

SKRIPSI

KORELASI ANTARA *NEUTROPHIL-to-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) DAN LAMA RAWAT INAP PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE ANAK



Oleh:

Qonita Luthfiah

04011282025168

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2023

SKRIPSI

KORELASI ANTARA *NEUTROPHIL-to-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) DAN LAMA RAWAT INAP PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE ANAK

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S. Ked)



Oleh:

Qonita Luthfiah

04011282025168

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2023

HALAMAN PENGESAHAN

KORELASI ANTARA *NEUTROPHIL-to-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) DAN LAMA RAWAT INAP PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE ANAK

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)

Oleh:

Qonita Luthfiah

04011282025168

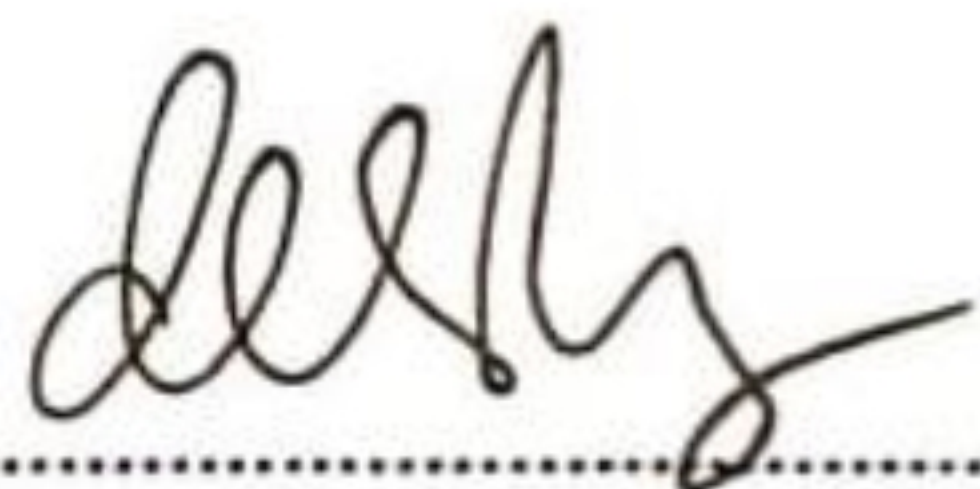
Palembang, 15 Desember 2023

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

Dr. dr. Desi Oktariana, M. Biomed.

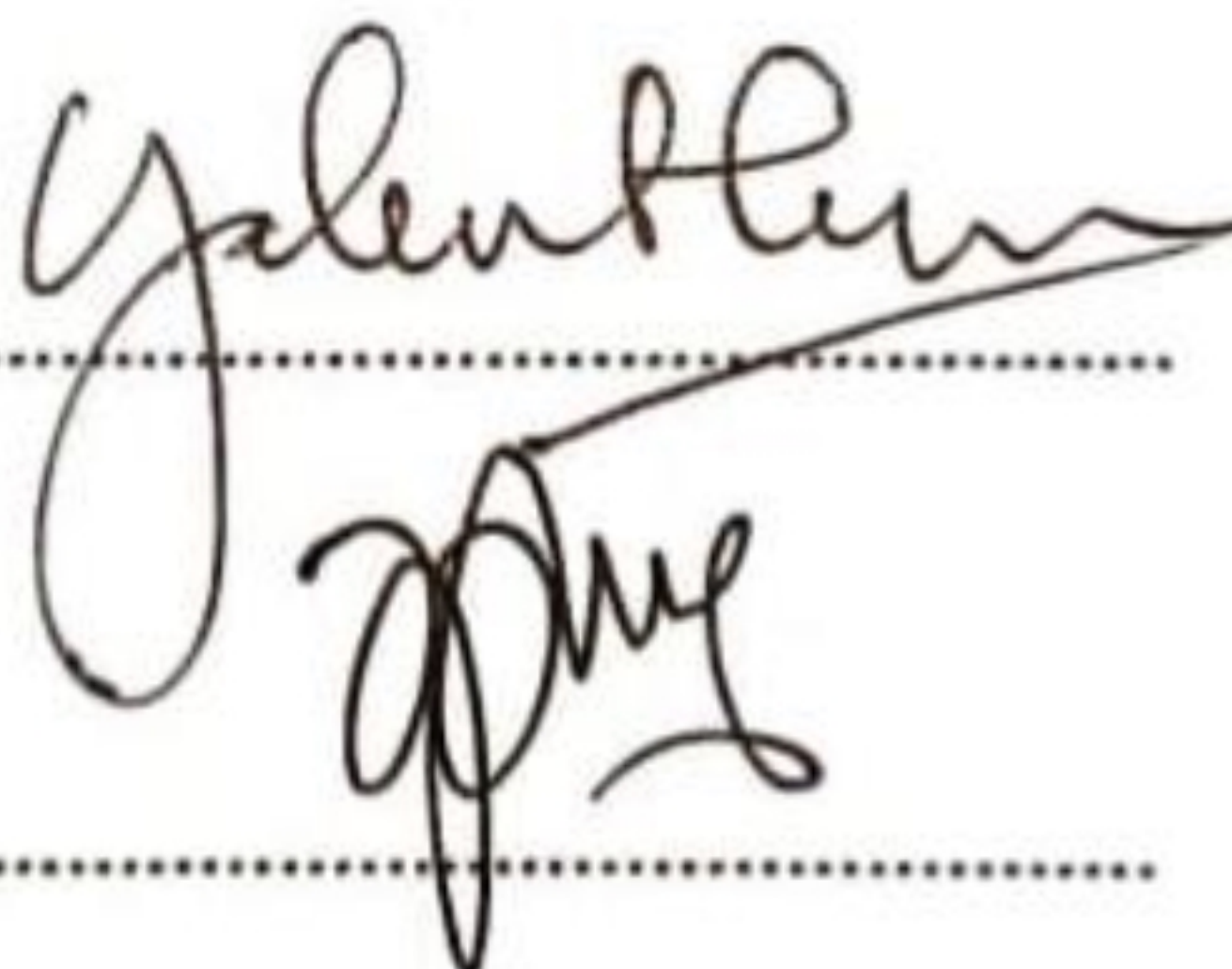
NIP. 199013102015042004



Pembimbing II

dr. Kemas Ya'kub R., Sp.PK., M.Kes.


NIP. 198607212010122010



Penguji I

Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK (K).

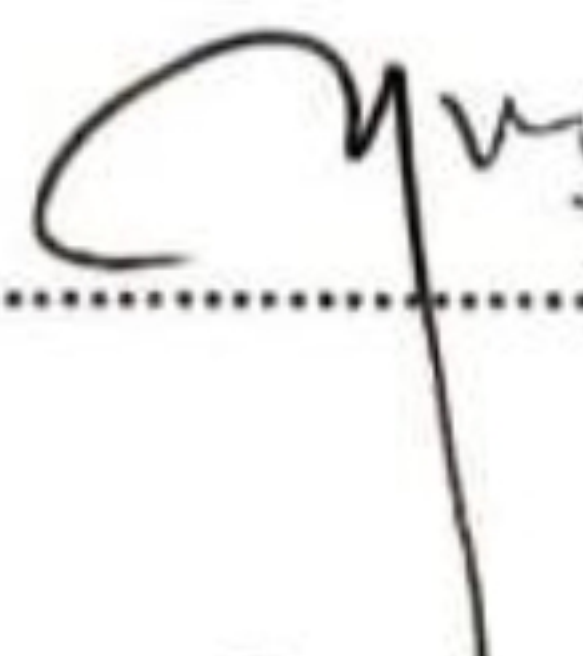
NIP. 198108032006042001



Penguji II

dr. Muhammad Reagan, Sp.PD, M. Kes, FINASIM.

