi pada kelompok usia 15-24 tahun (26,11%). Secara keseluruhan, kejadian DBD mencapai 103.09 kasus per 10.000 penduduk, dan lebih tinggi pada

laki-laki (118,3 per 10.000) serta pada kelompok usia 25–34 tahun (91,73 per 10.000).

c. Frekuensi Berdasarkan Neutrofil dan Limfosit

Berdasarkan tabel 4.3 diperoleh bahwa pasien paling banyak memiliki jumlah neutrofil rendah yaitu 46 orang (51,7%), kemudian jumlah neutrofil normal yaitu 32 orang (36,0%), dan jumlah pasien dengan jumlah neutrofil tinggi yaitu 11 orang (12,4%). Temuan ini menunjukkan dominannya neutropenia, yaitu penurunan jumlah neutrofil pada populasi studi. Fenomena neutropenia dijelaskan pada penelitian (Cherie *et al.*, 2024) ulasan imuno-hematologis menyebutkan bahwa neutropenia berkembang tajam, mencapai puncaknya sekitar hari ke-4–6, bertepatan dengan masa *defervescence* (penurunan demam). Mekanismenya meliputi terjadi supresi sumsum tulang akibat infeksi DENV yang menurunkan produksi leukosit (termasuk neutrofil), serta lonjakan sitokin proinflamasi (misalnya TNF- $\alpha$  dan IFN- $\gamma$ ) yang mendorong redistribusi neutrofil ke jaringan perifer dan meningkatkan apoptosis sel-sel imun, sehingga menurunkan jumlah neutrofil dalam sirkulasi darah.

Berdasarkan tabel 4.3 mayoritas pasien menunjukkan jumlah limfosit rendah yaitu 51 orang (57,3%), lalu jumlah pasien dengan jumlah limfosit normal yaitu 32 orang (36,0%) kemudian jumlah pasien dengan jumlah limfosit tinggi yaitu 6 orang (6,7%). Ini menegaskan terjadinya limfositopenia, yaitu penurunan jumlah limfosit absolut dalam darah tepi pada fase akut DBD, sebuah temuan yang sering dilaporkan sebagai ciri hematologis khas infeks dengue pada fase akut. Seperti pada penelitian (Zeb *et al.*, 2024) mendeskripsikan pola lain yang berkaitan, yakni trombositopenia berat pada derajat DBD I dan II, dengan kecenderungan kembali normal pada derajat III. Mekanisme trombositopenia dini diduga disebabkan oleh penurunan produksi trombosit akibat supresi hematopoiesis di sumsum tulang. Sebagai alternatif, mekanisme imun dapat berkontribusi terhadap penghancuran

trombosit dan pembentukan kompleks antigen-antibodi. Selaras dengan penelitian (Cherie *et al.*, 2024) menekankan peran sentral limfosit dalam respons terhadap infeksi virus, dan menunjukkan bahwa rerata limfosit yang lebih rendah dapat menjadi biomarker untuk membedakan demam dengue dari demam virus non-dengue; proporsi limfosit yang relatif lebih tinggi pada hitung leukosit dilaporkan berkaitan dengan masa rawat inap yang lebih singkat.

d. Frekuensi jumlah RNL berdasarkan derajat keparahan DBD

Berdasarkan hasil analisis tabulasi silang antara derajat keparahan DBD dengan RNL, diperoleh bahwa dari total 89 pasien, mayoritas kasus DBD berada pada derajat I sebanyak 50 kasus (56,2%). Pada kelompok ini, sebagian besar pasien memiliki nilai RNL dalam kategori tinggi sebanyak 24 pasien (48%) dan normal 21 pasien (42%), sedangkan hanya 5 pasien (10%) yang berada dalam kategori RNL rendah. Ini menandakan RNL mengalami peningkatan pada DBD derajat I mencerminkan aktivasi neutrofil dan limfopenia dini yang merupakan bagian dari respons imun terhadap virus dengue. Temuan ini selaras dengan studi observasional retrospektif (Ajeet Kumar Prajapati, 2024) pada 100 kasus ( $\geq 12$  tahun) yang melaporkan  $RNL \leq 2$  berasosiasi dengan jumlah trombosit rendah dan tingkat keparahan DBD yang lebih berat, sementara  $RNL > 2$  menunjukkan jumlah trombosit yang tinggi tetapi derajat keparahan penyakit yang lebih ringan. Pada hari awal infeksi dengue, jumlah neutrofil meningkat karena proses inflamasi, yang menyebabkan RNL lebih tinggi. Namun, seiring perkembangan penyakit dari fase demam akut ke fase kritis, jumlah limfosit meningkat karena limfositosis reaktif, dengan disebabkan oleh apoptosis neutrofil yang dipicu virus menurunkan RNL.

Terdapat korelasi antara RNL dan tingkat keparahan penyakit DBD, terbukti dalam penelitian (Akhil Koundinya *et al.*, 2021) dari pasien syok yang diteliti, enam menunjukkan  $RNL < 1$ , sedangkan dari sepuluh pasien dengan  $RNL > 2$  hanya menunjukkan manifestasi perdarahan.