NIP. 198101202008121001



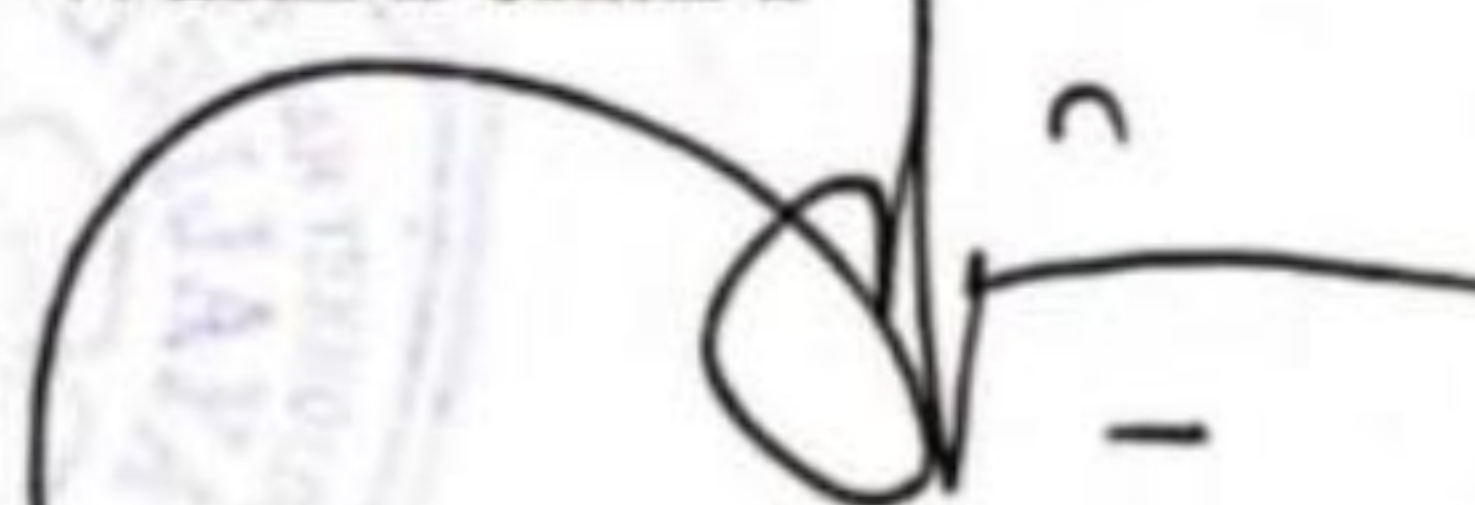
**Ketua Program Studi
Pendidikan Kedokteran**



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001



**Mengetahui,
Wakil Dekan I**



Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir skripsi dengan judul “Korelasi antara *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dan Lama Rawat Inap Pasien Demam Berdarah Dengue Anak” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 15 Desember 2023.

Palembang, 15 Desember 2023

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

Dr. dr. Desi Oktariana, M. Biomed.

NIP. 199013102015042004



Pembimbing II

dr. Kemas Ya'kub R., Sp.PK., M.Kes.

NIP. 198607212010122010



Penguji I

Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK (K).

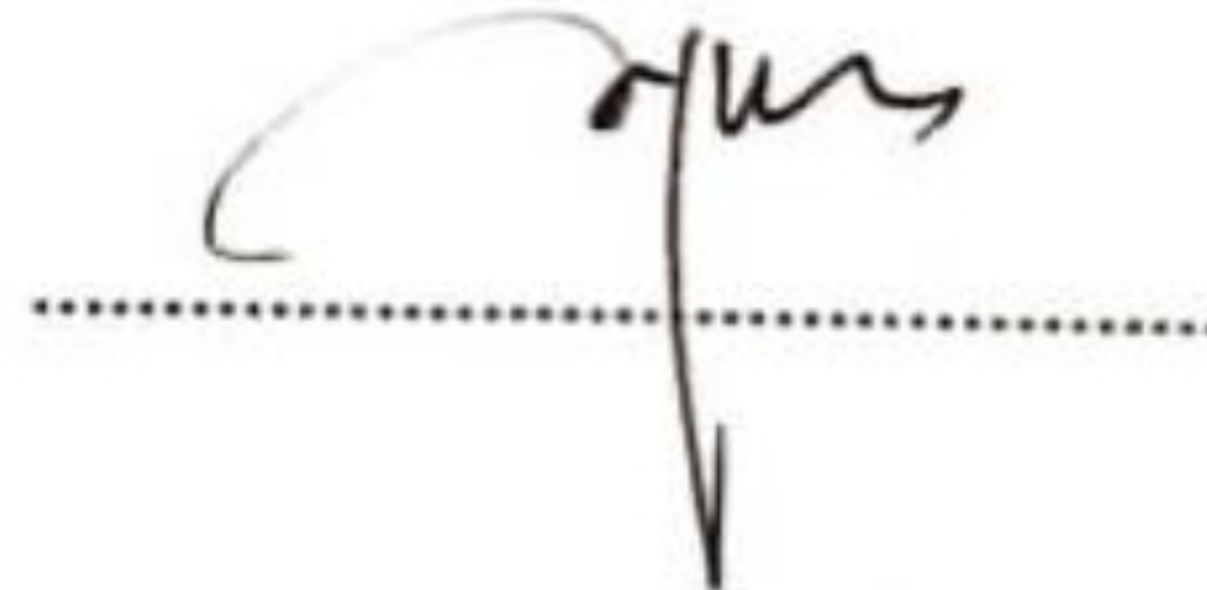
NIP. 198108032006042001



Penguji II

dr. Muhammad Reagan, Sp.PD, M. Kes, FINASIM.

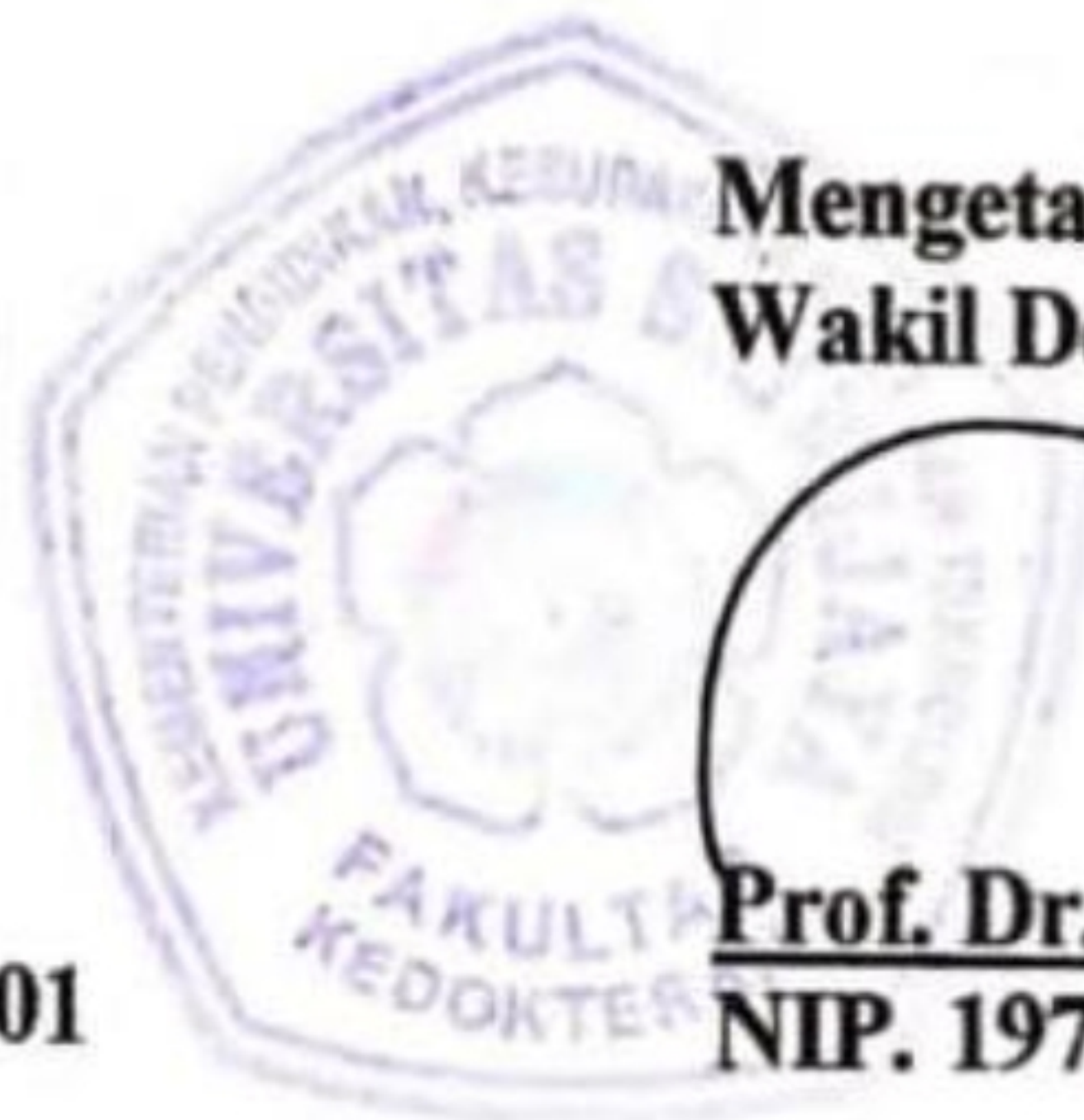
NIP. 1671040110870003



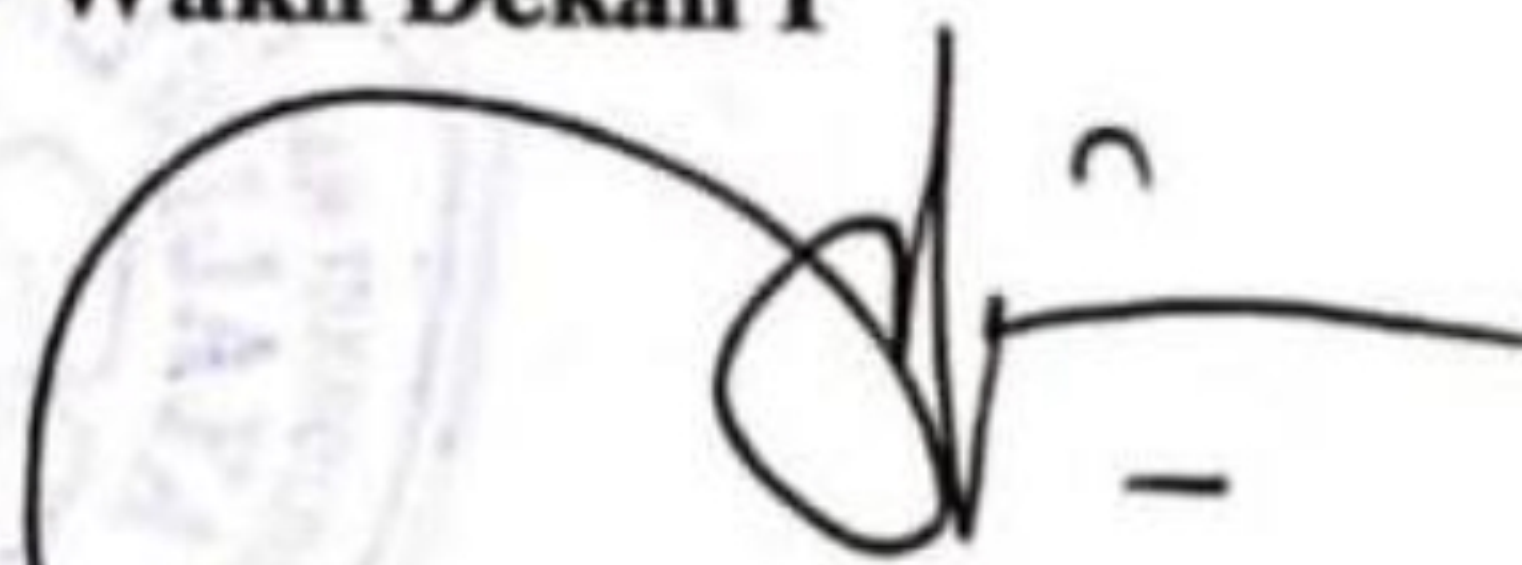
**Ketua Program Studi
Pendidikan Kedokteran**



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001



**Mengetahui,
Wakil Dekan I**



Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Qonita Luthfiah
NIM : 04011282025168
Judul : Korelasi antara *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dan Lama Rawat Inap Pasien Demam Berdarah Dengue Anak

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun



Palembang, 15 Desember 2023



Qonita Luthfiah

ABSTRAK

KORELASI ANTARA *NEUTROPHIL-to-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) DAN LAMA RAWAT INAP PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE ANAK

(Qonita Luthfiah, 15 Desember 2023, 103 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: DBD merupakan salah satu penyakit menular yang menjadi perhatian serius di masyarakat global. Pada fase kritis infeksi dengue akan terjadi juga penurunan nilai NLR yang bisa memperburuk infeksi dan memfasilitasi reproduksi virus dengue dalam sel-sel darah mononuclear. Semakin rendah nilai NLR, maka rawat inap akan lebih lama. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi NLR dan lama rawat inap pasien anak dengan DBD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional* (potong lintang). Sampel penelitian ini adalah pasien anak dengan rawat inap pada 1 Januari 2020 sampai 30 Oktober 2023. Data yang merupakan data sekunder yang berasal dari Rekam Medis dan Laboratorium sentral pasien DBD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Peneliti melakukan pencatatan berupa data usia, jenis kelamin, derajat DBD, awitan demam, nilai NLR, nilai neutrofil dan limfosit.

Hasil: Sebanyak 67 anak memenuhi kriteria penelitian. Karakteristik yang mendominasi adalah usia anak (5-10 tahun) (52.2%), perempuan (52.2%), laki-laki (47.8%), mengalami DBD derajat II (46.3%), dan pasien anak dengan keluhan demam 5 hari (44.8%). Analisis menggunakan analisis bivariat didapatkan bahwa tidak terdapatnya korelasi signifikan antara nilai NLR dan lama rawat inap pasien anak dengan DBD ($p=0.68$; $r=0.224$).

Kesimpulan: Tidak terdapat korelasi yang signifikan antara nilai NLR dan lama rawat inap pasien anak dengan DBD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Perlu dilakukan penelitian lanjut menggunakan metode cohort sehingga dapat melihat secara langsung faktor-faktor yang mempengaruhi lama rawat inap pasien DBD anak.

Kata Kunci: Demam Berdarah Dengue, NLR, Rawat Inap

ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN NEUTROPHIL-to-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) AND LENGTH OF HOSPITALIZATION OF CHILD WITH DENGUE HAEMORAGIC FEVER

(Qonita Luthfiah, December 15st 2023, 103 pages)

Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

Background: DHF is one of infectious diseases that is a serious concern in the global community. At the critical phase, the NLR will decrease which can worsen the infection and facilitating dengue virus reproduction in mononuclear blood cells. If NLR value is lower, the duration of hospitalization will be longer. This research aims to determine the correlation of NLR and the length of hospitalization of child with DHF at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Methods: The research was an observational analytic with a cross-sectional approach. The samples were child with hospitalization from January 1, 2020 to October 30, 2023. The data used was secondary data from Medical Records and Central Laboratory of DHF patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Data were noted such as age, gender, DHF degree, NLR value, onset of fever, neutrophil and lymphocyte values.