Pemantauan RNL dapat memprediksi prognosis dan tingkat keparahan penyakit pasien. Semakin rendah RNL, semakin parah situasinya penyakitnya.

## 2. Analisis Bivariat

Berdasarkan tabel 4.5 mengevaluasi hubungan antara dua variabel, uji Spearman digunakan untuk menilai hubungan antara RNL dan derajat keparahan DBD (variabel ordinal/kontinu non-normal). Hasilnya, nilai koefisien korelasi sebesar 0,015 dengan nilai signifikansi  $p = 0,891$  menunjukkan tidak ada asosiasi yang bermakna secara statistik antara nilai RNL dan derajat keparahan DBD pada pasien yang diteliti.

Besaran koefisien korelasi 0,015 mendekati nol dan mencerminkan bahwa kekuatan hubungan variabel sangat lemah. Korelasi positif yang sangat kecil ini tidak cukup untuk menunjukkan kecenderungan bahwa peningkatan RNL diikuti oleh peningkatan derajat keparahan, ataupun sebaliknya. Karena nilai signifikansi  $p$  jauh di atas 0,05 secara statistik tidak ada bukti yang mendukung adanya hubungan signifikan antara kedua sampel ini.

Temuan tersebut konsisten dengan (I. G. Dewi *et al.*, 2025) dalam studi retrospektif pediatrik analisis korelasi menggunakan uji Spearman, juga tidak menemukan hubungan signifikan antara RNL dan keparahan DBD ( $\rho = 0,120$ ,  $p = 0,208$ ). Perbedaan temuan lintas studi dapat dipengaruhi oleh keragaman populasi, waktu pengukuran RNL, atau variasi metodologis. Pada pediatri, maturasi sistem imun menyebabkan respons yang berbeda dari orang dewasa (profil sitokin dan dinamika sel T). Kinetika perekutan neutrofil dan limfosit mungkin berbeda pada orang dewasa. Mutasi perkembangan imunologis ini mungkin berkontribusi terhadap terbatasnya manfaat prognosis RNL pada pasien anak. Durasi demam biasanya berbeda antara anak-anak dan orang dewasa. Sistem kekebalan tubuh anak masih dalam tahap awal perkembangan mungkin tidak mampu mempertahankan respon inflamasi berkelanjutan yang sebanding dengan orang dewasa. Hal ini juga sesuai

dengan studi deskriptif korelatif retrospektif (Deshapande *et al.*, 2024) pada 100 anak dengan DBD terkonfirmasi juga tidak menemukan hubungan signifikan antara neutropenia selama fase demam infeksi demam berdarah. Namun, terdapat kecenderungan risiko meningkat sejalan dengan keparahan neutropenia. Nilai RNL yang tinggi selama fase demam demam berdarah, demikian pula, tidak secara signifikan terkait dengan perkembangan ke penyakit berat.

Sebaliknya, beberapa riset melaporkan hasil berbeda (Amri *et al.*, 2025) menemukan adanya perbedaan bermakna pada nilai RNL antara DBD dan DSS, dimana nilai RNL lebih rendah pada DBD dan lebih tinggi pada DSS. Tinjauan sistematis (Deviyanti *et al.*, 2025) menyimpulkan bahwa mayoritas studi melaporkan asosiasi signifikan antara RNL yang lebih tinggi dan peningkatan keparahan dengue, terutama pada pasien dengan DSS, RNL dapat meningkatkan peradangan sistemik atau infeksi berat, menunjukkan bahwa evaluasi klinis dapat digunakan pada pasien dengan peradangan sistemik.

Statistik deskriptif RNL terhadap data penelitian 89 pasien DBD, diketahui bahwa semua data variabel RNL dan tingkat keparahan DBD adalah valid, tidak ada nilai yang hilang (*missings*). Nilai RNL terendah dalam data adalah 0,12 dan tertinggi 14,69. Rata-rata (*mean*) nilai RNL adalah 3,97 sedangkan standar deviasi (SD) = 3,14 menunjukkan data RNL menyebar cukup lebar dari nilai rata-rata terdapat variasi cukup besar antar-pasien. Kisaran nilai yang luas menunjukkan bahwa keadaan peradangan sangat bervariasi antara pasien dan dapat berkisar dari peradangan yang tidak signifikan hingga peradangan sistemik yang parah. Rata-rata RNL per derajat DBD pada derajat I = 3,79 (SD 2,94), DBD derajat II = 4,23 (SD 3,31), DBD derajat III = 3,4 (SD 3,01), DBD derajat IV = 11,92 (SD 3,14) apabila dilihat berdasarkan derajat keparahan, standar deviasi RNL berkisar antara 2,94 sampai 3,31, heterogenitas dalam tiap kelompok menandakan variasi inflamasi yang luas, mulai dari

minimal hingga sistemik berat. Perlu dicatat, kategori derajat 4 hanya mencakup satu pasien, sehingga nilai rerata tidak dapat digeneralisasi.