Results: 67 children fulfilled the criteria. The characteristics that dominated were child age (5-10 years old) (52.2%), female (52.2%), male (47.8%), DHF grade II (46.3%), and child patients with 5 days fever (44.8%). Bivariate analysis shows that there was no significant correlation between the NLR value and length of hospitalization of child with DHF ($p=0.068$; $r=0.224$)

Conclusion: There was no significant correlation between NLR value and length of hospitalization of child with DHF at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Further research needs to use the cohort method so that it can directly see the factors that affect the length of hospitalization of the child DHF patients

Keywords: Dengue Haemorrhagic Fever, NLR, Hospitalization

RINGKASAN

KORELASI ANTARA *NEUTROPHIL-to-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) DAN LAMA RAWAT INAP PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE ANAK

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 15 Desember 2023

Qonita Luthfiah, dibimbing oleh Dr. dr. Desi Oktariana, M. Biomed dan dr. Kemas Ya'kub R., Sp.PK., M.Kes.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xx + 103 halaman, 6 tabel, 3 gambar, 8 lampiran

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan salah satu penyakit menular yang menjadi perhatian serius di masyarakat global, terutama di daerah tropis dan subtropis, selama beberapa dekade terakhir. Penyakit ini disebabkan oleh virus dengue yang penularannya melalui gigitan nyamuk dari genus *Aedes*, terutama nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Infeksi dengue melibatkan tiga fase, yaitu fase demam, fase kritis, dan fase pemulihan. Pada fase kritis, terjadi juga penurunan neutrophil dan limfosit yang menyebabkan adanya penurunan nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) yang bisa memperburuk infeksi dan memfasilitasi reproduksi virus dengue dalam sel-sel darah mononuclear. Semakin rendah nilai NLR, maka durasi rawat inap akan lebih lama.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi NLR dan lama rawat inap pasien anak dengan DBD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional* (potong lintang). Sampel penelitian ini adalah pasien anak dengan rawat inap pada 1 Januari 2020 sampai 30 Juni 2023. Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang berasal dari Rekam Medis dan Laboratorium sentral pasien DBD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin. Peneliti melakukan pencatatan berupa data usia, jenis kelamin, derajat DBD, nilai NLR, nilai neutrofil dan limfosit.

Hasil penelitian terhadap 67 anak dengan karakteristik yang mendominasi adalah usia anak (5-10 tahun) (52,2%), perempuan (52,2%), laki-laki (47,8) mengalami DBD derajat II (46,3%), dan pasien anak dengan keluhan demam 5 hari (44,8%). Berdasarkan nilai neutrophil didapatkan rerata kadar neutrophil absolut responden peneliti adalah $2721.07 \text{ sel/mm}^3 \pm 2079.16 \text{ sel/mm}^3$ dengan nilai terendah adalah 444 sel/mm^3 dan tertinggi adalah 12272 sel/mm^3 . Berdasarkan nilai limfosit didapatkan bahwa rerata jumlah sel limfosit responden penelitian adalah $2197.92 \text{ sel/mm}^3 \pm 1501.77 \text{ sel/mm}^3$ dengan nilai terendah adalah 290 sel/mm^3 dan tertinggi adalah 7380 sel/mm^3 . Berdasarkan periode atau lama rawat inap didapatkan bahwa rerata lama rawat inap responden adalah $3.57 \text{ hari} \pm 1.33 \text{ hari}$ dengan durasi tersingkat adalah 2 hari dan terlama adalah 8 hari. Berdasarkan rasio neutrophil-limfosit didapatkan bahwa rerata *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) pasien adalah 1.62 ± 1.88 dengan nilai terendah adalah 0.28 dan tertinggi adalah 13. Analisis menggunakan analisis bivariat didapatkan bahwa tidak terdapatnya korelasi signifikan antara nilai NLR dan lama rawat inap pasien anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dengan DBD ($p=0.068$; $r=0.224$). Perlu dilakukan penelitian lanjut

menggunakan metode cohort sehingga dapat melihat secara langsung faktor-faktor yang mempengaruhi lama rawat inap pasien DBD anak.

Kata Kunci: Demam Berdarah Dengue, NLR, Rawat Inap

Kepustakaan: 93 (2008-2023)

SUMMARY

CORRELATION BETWEEN NEUTROPHIL-to-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) AND LENGTH OF HOSPITALIZATION OF CHILD WITH DENGUE HAEMORAGIC FEVER

Scientific paper in the form of Thesis, December 15st 2023

Qonita Luthfiah, dibimbing oleh Dr. dr. Desi Oktariana, M. Biomed dan dr. Kemas Ya'kub R., Sp.PK., M.Kes.

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

xx + 103 pages, 6 tables, 3 images, 8 attachments

Dengue Haemorrhagic Fever (DHF) is one of the infectious diseases that is a serious concern in the global community, especially in tropical and subtropical regions, for several decades. DHF is caused by the dengue virus which is transmitted through the bite of mosquitoes of the *Aedes* genus, mostly *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. Dengue infection involves three phases, namely the febrile phase, critical phase, and recovery phase. At the critical phase, neutrophils and lymphocytes also decrease, making the Neutrophil-to-Lymphocytes Ratio (NLR) value will decrease, which can worsen the infection and facilitating dengue virus reproduction in mononuclear blood cells. If NLR value is lower, the duration of hospitalization will be longer.

This research aims to determine the correlation of NLR and the length of hospitalization of child with DHF at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. The research was an observational analytic with a cross-sectional approach. The samples were child with hospitalization from January 1, 2020 to June 30, 2023. The data used was secondary data from Medical Records and Central Laboratory of DHF patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Data were noted such as age, gender, DHF degree, NLR value, onset of fever, neutrophil and lymphocyte values.

The results of the research of 67 children with dominating characteristic were child age (5-10 years old) (52.2%), female (52.2%), male (48.8%), DHF grade 2 (46.3%), and child patients with 5 days fever (44.8%). Based on the neutrophil value, the mean absolute neutrophil level of the respondents was $2721.07 \text{ cells/mm}^3 \pm 2079.16 \text{ cells/mm}^3$ with the lowest value was 444 cells/mm^3 and the highest was 12272 cells/mm^3 . Based on the lymphocyte value, the mean cell count of the respondents was $2197.92 \text{ cells/mm}^3 \pm 1501.77 \text{ cells/mm}^3$ with the lowest value was 290 cells/mm^3 and the highest was 7380 cells/mm^3 . Based on the period or length of hospitalization, the mean cell count of the respondents was $3.57 \text{ days} \pm 1.33 \text{ days}$ with the shortest duration was 2 days and the longest was 8 days. Based on the NLR, the mean NLR of the respondents 1.62 ± 1.88 with the lowest was 0.28 and the highest was 13. Bivariate analysis shows that there was no significant correlation between the NLR value and length of hospitalization of child with DHF at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang ($p=0.068$; $r=0.224$). Further research needs to use the cohort method so that it can directly see the factors that affect the length of hospitalization of the child DHF patients

Keywords: Dengue Haemorrhagic Fever, NLR, Hospitalization

Citations: 93 (2008-2023)


KATA PENGANTAR

Puji dan syukur peneliti panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, atas rahmat dan bimbingannya peneliti dapat menyelesaikan usulan penelitian yang berjudul “Korelasi Antara *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dan Lama Rawat Inap Pasien Demam Berdarah Dengue di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang”. Skripsi ini disusun sebagai syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Kedokteran Universitas Sriwijaya. Saya menyadari terdapat banyak kendala yang dihadapi, namun berkat arahan, bimbingan, dan bantuan dari berbagai pihak, skripsi ini dapat terselesaikan. Oleh karena itu, dengan ketulusan hati saya mengucapkan terima sebesar-besarnya kepada:

1. Kepada kedua orang tua, Bapak Fenus Antonius dan Ibu Ummi Latifah serta adik-adik saya, Femi, Dika, Balqis, dan Anindya yang senantiasa memberikan doa, dukungan dan kasih sayang kepada saya.
2. Dr. dr. Desi Oktariana, M. Biomed selaku dosen pembimbing 1 dan dr. Kemas Ya'kub R., Sp.PK selaku dosen pembimbing 2, yang senantiasa memberikan waktu, ilmu, masukan, dan arahan dan bimbingannya selama berlangsungnya proses penyusunan penelitian skripsi.
3. Dr. dr. dr. Phey Liana, Sp.PK (K) selaku dosen penguji 1 dan, dr. Muhammad Reagan, Sp.PD, M. Kes, FINASIM selaku penguji 2 yang memberikan saran, kritik, dan masukan selama proses perancangan penelitian skripsi.
4. Terima kasih juga kepada sahabat-sahabat (Yuni, Angela, Khofifah, Nadira, Saffana, Shinta, Ega dan Risyah) saya yang telah membantu memberi masukan dan memberikan semangat selama berjalannya pembuatan skripsi.
5. Semua pihak lainnya yang telah memberikan bantuan dalam penyelesaian skripsi ini.

Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Saya memohon kritik dan saran atas skripsi ini. Saya berharap skripsi ini dapat bermanfaat.

Palembang, 15 Desember 2023



Qonita Luthfiah

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

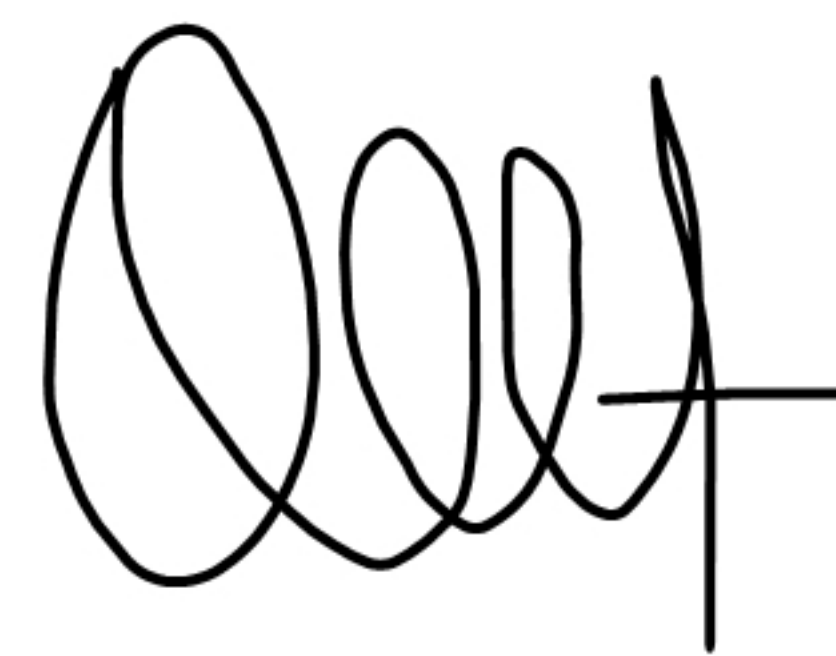
Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Qonita Luthfiah
NIM : 04011282025168
Judul : Korelasi antara *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dan
Lama Rawat Inap Pasien Demam Berdarah Dengue Anak

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 15 Desember 2023



Qonita Luthfiah

DAFTAR ISI

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT.....	vi
RINGKASAN	vii
SUMMARY	ix
KATA PENGANTAR.....	xi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR IAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Hipotesis.....	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
1.5.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.5.2 Manfaat Praktis	4
Bab 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Demam Berdarah Dengue.....	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Etiologi.....	5
2.1.3 Epidemiologi.....	6
2.1.4 Imunopatogenesis.....	7
2.1.5 Klasifikasi	10
2.1.6 Faktor – Faktor yang Berhubungan dengan DBD.....	11

2.1.7	Faktor Risiko	13
2.1.8	Manifestasi Klinis	13
2.1.9	Diagnosis.....	15
2.1.10	Tatalaksana.....	19
2.1.11	Prognosis	20
2.2	<i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)</i>	20
2.3	Lama Rawat Inap	22
2.4	Peran NLR Terhadap Lama Rawat Inap	24
2.5	Kerangka Teori.....	31
2.6	Kerangka Konsep	32
BAB 3 METODE PENELITIAN.....		33
3.1	Jenis Penelitian.....	33
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	33
3.3	Populasi dan Sampel	33
3.3.1	Populasi.....	33
3.3.2	Sampel.....	33
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	34
3.4	Variabel Penelitian	35
3.4.1	Variabel Terikat (<i>Dependent Variable</i>)	35
3.4.2	Variabel Bebas (<i>Independent Variable</i>).....	35
3.5	Definisi Operasional.....	36
3.6	Rencana Pengumpulan Data	41
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data	41
3.8	Alur Kerja Penelitian.....	43
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....		45
4.1	Hasil Penelitian	46
4.1.1	Karakteristik Responden Pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang	46
4.1.2	Hasil Analisis Univariat	47
4.1.3	Hasil Analisis Bivariat	49
4.2	Pembahasan Penelitian.....	49
4.2.1	Karakteristik Responden Penelitian	49

4.2.2	Distribusi Nilai Neutrofil Pasien Anak dengan Demam Berdarah Dengue di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Hasil	51
4.2.3	Distribusi Nilai Limfosit Pasien Anak dengan Demam Berdarah Dengue d RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.....	52
4.2.4	Deskripsi Statistik pada Variabel <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i> (NLR) pada Pasien Anak dengan Demam Berdarah Dengue d RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang	54
4.2.5	Deskripsi Nilai Variabel Lama Rawat Inap Pasien Anak dengan Demam Berdarah Dengue d RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang	55
4.2.6	Korelasi Nilai <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i> dan lama Rawat Inap Pasien anak dengan Demam Berdarah Dengue di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang	56
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....		58
5.1	Kesimpulan	58
5.2	Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA.....		60
LAMPIRAN.....		68
BIODATA.....		83

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Karakteristik responden pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang	46
Tabel 4.2 Hasil Uji Normalitas Variabel Lama Rawat Inap dan NLR pada pasien anak dengan Demam Berdarah Dengue (DBD) di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang	48
Tabel 4. 3 Deskripsi Statistik Variabel Lama Rawat Inap dan NLR Pasien Anak dengan Demam Berdarah Dengue d RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.	48
Tabel 4. 4 Hasil Uji Korelasi Lama Rawat Inap dan NLR Pasien anak dengan Demam Berdarah Dengue di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kerangka Teori.....	31
Gambar 2.2 Kerangka Konsep.....	32
Gambar 3.1 Alur Kerja Penelitian.....	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Persetujuan Sidang Skripsi	68
Lampiran 2. Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.....	69
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya....	69
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian RSUP. Dr. Mohammad Hoesin Palembang....	70
Lampiran 5. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	71
Lampiran 6. Hasil Output SPSS.....	74
Lampiran 7. Lembar Konsultasi.....	79
Lampiran 8. Hasil Pengecekan Plagiarisme.....	82

DAFTAR SINGKATAN

ADE	: <i>Antibody-Dependent Enhancement</i>
ADP	: <i>Adenosine Diphosphate</i>
AL	: <i>Atypical Lymphocyte</i>
ALT	: <i>Alanin Aminotransferase</i>
AST	: <i>Aspartat Aminotransferase</i>
BCRs	: <i>B Cell Receptor</i>
CD4	: <i>Cluster of Differentiation 4</i>
CD8	: <i>Cluster of Differentiation 8</i>
CD25	: Rantai Alfa Interkulen-2 (IL-2)
CO ₂	: Karbon dioksida
DBD	: Demam berdarah dengue
DD	: Demam Dengue
DHF	: Dengue Hemorrhagic Fever
DM	: Diabetes mellitus
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
Fc γ	: FC Receptor
Foxp3+	: Forkhead box P3
GPIb-V-IX	: <i>Glycoprotein Ib-V-IX</i>
GPIIb/IIIa	: <i>Glycoprotein IIb/IIIa</i>
Hb	: Hemoglobin
Ht	: Hematokrit
IFN	: <i>Interferon</i>
IgG	: Immunoglobulin G
IFN- γ	: Interferon Gamma
IL-2	: Interkulen-2
IL-12	: Interkulen-12
IgM	: Immunoglobulin M
KLB	: Kejadian Luar Biasa
KGB	: Kelenjar getah bening
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>

mNS1	: <i>Membrane associated</i>
NF-κB	: <i>Nuclear Factor-KappaB</i>
NLR	: <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i>
NLSF	: <i>Neutrophil Lymphocyte Stress Factor</i>
NS1	: <i>Non-Structural 1</i>
NS3	: <i>Non-Structural 3</i>
NS5	: <i>Non-Structural 5</i>
O ₂	: <i>Oksigen</i>
PAF	: <i>Platelet activating factor</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
sNS1	: <i>Secreted form</i>
SSD	: <i>Syok sindrom dengue</i>
TB	: <i>Tuberkulosis</i>
TNF-α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah salah satu penyakit menular yang menjadi perhatian serius di masyarakat global, terutama di daerah tropis dan subtropis selama beberapa dekade terakhir. DBD disebabkan oleh virus dengue yang termasuk dalam keluarga *Flaviviridae* dan genus *Flavivirus*. Penularannya dapat terjadi melalui gigitan nyamuk dari genus *Aedes*, terutama nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*.^{1,2}