Interpretasi utama hasil inti penelitian ini menunjukkan bahwa RNL tidak berkorelasi signifikan dengan tingkat keparahan DBD ( $p = 0,891$ ). RNL merefleksikan keseimbangan antara respons inflamasi bawaan (neutrofil) dan imunitas adaptif (limfosit), sehingga kerap dipakai sebagai indikator inflamasi sistemik pada berbagai penyakit. Meski demikian, karena sifatnya yang tidak spesifik dan dipengaruhi banyak faktor, RNL tidak selalu menggambarkan derajat berat-ringannya kondisi klinis suatu penyakit (Buonacera *et al.*, 2022).

Variasi fase penyakit dan waktu sampling pada dengue, jumlah neutrofil dan limfosit berubah mengikuti tahapan penyakit (fase demam/akut, fase kritis, dan fase pemulihan). Ketika fase awal, inflamasi nonspesifik cenderung meningkatkan neutrofil sehingga RNL naik. Saat memasuki fase kritis, atau ketika limfosit atipikal aktif terhadap antigen virus, proporsi limfosit dapat bertambah dan RNL kembali menurun. Karena studi potong lintang sering mengambil sampel darah pada hari sakit yang berbeda antar-pasien (misalnya hari ke-2 dibandingkan hari ke-5), nilai RNL menjadi sangat bervariasi dan tidak stabil dalam mencerminkan derajat keparahan. Ketidakkonsistenan waktu pengambilan sampel ini merupakan alasan metodologis utama mengapa RNL tidak tampak berkorelasi dengan keparahan dalam penelitian ini (Agrawal *et al.*, 2023).

Pertimbangan patofisiologi DBD perburukan menuju dengue berat terutama dipacu oleh disfungsi regulasi imun dan lonjakan sitokin proinflamasi yang menimbulkan kebocoran plasma, trombositopenia, dan syok. Mekanisme tersebut lebih dipengaruhi oleh kualitas respons imun misalnya antibodi non-netralisasi pada infeksi sekunder, aktivasi sel T, dan badai sitokin dibandingkan sekadar perubahan absolut atau rasio sederhana neutrofil-limfosit. Dengan demikian, komplikasi berat pada DBD biasanya merupakan hasil interaksi mediator imun-humoral yang

kompleks, sehingga fluktuasi RNL tidak selalu menjadi penanda langsung proses patofisiologis yang menentukan keparahan (Bhatt *et al.*, 2024).

Heterogenitas individu dari perbedaan karakteristik pasien seperti usia, status nutrisi, komorbid, jenis infeksi (primer atau sekunder), serta faktor genetik mempengaruhi profil leukosit dan respons sitokin. Akibatnya, RNL dapat berbeda pada pasien dengan derajat keparahan yang sama. Kombinasi faktor-faktor ini menimbulkan sebaran RNL yang luas di populasi, sehingga kekuatan korelasi statistik melemah atau tidak bermakna, walaupun pada subkelompok tertentu mungkin muncul pola yang lebih jelas (Buonacera *et al.*, 2022).

Beberapa laporan riset terdahulu menunjukkan hasil yang tidak seragam. Sebagian studi menemukan kaitan antara RNL dengan keparahan dengue atau parameter seperti hemokonsentrasi, sementara studi lain tidak menemukan hubungan atau menunjukkan bahwa hubungan tersebut sangat dipengaruhi waktu pengambilan sampel. Karena itu, RNL lebih tepat diposisikan sebagai indikator pendukung yang murah dan mudah diakses untuk menilai status inflamasi umum, bukan prediktor tunggal derajat keparahan DBD tanpa mempertimbangkan konteks klinis, waktu pengambilan sampel, dan parameter laboratorium lain (Buonacera *et al.*, 2022).

Evaluasi yang lebih akurat mengenai peran RNL terhadap keparahan DBD memerlukan studi prospektif dengan pengukuran serial pada titik waktu klinis yang terstandar (misalnya hari 1–7 demam), pengendalian faktor perancu (komorbid, nutrisi), serta penggabungan RNL dengan penanda imunologi lain (profil sitokin, antigen/antibodi dengue). Pendekatan longitudinal tersebut dapat mengevaluasi apakah pola perubahan RNL dari waktu ke waktu memiliki nilai prediksi klinis yang lebih baik dibandingkan pengukuran tunggal.

## **BAB V**

### **PENUTUP**

#### **A. Kesimpulan**

Berdasarkan temuan studi tentang hubungan rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahan pada pasien DBD di RSUD Undata Palu Tahun 2024, diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

1. Mayoritas pasien mengalami neutropenia 46 orang (51,7%), jumlah pasien dengan neutrofil normal yaitu 32 orang (36,0%), dan jumlah pasien dengan jumlah neutrofil tinggi yaitu 11 orang (12,4%).
2. Distribusi sampel berdasarkan jumlah limfosit yaitu mayoritas pasien dengan jumlah limfosit rendah (limfositopenia) yaitu 51 orang (57,3%), jumlah pasien dengan jumlah limfosit normal yaitu 32 orang (36,0%) serta jumlah pasien dengan jumlah limfosit tinggi yaitu 6 orang (6,7%).
3. Tidak ditemukan asosiasi yang bermakna antara nilai RNL dan derajat keparahan DBD pada populasi yang diteliti ( $p = 0,891$ ;  $p \geq 0,05$ ).

#### **B. Keterbatasan Penelitian**

Berdasarkan dari pelaksanaan penelitian ini, didapatkan keterbatasan pada penelitian, yaitu sebagai berikut:

1. Waktu pengambilan sampel laboratorium bervariasi antar pasien, sedangkan nilai RNL dipengaruhi oleh fase perjalanan penyakit dengue sehingga hasil dapat bervariasi dan memengaruhi hubungan dengan derajat keparahan.
2. Heterogenitas karakteristik pasien (usia, status infeksi primer/sekunder, dan kondisi klinis) dapat memengaruhi hasil, sehingga temuan bisa berbeda pada populasi yang lebih seragam.

#### **C. Saran**

Mengacu pada hasil yang diperoleh, peneliti mengajukan saran untuk penelitian selanjutnya:

1. Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan desain prospektif sehingga perubahan nilai RNL dapat dipantau secara lebih akurat pada setiap fase perjalanan penyakit.

2. Jumlah sampel penelitian perlu diperbesar agar kekuatan analisis statistik lebih memadai dalam menemukan hubungan yang signifikan.
3. Populasi penelitian sebaiknya lebih homogen, misalnya hanya mencakup kelompok usia tertentu atau dikelompokkan berdasarkan status infeksi dengue primer maupun sekunder.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, S., Kumar, S., Talwar, D., Patel, M., & Reddy, H. (2023). Significance of Neutrophil-lymphocyte Ratio, Neutrophil-platelet Ratio, and Neutrophil-tolymphocyte and Platelet Ratio in Predicting Outcomes in Dengue Patients on Admission in Wardha, Maharashtra, India: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* <https://doi.org/10.7860/jcdr/2023/65292.18658>
- Ajeet Kumar Prajapati. (2024). Significance of neutrophil to lymphocyte ratio evaluation as a prognostic indicator in dengue patients. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*, 18(3), 009–017. <https://doi.org/10.30574/wjbphs.2024.18.3.0313>
- Akhil Koundinya, M., Dasari, D., Kumar, S. A., Manjula, B., Vinaya 5 1 Post, D., & Resident, S. (2021). Neutrophil To Lymphocyte Ratio As Prognostic And Predictor Factor For Severity Of Dengue Fever-A Retrospective Observational Study In A Tertiary Care Centre. *International Archives of Integrated Medicine*, 8(12), 46–2. <http://iaimjournal.com/>
- Amri, I., Hutasoit, G. A., Sekarani, A., Putri, D., & Harun, H. (2025). Comparison of Neutrophile-to-Lymphocyte Ratio Between Dengue Haemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome in Pediatric Patients at Anutapura Hospital Key Messages : 4(1), 162–171.
- Aroca-Crevillén, A., Vicanolo, T., Ovadia, S., & Hidalgo, A. (2024). Neutrophils in Physiology and Pathology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 19, 227–259. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-051222-015009>
- Aryati. (2019). *Buku Ajar Demam Berdarah Dengue* (2nd ed.). Airlangga University Press. <https://ipusnas2.perpusnas.go.id/read-book>
- Bhatt, P., Varma, M., Sood, V., Ambikan, A., & Jayaram, A. (2024). Temporal cytokine storm dynamics in dengue infection predicts severity. *Virus*

*Research*, 341(July 2023), 199306.  
<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2023.199306>

BPS. (2024). *BPS- Kota Palu dalam Angka* (Vol 2).

Buonacera, A., Stancanelli, B., Colaci, M., & Malatino, L. (2022). Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7). <https://doi.org/10.3390/ijms23073636>

Burn, G. L., Foti, A., Marsman, G., Patel, D. F., & Zychlinsky, A. (2021). The Neutrophil. *Immunity*, 54(7), 1377–1391.  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.006>

Cherie, T. J. J., Choong, C. S. H., Abid, M. B., Weber, M. W., Yap, E. S., Seneviratne, S. L., Abeysuriya, V., & de Mel, S. (2024). Immuno-Haematologic Aspects of Dengue Infection: Biologic Insights and Clinical Implications. *Viruses*, 16(7). <https://doi.org/10.3390/v16071090>

Christine, C., Fitri, G. S. G., & Mustafa, M. (2024). Epidemiologi Demam Berdarah Dengue di Kota Palu Tahun 2019 – 2023. *Banua: Jurnal Kesehatan Lingkungan*, 4(2), 57–65. <https://doi.org/10.33860/bjkl.v4i2.4075>

Chua, C. L. L., Morales, R. F., Chia, P. Y., Yeo, T. W., & Teo, A. (2024). Neutrophils – an understudied bystander in dengue? *Trends in Microbiology*, 32(11), 1132–1142. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2024.04.011>

Deshapande, D. V. B., Dinakara, D. N., C, D. S., MG, D. K., Revanna, D. R., & Meda, D. P. (2024). Absolute neutrophil counts and neutrophil to lymphocyte ratio as predictive markers of dengue severity among children. *International Journal of Pediatrics and Neonatology*, 6(2), 74–76.  
<https://doi.org/10.33545/26648350.2024.v6.i2b.84>

Deviyanti, D., Hernaningsih, Y., & Wardhani, P. (2025). *The Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Dengue Hemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome : A Narrative Systematic Review*. 14(32), 4468–4477.