Menurut *World Health Organization* (WHO) (2022), separuh dari jumlah penduduk dunia berisiko terkena demam berdarah, dengan jumlah kasus mencapai 100-400 juta orang setiap tahunnya.³ Tiap tahun, Asia menjadi urutan pertama dalam jumlah penderita DBD sebanyak 70%. DBD merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas Asia Tenggara dengan 57% dari total kasus DBD di Asia Tenggara terjadi di Indonesia.⁴ Anak-anak di Indonesia merupakan kelompok yang rentan terhadap infeksi dengue. Mulai dari tahun 2016 hingga 2019, insiden kasus infeksi dengue pada kelompok usia 0-14 tahun secara berturut-turut mencapai 54,74%, 51,66%, 51,76%, dan 53,08%. Bahkan hingga pertengahan tahun 2020, angka insidensinya mencapai 53,41%.⁵ Pada tahun 2016 anak pada usian 5-14 tahun menjadi golongan terbanyak yang mengalami DBD di Indonesia mencapai 43,44% dan umur 15-44 tahun mencapai 33,25%. Menurut laporan Kementerian Kesehatan (Kemenkes) Indonesia, hingga tanggal 20 Februari 2022, tercatat total 13.776 kasus DBD. Dari jumlah tersebut, terdapat 145 kasus yang berujung pada kematian. Di antara kota-kota terdampak, Kota Bandung memiliki 598 kasus, disusul oleh Kota Depok dengan 394 kasus. Kabupaten Bogor dan Sumedang sama-sama melaporkan 347 kasus. Sementara itu, di Kabupaten Cirebon dilaporkan 317 kasus.⁶ Menurut Badan Pusat Statistik Provinsi Sumatera Selatan, pada tahun 2022 di kota Palembang terdapat 2854 kasus DBD. Jumlah ini meningkat dari tahun 2021 sebanyak 1135 kasus.⁷

Leukosit memiliki peran penting dalam melawan infeksi melalui fagositosis untuk menghancurkan virus yang menginvasi dan melalui produksi antibody yang

dapat mengeliminasi atau membuat agen infeksi menjadi tidak aktif. Jenis sel utama dalam leukosit adalah Neutrofil dan Limfosit, yang berperan dalam proses inflamasi dan respons terhadap infeksi. Oleh karena itu, penilaian terhadap respons imun dapat dibandingkan berdasarkan perbandingan antara kedua jenis sel tersebut.⁸

Ada tiga fase dalam infeksi dengue, yaitu fase demam, fase kritis, dan fase pemulihan.^{9,10} Fase demam ditandai dengan jumlah leukosit dominan terhadap sel neutrofil. Fase kritis ditandai dengan kebocoran plasma berdasarkan peningkatan hematokrit dan munculnya leucopenia yang umumnya terjadi ketika fase demam berakhir. Fase pemulihan ditandai dengan penghentian kebocoran plasma. Gejala ini dapat dikenali melalui peningkatan yang mencolok dalam keadaan kesehatan pasien dan beberapa individu mengalami brakikardi yang dikenal sebagai brakikardi pemulihan.^{11,12}

Mekanisme terjadinya kebocoran plasma dapat muncul akibat adanya penurunan jumlah trombosit dan gangguan pembekuan darah yang terjadi pada pasien DBD. Respons imun dan inflamasi yang kuat dapat menyebabkan aktivasi sel-sel endotelial yang ada di dinding pembuluh darah, sehingga terjadi perubahan struktur dan fungsi dinding pembuluh darah, yang juga memfasilitasi terjadinya kebocoran plasma.^{11,13-15} Selain itu, pada fase kritis terjadi pula penurunan neutrofil dan limfosit yang menyebabkan menurunnya nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) yang bisa memperburuk infeksi dan memfasilitasi reproduksi virus dengue dalam sel-sel darah mononuclear. Situasi inilah yang dapat menyebabkan kebocoran plasma selama tahap kritis. Adanya peningkatan permeabilitas pembuluh darah menyebabkan kebocoran plasma dan berpotensi menyebabkan perdarah. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah ini bersifat sementara dan menyebabkan plasma bocor ke dalam rongga peritoneum, rongga pleura, dan ruang jaringan yang disebut ruang ketiga. Semakin rendah nilai NLR maka durasi rawat inap akan lebih lama.^{11,14-18}

Neutrophil-to-Lymphocyte ratio dihitung dengan membandingkan jumlah absolut neutrofil dengan jumlah absolut limfosit dalam darah. *Neutrophil-to-Lymphocyte ratio* memiliki hubungan dengan kejadian mortalitas maupun lama rawat inap pasien demam berdarah dengue. Menurut penelitian Yasmina di RSUD Drs. Amri Tambunan Deli Serdang (2022), yang mengamati hubungan NLR

dengan lama rawat inap pasien sepsis, menunjukkan bahwa nilai NLR berkorelasi yang bermakna dengan lama rawat inap.¹⁹ Menurut penelitian Thaharatin di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Lampung (2020), tidak terdapat hubungan antara NLR dengan lama rawat inap pada pasien stroke iskemik.²⁰ Penelitian terkait hubungan NLR dan lama rawat inap pasien demam berdarah dengue belum banyak dilakukan. Oleh karena itu, penting untuk mengetahui korelasi NLR dan lama rawat inap pasien demam berdarah dengue di poli rawat inap rumah sakit umum pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara NLR dan lama rawat inap pasien anak dengan demam berdarah dengue di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Januari 2020 – 30 Oktober 2023?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi NLR dan lama rawat inap pasien anak dengan demam berdarah dengue di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Januari 2020 – 30 Oktober 2023.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi usia dan jenis kelamin pada pasien anak dengan demam berdarah dengue di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Januari 2020 - 30 Oktober 2023.
2. Mengetahui distribusi derajat keparahan pasien anak dengan demam berdarah dengue di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Januari 2020 - 30 Oktober 2023.
3. Mengetahui distribusi nilai neutrofil pada pasien anak demam berdarah dengue di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Januari 2020 - 30 Oktober 2023.
4. Mengetahui distribusi nilai limfosit pada pasien anak dengan demam berdarah dengue di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Januari 2020 - 30 Oktober 2023.

5. Mengetahui distribusi NLR pada pasien anak dengan demam berdarah dengue di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Januari 2020 - 30 Oktober 2023.
6. Mengetahui lama rawat inap pasien anak dengan demam berdarah dengue di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Januari 2020 - 30 Oktober 2023.
7. Menganalisis korelasi antara NLR dan lama rawat inap pasien anak dengan demam berdarah dengue di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Januari 2020 - 30 Oktober 2023.

1.4 Hipotesis

Terdapat korelasi antara *Neutrophil-to-Lymphocyte ratio* NLR dan lama rawat inap pasien anak dengan demam berdarah dengue di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Januari 2020 - 30 Oktober 2023.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

1. Hasil penelitian ini diharapkan bisa digunakan untuk sumber informasi memprediksi lama rawat inap pada pasien anak dengan demam berdarah dengue.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berguna dan dilanjutkan untuk referensi terkait korelasi antara NLR dan lama rawat inap pasien anak dengan demam berdarah dengue.

1.5.2 Manfaat Praktis

Diharapkan bisa dilanjutkan sebagai marker prediktor dari lama rawat inap pasien anak dengan demam berdarah dengue.

DAFTAR PUSTAKA

1. Salim MF, Syairaji M, Wahyuli KT, Muslim NNA. Pengembangan Sistem Informasi Surveilans Demam Berdarah Dengue Berbasis Mobile sebagai Sistem Peringatan Dini Outbreak di Kota Yogyakarta. *Jurnal Kesehatan Vokasional*. 2021;6(2):99.
2. Roy SK, Bhattacharjee S. Dengue virus: Epidemiology, biology, and disease aetiology. *Canadian Journal of Microbiology*. Canadian Science Publishing; 2021;67:687–702.
3. World Health Organization. Dengue and severe dengue. World Health Organization: WHO; 2022:3. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
4. World Health Organization. Dengue and severe dengue. 2023:2. Available from: https://www-who-int.translate.goog/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=id&_x_tr_hl=id&_x_tr_pto=tc
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Tatalaksana Infeksi Dengue Anak dan Remaja. 2021:30-31.
6. Rizaty MA. Musim Penghujan, Terjadi 13.776 Kasus DBD pada Awal 2022 |Databoks. 2022. Available from: <https://databoks.katadata.co.id/datapublish/2022/03/01/musim-penghujan-terjadi-13776-kasus-dbd-pada-awal-2022>
7. Badan Pusat Statistik. Jumlah Kasus Penyakit Menurut Jenis Penyakit (Kasus). Badan Pusat Statistik; 2023;1:1. Available from: <https://sumsel.bps.go.id/indicator/30/368/1/jumlah-kasus-10-penyakit-terbanyak.html>
8. John DV, Lin YS, Perng GC. Biomarkers of severe dengue disease - A review. Vol. 22, *Journal of Biomedical Science*. BioMed Central Ltd.2015;22:3-5
9. Mulik V, Dad N, Buhmaid S. Dengue in pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 202;261:205–10.
10. Hasan S, Jamdar S, Alalowi M, Al Ageel Al Beaiji S. Dengue virus: A global human threat: Review of literature. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016;6:1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4784057/>
11. Ummaimah Epiloksa A, Syahrul Z. Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit Dengan Skor Sequential Organ Failure Assesment Pada Pasien Sepsis Di

- Intensive Care Unit RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2020;9:6-11. Available from: <http://jurnal.fk.unand.ac.id>
12. Halstead S, D V. Dengue Shock Syndrome - an overview | ScienceDirect Topics. 2023. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/dengue-shock-syndrome>
 13. Prijanto SA, Wayan I, Suryawan B, Kadek I, Departemen S, Kesehatan I, et al. Rasio Neutrofil-Limfosit sebagai Prediktor Kejadian Syok pada Demam Berdarah Dengue pada Anak di Rumah Sakit Umum Daerah Wangaya, Denpasar Neutrophile Lymphocyte Ratio as a Predictor of Shock in Dengue Hemorrhagic Fever in Children at Wangaya Hospital, Denpasar. *Vol. 24, Sari Pediatri*. 2023;24:10-11
 14. Nisa K. Karakteristik Infeksi Dengue Dengan Kebocoran Plasma. 2018;26:9-10.
 15. Yuditya DC, Sudirgo I. The Relation between Neutrophil Lymphocyte Count Ratio (NLCR) and Dengue Infection Grade of Severity in Adult Patients in RS Muhammadiyah Ahmad Dahlan Kediri in January 2019. *Strada Jurnal Ilmiah Kesehatan*. 2020;9(1):20–5.
 16. Prijanto SA, Wayan I, Suryawan B, Kadek I, Departemen S, Kesehatan I, et al. Rasio Neutrofil-Limfosit sebagai Prediktor Kejadian Syok pada Demam Berdarah Dengue pada Anak di Rumah Sakit Umum Daerah Wangaya, Denpasar Neutrophile Lymphocyte Ratio as a Predictor of Shock in Dengue Hemorrhagic Fever in Children at Wangaya Hospital, Denpasar. *Sari Pediatri*. 2023;24:7-10
 17. Widoyono A. Penyakit tropis : epidemiologi, penularan, pencegahan dan pemberantasannya. 2008. Available from: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20394464&lokasi=lokal>
 18. Martina BEE, Koraka P, Osterhaus ADME. Dengue virus pathogenesis: An integrated view. *Clinical Microbiology Reviews*. 2009;22:564–81.
 19. Yasmina D. Hubungan Neutrofil Limfosit Rasio dengan Lama Rawat Inap pada Pasien Sepsis Akibat Pneumonia. 2022;22:6.
 20. Wulandari TG. Hubungan Antara Rasio Jumlah Neutrofil Limfosit dengan Lama Rawat Inap Pada Pasien Stroke Iskemik di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *Fakultas Kedokteran*. 2020;27:10-11. Available from: <https://onsearch.id/Record/IOS4198.61715/Details>
 21. Tayal A, Kabra SK, Lodha R. Management of Dengue: An Updated Review. *Indian J Pediatr*. 2022;22:90.
 22. Dhaniswara A, Ked S. Demam Berdarah Dengue pada Anak. 2015;22:22-6.

23. Amelinda YS, Wulandari RA, Asyary A. The effects of climate factors, population density, and vector density on the incidence of dengue hemorrhagic fever in South Jakarta Administrative City 2016-2020: an ecological study. *Acta Biomedica*. 2022;93(6):10-13.
24. Kementerian Kesehatan. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 25 Tahun 2016:30-31.
25. Kularatne SA, Dalugama C. Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2022;22(1):9–13.
26. St. John AL, Rathore APS. Adaptive immune responses to primary and secondary dengue virus infections. Vol. 19, *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group; 2019;19:218–30.
27. Gubler DJ, Ooi EE, Vasudevan S, Farrar J. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Wallingford Cabi. 2014;2:12.
28. Fauci A. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Professional Publishing; 2008;9(17):56.
29. Dania IA. *Gambaran Penyakit dan Vektor Demam Berdarah Dengue*. 2016;3:4.
30. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B, Ham Tu B, Chi Minh City H. *Current Concepts Dengue*. *N Engl J Med*. 2012;266:67-70.
31. Dalugama C, Shelton J, Ekanayake M, Gawarammana IB. Dengue fever complicated with Guillain-Barré syndrome: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2018;12:75.
32. Kok BH, Lim HT, Lim CP, Lai NS, Leow CY, Leow CH. Dengue virus infection – a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. *Virus Research*. Elsevier B.V.2023;324:65-70.
33. De Azeredo EL, Monteiro RQ, De-Oliveira Pinto LM. Thrombocytopenia in dengue: Interrelationship between virus and the imbalance between coagulation and fibrinolysis and inflammatory mediators. 2015, *Mediators of Inflammation*. Hindawi Publishing Corporation. 2015;38:8-13.
34. Ananda Rao A, U RR, Gosavi S, Menon S. Dengue Fever: Prognostic Insights From a Complete Blood Count. *Cureus*. 2020;12:5-9.
35. Rajapakse S. Dengue shock. *J Emerg Trauma Shock*. 2011;4:120. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3097561/>
36. Ananda Rao A, U RR, Gosavi S, Menon S. Dengue Fever: Prognostic Insights From a Complete Blood Count. *Cureus*. 2020;20:7-11.
37. Usnawati U. *Epidemiologi Demam Berdarah Dengue*. 2018;2:2.

38. Zhong Z, Zhang H, Xu T, Hao J, Chen X, Sun S, et al. Identification and verification of immune-related biomarkers and immune infiltration in diabetic heart failure. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:2-5.
39. Pang T, Cardoso MJ, Guzman MG. Of cascades and perfect storms: The immunopathogenesis of dengue haemorrhagic fever-dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Immunology and Cell Biology.* 2007;85:43–5.
40. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No 25 Tahun 2014 Tentang Kesehatan Anak. 2014:10-13.
41. Mirna M, Schmutzler L, Topf A, Hoppe UC, Lichtenauer M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio predict length of hospital stay in myocarditis. *Sci Rep.* 2021;11(1).
42. Anies. Manajemen Berbasis Lingkungan. Elex Media Komputindo; 2006;2:3.
43. Kementerian Kesehatan. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Infeksi Dengue Pada Dewasa. 2020:31-32.
44. World Health Organization. Comprehensive Guideline for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Revised and expanded edition. WHO Regional Office for South-East Asia; 2011:2. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204894>
45. Nopianto H. Faktor-faktor yang Berpengaruh Terhadap Lama Rawat Inap Pada Pasien Demam Berdarah Dengue di RSUP DR Kariadi Semarang. 2012;1:7.
46. Zulhaidah Arthamin M, Dharma R, Arif M, Kumalawati J, Sennang Andi Nanggung N, Nugraha J, et al. Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory. 2017;23:11. Available from: <http://www.indonesianjournalofclinicalpathology.or.id>
47. Syam I, Khair H, Studi Kesehatan Masyarakat Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Makassar P. Faktor-faktor Yang Berhubungan Dengan Lama Hari Rawat Inap pada Pasien DBD di RSUD Barru. 2019;9(2):4.
48. Chen HR, Lai YC, Yeh TM. Dengue virus non-structural protein 1: A pathogenic factor, therapeutic target, and vaccine candidate. *Journal of Biomedical Science.* BioMed Central Ltd. 2018;25:3-5.
49. Lebeau G, Lagrave A, Ogire E, Grondin L, Seriacaroupin S, Moutoussamy C, et al. Viral toxin NS1 implication in dengue pathogenesis making it a pivotal target in development of efficient vaccine. *Vaccines.* MDPI; 2021;9:2-5.