Dewi, D. C. (2024). ANALISIS KADAR Immunoglobulin G Dan Immunoglobulin M TERHADAP PENDERITA DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD) DI RS. HARAPAN DAN DOA KOTA BENGKULU. *Mitra Raflesia (Journal of Health Science)*, 16(2), 25–30.  
<https://doi.org/10.51712/mitrarafllesia.v16i2.414>

Dewi, I. G., Adiwinoto, R. P., Rokhmadhoni Pikir, R., Rusli, C., Biutifasari, V., & Diah Utami, P. (2025). Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of dengue hemorrhagic fever severity in Indonesian pediatric patients: A Single-center retrospective study. *Svāsthya: Trends in General Medicine and Public Health*, 2(4), e104. <https://doi.org/10.70347/svsthya.v2i4.104>

Dinkes Sulawesi Tengah. (2021). Profil Kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah. In *Profil kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah*.  
<https://dinkes.sultengprov.go.id/wp-content/uploads/2022/05/PROFIL-DINAS-KESEHATAN-2021.pdf>

Dinkes Sulawesi Tengah. (2023). Profil Kesehatan Dinas Kesehatan Sulawesi Tengah. In *Profil Kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah*.

Djalilah, G. N., Diwangkara, A. P., Ambar, N. S., & Hartati, E. (2023). Prochubungan Neutrophil Lymphocyte Ratio (Nlr) Terhadap Infeksi Dengue Anak Di Instalasi Rawat Inap Anak Rsud Ra Basoeni Kabupaten Mojokerto. *Proceeding Series*, 51(December), 123–136.

Edrees, W. H., Al-Shehari, W. A., Al-Haddad, A. M., Alrahabi, L. M., Al-Haddad, O. S., & Al-Halani, A. A. (2025). Dengue fever in Yemen: a five-year review, 2020–2024. *BMC Infectious Diseases*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-024-10429-6>

Garini, A., Harianja, S.H., Berliani, Z., Syailendra, A. (2024). ANALISIS LAMA DEMAM DENGAN JENIS LEUKOSIT PADA PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD) DI KOTA PALEMBANG ANALYSIS. 4(1), 102–107.  
<https://doi.org/10.36086/medlabscience.v4i1>

- Ishaque, N., Usman, M., Imran, A., & Malik, N. (2022). Utilization of Neutrophil to Lymphocyte Ratio to Assess Recovery in Patients with Dengue. *J. Haematol Stem Cell Res*, 2(2), 77–80.
- Jatmiko, S. W., Yulistina, D. A., Ardhana, R. P., & Puspitasari, M. (2024). *Correlation between Total Monocyte , Lymphocyte and Basophil Counts , as well as Monocyte-Lymphocyte Ratio with Hematocrit as Indicators of Plasma Leakage in Dengue Virus Infection*. 16(2), 71–83. <https://doi.org/10.23917/biomedika.v16i2.4904>
- Kemenkes. (2021). Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Infeksi Dengue Anak dan Remaja. *Kemenkes*, 67, 1–67.
- Kemenkes. (2023). *Profil Kesehatan Indonesia 2023*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khan, M. B., Yang, Z. S., Lin, C. Y., Hsu, M. C., Urbina, A. N., Assavalapsakul, W., Wang, W. H., Chen, Y. H., & Wang, S. F. (2023). Dengue overview: An updated systemic review. *Journal of Infection and Public Health*, 16(10), 1625–1642. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.08.001>
- King, C. C., & Perng, G. C. (2016). Dengue Hemorrhagic Fever. *Viral Hemorrhagic Fevers*, 04(02), 481–498. <https://doi.org/10.1201/b15172-31>
- Kularatne, S. A., & Dalugama, C. (2022). Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 22(1), 9–13. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0791>
- Lois, E., Hulu, S., Sembiring, B. D., Tobing, J., Lumbanraja, A. M., & Tarigan, M. G. (2024). *LAMA RAWAT INAP PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE DI RUMKIT PUTRI HIJAU TK . II KESDAMI / BB MEDAN TAHUN*. 2(4).
- Marpaung, O. P. E., Jayanti, I., & Saragih, R. A. C. (2024). Hubungan Jumlah Leukosit dan Trombosit terhadap Lama Rawat Inap Pasien Demam Berdarah Dengue Anak Di RSUD Drs. H. Amri Tambunan Deli Serdang. *Njm*, 9(2), 1–

6.

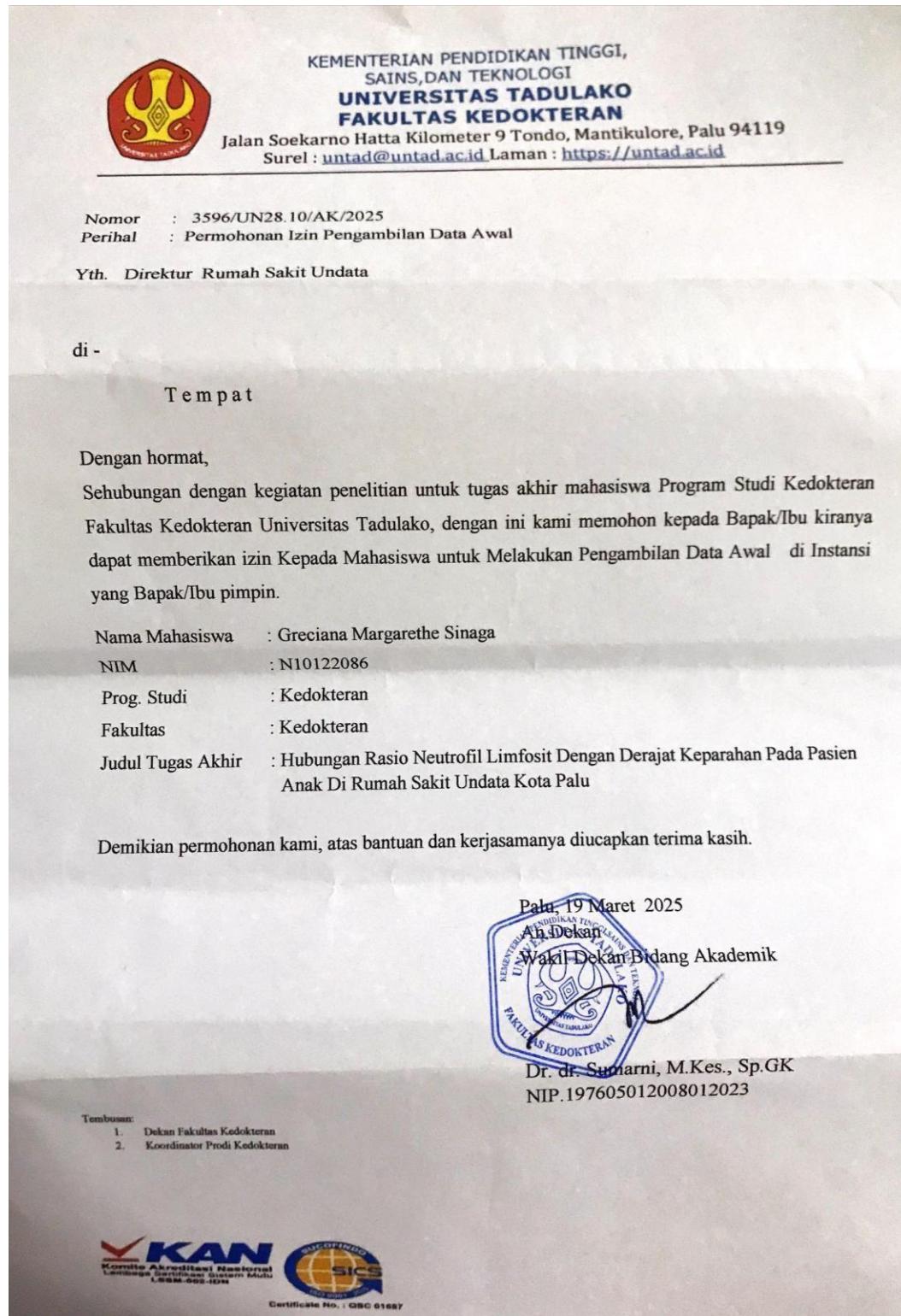
- Marvianto, D., Ratih, O. D., & Nadya Wijaya, K. F. (2023). Infeksi Dengue Sekunder: Patofisiologi, Diagnosis, dan Implikasi Klinis. *Cermin Dunia Kedokteran*, 50(2), 70–74. <https://doi.org/10.55175/cdk.v50i2.518>
- Masyeni, S., Fatawy, R. M., Paramasatiari, A. A. A. L., Maheraditya, A., Dewi, R. K., Winianti, N. W., Santosa, A., Setiabudy, M., Sumadewi, N. T., & Herawati, S. (2023). Dengue seroprevalence study in Bali. *PLoS ONE*, 18(7 July), 1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271939>
- Maulida, Y. R., Amelia, R., & Mayasari, E. (2023). *Correlation Between Neutrophil Lymphocyte Ratio (Nlr) And Platelets Values in Dengue Hemorrhagic Fever Patients at Private Hospital Jatiasih Bekasi Period 2019-2021. 2018*, 13–14.
- Ministério da Saúde. (2022). *National Guideline for Clinical Management of Dengue 2022* (Vol. 9).
- Mission, N. H. (2023). National Guidelines for Clinical Management of Dengue Fever 2023. In *The Lancet* (Vol. 102, Issue 2625). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)44397-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)44397-8)
- Nugraheni, E., Rizqoh, D., & Sundari, M. (2023). Manifestasi Klinis Demam Berdarah Dengue (Dbd). *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan : Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*, 10(3), 267–274. <https://doi.org/10.32539/jkk.v10i3.21425>
- Pagana, K. D., & Pagana, T. J. (2018). *Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests* (6th ed.). Elsevier.
- Parveen, S., Riaz, Z., Saeed, S., Ishaque, U., Sultana, M., Faiz, Z., Shafqat, Z., Shabbir, S., Ashraf, S., & Marium, A. (2023). Dengue hemorrhagic fever: a growing global menace. *Journal of Water and Health*, 21(11), 1632–1650. <https://doi.org/10.2166/wh.2023.114>

- Prajapati, A. K. (2024). Significance of neutrophil to lymphocyte ratio evaluation as a prognostic indicator in dengue patients. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*, 18(3), 009–017. <https://doi.org/10.30574/wjbphs.2024.18.3.0313>
- 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>
- Rezaei Shahrabi, A., Arsenault, G., Nabipoorashrafi, S. A., Lucke-Wold, B., Yaghoobpoor, S., Meidani, F. Z., Rahmati, R., Ghaedi, A., & Khanzadeh, S. (2023). Relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Medical Research*, 28(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01479-8>
- Rosmaini., & Setiawati, E. (2024). Pathogenesis, Symptoms and Diagnosis, and Prevention of Dengue Hemorrhagic Fever in Adults. *Oshada Jurnal*, 1(3), 1–9. <https://nawalaeducation.com/index.php/O/index>
- Sharma, S. K., Kularia, R., Tundwal, V. K., Gaur, S., & Tanwar, P. D. (2023). *The Relation between Neutrophil Lymphocyte Ratio ( NLR ) and Grade of Severity in Dengue Infection*. 15(6), 1658–1663.
- Sherwood, L. (2018a). *Fisiologu Manusia Dari Sel ke Sistem* (9th ed.). EGC.
- Sherwood, L. (2018b). *Human Physiology From Cells to Systems* (9th ed.). EGC.
- Tayal, A., Kabra, S. K., & Lodha, R. (2023). Management of Dengue: An Updated Review. *Indian Journal of Pediatrics*, 90(2), 168–177. <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04394-8>
- Vijay, J., Anuradha, N., & Anbalagan, V. P. (2022). Clinical Presentation and Platelet Profile of Dengue Fever: A Retrospective Study. *Cureus*, 14(8). <https://doi.org/10.7759/cureus.28626>

- Wazib, A., Rahman, S., Mm, B., Ss, S., Fn, K., & Si, M. (2025). Evaluation of Neutrophil-lymphocyte Ratio as a Predictor of Complications in Dengue Infection. *Shaheed Syed Nazrul Islam Med Col J*, 10(1), 73–80.
- WHO. (2024). WHO South-East Asia Region Epidemiological Bulletin. In *World Health Organization*. <https://www.iedcr.gov.bd/site/notices/28d003a9-65a2-49b4-ac2d-503b489a57f3/NIPAH-Virus-Update-04-March-2023>
- Widarti, W., Kalma, K., Herman, H., & Ramadhani, A. F. (2023). Analisis Jumlah Trombosit Dan Leukosit Pada Pasien Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) Di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Barru. *Jaringan Laboratorium Medis*, 5(2), 95–103. <https://doi.org/10.31983/jlm.v5i2.9964>
- Zeb, F., Haleem, K. S., Almuqbil, M., Rashid, M., Hussain, W., Maqbool, F., Tauseef, I., Jafri, L., Mannasaheb, B. A., Hussain, S. A., Quadri, M. S. A., Khormi, A. M. S., & Asdaq, S. M. B. (2024). Age, gender, and infectious status-wise assessments of hematological parameters among patients with dengue infection. *Heliyon*, 10(13), e34053. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34053>

## LAMPIRAN

### Lampiran 1 Surat Izin Pengambilan Data Awal



## Lampiran 2 Etical Clearance

**KOMITE ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN DAN KESEHATAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS TADULAKO**  
Jalan Soekarno Hatta Km. 9 Tondo, Mantikulore, Palu 94119  
Surel : [fk@untad.ac.id](mailto:fk@untad.ac.id) Laman : <https://fk.untad.ac.id>

---

**PERNYATAAN KOMITE ETIK**  
Nomor : 757 / UN28.10 / KL / 2025

Judul penelitian	: Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit dengan Derajat Keparahan pada Pasien Infeksi Demam Berdarah Dengue di RSUD Undata, Kota Palu Tahun 2024.
Peneliti Utama	: Greciana Margarethe BR. Sinaga
No. Stambuk	: N.101 22 086
Anggota peneliti (bisa lebih dari 1) :	1. Dr. Devi Oktafiani, S. Si., M. Ked.Trop
Tanggal disetujui	: 26 Mei 2025
Nama Supervisor	: Dr. Devi Oktafiani, S. Si., M. Ked.Trop.
Lokasi Penelitian (bisa lebih dari 1):	RSUD Undata Kota Palu Provinsi Sulawesi Tengah.

Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako menyatakan bahwa protokol penelitian yang diajukan oleh peneliti telah sesuai dengan prinsip-prinsip etika penelitian menurut prinsip etik dari Deklarasi Helsinki Tahun 2008.

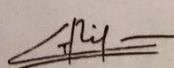
Komite Etik Penelitian memiliki hak melakukan monitoring dan evaluasi atas segala aktivitas penelitian pada waktu yang telah ditentukan oleh Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako.

Kewajiban Peneliti kepada Komite Etik sebagai berikut :

- Melaporkan perkembangan penelitian secara berkala.
- Melaporkan apabila terjadi kejadian serius atau fatal pada saat penelitian
- Membuat dan mengumpulkan laporan lengkap penelitian ke komite etik penelitian.

Demikian persetujuan etik penelitian ini dibuat, untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Palu, 26 Mei 2025  
a.n. Ketua,  
Sekretaris

  
Dr. drg. Tri Setyawati, M.Sc  
NIP.198111172008012006

### Lampiran 3 Surat Izin Permohonan Izin Penelitian



KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI,  
SAINS, DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS TADULAKO  
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Soekarno Hatta Kilometer 9 Tondo, Mantikulore, Palu 94119  
Surel : [untad@untad.ac.id](mailto:untad@untad.ac.id) Laman : <https://untad.ac.id>

Nomor : 5889/UN28.10/AK/2025  
Perihal : Permohonan Izin Penelitian

Yth. Direktur RSUD Undata Palu  
di -

T e m p a t

Dengan hormat,

Sehubungan dengan kegiatan penelitian untuk tugas akhir mahasiswa Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako, dengan ini kami memohon kepada Bapak/Ibu kiranya dapat memberikan izin Kepada Mahasiswa untuk Melakukan Penelitian di Instansi yang Bapak/Ibu pimpin.

Nama Mahasiswa : Greciana Margarethe Br. Sinaga  
NIM : N10122086  
Prog. Studi : Kedokteran  
Fakultas : Kedokteran  
Judul Tugas Akhir : Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit dengan Derajat Keparahan pada Pasien Infeksi Demam Berdarah Dengue di RSUD Undata, Kota Palu  
Tahun 2024

Demikian permohonan kami, atas bantuan dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.

Palu, 27 Mei 2025



Dr. dr. Sumarni, M.Kes., Sp.GK  
NIP.197605012008012023

Tembusan:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako;
2. Koordinator Prodi Kedokteran Universitas Tadulako.



**Lampiran 4 Dokumentasi Pengambilan Data Rekam Medik**



## Lampiran 5 Hasil Uji Analisis Univariat dan Bivariat

### 1. Usia

<b>USIA</b>					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	BAYI(0-12 BULAN)	3	3.4	3.4	3.4
	BALITA (1-5 TAHUN)	11	12.4	12.4	15.7
	PRASEKOLAH (5-6 TAHUN)	5	5.6	5.6	21.3
	ANAK(6-10 TAHUN)	5	5.6	5.6	27.0
	REMAJA (10-18 TAHUN)	19	21.3	21.3	48.3
	DEWASA (19-44 TAHUN)	42	47.2	47.2	95.5
	PRA LANJUT USIA (45-59 TAHUN)	3	3.4	3.4	98.9
	LANJUT USIA (>60 TAHUN)	1	1.1	1.1	100.0
	Total	89	100.0	100.0	

### 2. Jenis Kelamin

<b>JK</b>					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	LAKI-LAKI	46	51.7	51.7	51.7
	PEREMPUAN	43	48.3	48.3	100.0
	Total	89	100.0	100.0	

### 3. Neutrofil dan Limfosit

<b>NEUTROFIL</b>					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	RENDAH	46	51.7	51.7	51.7
	NORMAL	32	36.0	36.0	87.6
	TINGGI	11	12.4	12.4	100.0
	Total	89	100.0	100.0	

## LIMFOSIT

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	RENDAH	51	57.3	57.3	57.3
	NORMAL	32	36.0	36.0	93.3
	TINGGI	6	6.7	6.7	100.0
Total		89	100.0	100.0	

## 4. Rasio neutrofil-limfosit

		RNL			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	RENDAH	9	10.1	10.1	10.1
	NORMAL	37	41.6	41.6	51.7
	TINGGI	43	48.3	48.3	100.0
Total		89	100.0	100.0	

## 5. Derajat Keparahan DBD

		DERAJAT KEPARAHAN			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	DBD GRADE 1	50	56.2	56.2	56.2
	DBD GRADE 2	27	30.3	30.3	86.5
	DBD GRADE 3	11	12.4	12.4	98.9
	DBD GRADE 4	1	1.1	1.1	100.0
Total		89	100.0	100.0	

## 6. Analisis Bivariat

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
RNL	89	.12	14.69	3.9694	3.14395
Valid N (listwise)	89				

### Report

RNL

Derajat_DBD	Mean	N	Std. Deviation
1	3.7926	50	2.94149
2	4.2326	27	3.30983
3	3.4045	11	3.01458
4	11.9200	1	.
Total	3.9694	89	3.14395

### Correlations

		DERAJAT	KEPARAHAN	RNL_LAB
Spearman's rho	DERAJAT	Correlation Coefficient	1.000	.015
		Sig. (2-tailed)	.	.891
		N	89	89
	RNL_LAB	Correlation Coefficient	.015	1.000
		Sig. (2-tailed)	.891	.
		N	89	89