50. Dalugama C, Gawarammana IB. Lessons learnt from managing a case of dengue hemorrhagic fever complicated with acute liver failure and acute kidney injury: a case report. *J Med Case Rep.* 2018;12:7-8.
51. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Infeksi Dengue Anak dan Remaja. 2021:35.
52. Schaefer TJ, Wolford RW. Dengue Fever. StatPearls Publishing. 2022;5:1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430732/>
53. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI. 2022;23:5.
54. Orakpoghenor O, Avazi DO, Markus T, Olaolu O. Lymphocytes: A Brief Review Bacteriology View project Severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (COVID-19) View project. 2019;3:11-13. Available from: www.scireslit.com
55. Saputra Y. Rasio NLCR Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Infeksi Bakteri. 2019;20:1-3.
56. Darwis I, Ngurah Pradnya Wisnu GP, Mentari S, Abdul Moeloek Provinsi Lampung H, Patologi Klinik RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung KH. Pengaruh Nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) sebagai Prediktor Mortalitas pada Pasien Ulkus Diabetikum Pengaruh Nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) sebagai Prediktor Mortalitas pada Pasien Ulkus Diabetikum. 2020;4:2-3.
57. Dewa RPBP, Saraswati MR, Budhiarta AAG, Suastika K, Dwipayana IMP, Semadi IMS, et al. Hubungan nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) terhadap parameter laboratorium pada pasien DM tipe 2 yang terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis.* 2022;13(2):607–12.
58. Cahyani S, Rizkianti T, Susantiningsih T. Hubungan Jumlah Trombosit, Nilai Hematokrit dan Rasio Neutrofil-Limfosit Terhadap Lama Rawat Inap Pasien DBD. *Seminar Nasional Riset Kedokteran.* 2020;3:4.
59. Java Islami Yuntoharjo P, Arkhaesi N. Perbandingan Antara Nilai Rasio Neutrofil Limfosit Pada Anak Dengan Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue. *Hardian JKD.* 2018;7(2):801–12.
60. Cahyani S, Rizkianti T, Susantiningsih T. Hubungan Jumlah Trombosit, Nilai Hematokrit dan Rasio Neutrofil-Limfosit Terhadap Lama Rawat Inap Pasien DBD. *Seminar Nasional Riset Kedokteran.* 2020;2:7.
61. Opasawatchai A, Amornsupawat P, Jiravejchakul N, Chan-in W, Spoerk NJ, Manopwisedjaroen K, et al. Neutrophil activation and early features of net

- formation are associated with dengue virus infection in human. *Front Immunol.* 2019;10:12-14.
62. Kunder M, Lakshmaiah V, Moideen Kutty A V. Plasma Neutrophil Elastase, α 1-Antitrypsin, α 2-Macroglobulin and Neutrophil Elastase- α 1-Antitrypsin Complex Levels in patients with Dengue Fever. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 2018;33(2):218–21.
 63. Wahala WMPB, de Silva AM. The human antibody response to dengue virus infection. *Viruses.* 2011;3:2374–95.
 64. Ye G, Xu Z, Yang M, Wang J, Liang J, Yin J, et al. Clinical features and transmission risk analysis of dengue virus infections in Shenzhen, During 2014–2019. *Comput Struct Biotechnol J.* 2023;21:3728–35.
 65. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI; 2022;23:11.
 66. Dahlan MS. Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran Kesehatan. 2010:62-63. Available from: <http://www.penerbitsalemba.com>
 67. Millatya H. Hubungan antara Neutrophil Lymphocyte Rasio dengan Mortalitas Pasien Covid-19 (Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang Dirawat Inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Mei -Agustus 2021). 2022;2:4. Available from: http://repository.unissula.ac.id/25475/1/30101800078_fullpdf.pdf?shem=iosie
 68. Maria M, Naim N, Armah Z. Description of The Amount of Lymphocyte and Neutrophil Ratio in Acute Appendicitis Patients in DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar Hospital. *Jurnal Media Analisis Kesehatan.* 2019;10(2):119.
 69. Umar F, Andrajati R. Pedoman Interpretasi Data Klinik. 2011:1. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/303523819>
 70. Heryana A. Analisis Data Penelitian Kuantitatif. 2020;87-88.
 71. Roflin E, Pariyana. Metode Penelitian Kesehatan. Penerbit Nem; 2022;60.
 72. Hussain W, Shaikh M, Hanif M, Ashfaq M, Ahmed H, Nisa B u. Pattern and Outcome of Dengue Fever in a Pediatric Tertiary Hospital: A Retrospective Report. *Cureus.* 2021;3:2.
 73. Sasmono RT, Santoso MS, Pamai YWB, Yohan B, Afida AM, Denis D, et al. Distinct Dengue Disease Epidemiology, Clinical, and Diagnosis Features

- in Western, Central, and Eastern Regions of Indonesia, 2017–2019. *Front Med (Lausanne)*. 2020;20:7.
74. Made Susila Utama I, Lukman N, Sukmawati DD, Alisjahbana B, Alam A, Murniati D, et al. Dengue viral infection in Indonesia: Epidemiology, diagnostic challenges, and mutations from an observational cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(10):4.
 75. Lim JK, Chanthavanich P, Limkittikul K, Lee J, Sirivichayakul C, Lee KS, et al. Research article clinical and epidemiologic characteristics associated with dengue fever in 2011–2016 in bang phae district, ratchaburi province, thailand. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(6):3.
 76. Sinha B, Goyal N, Kumar M, Choudhary A, Arya A, Revi A, et al. Incidence of lab-confirmed dengue fever in a pediatric cohort in Delhi, India. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(4):6.
 77. Thein TL, Lye DC, Leo YS, Wong JGX, Hao Y, Wilder-Smith A. Short report: Severe neutropenia in dengue patients: Prevalence and significance. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2014;90(6):984–7.
 78. Osuna-Ramos JF, Reyes-Ruiz JM, Ochoa-Ramírez LA, Jesús-González LA De, Ramos-Payán R, Farfan-Morales CN, et al. The Usefulness of Peripheral Blood Cell Counts to Distinguish COVID-19 from Dengue during Acute Infection. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(2):3-6.
 79. Kotepui M, PhunPhuech B, Phiwklam N, Uthaisar K. Differentiating between dengue fever and malaria using hematological parameters in endemic areas of Thailand. *Infect Dis Poverty*. 2017;6(1):4.
 83. Java Islami Yuntoharjo P, Arkhaesi N. Perbandingan antara Nilai Rasio Neutrofil Limfosit (NLCR) pada Anak dengan Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue. *Hardian JKD*. 2018;7(2):801–12.
 84. Gita Suriantina N. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Media Husada Aplikasi Survival Lama Perawatan Pasien Demam Bedarah Dengue di Rumah Sakit Permata Bunda Malang. Survival Analyse Length Of Periode Of Dengue Hemorrhagic Fever Patients In Rumah Sakit Permata Bunda Malang*. 2018;6:5.
 85. Eka Suryandari A, Anasari T, Bina Cipta Husada Purwokerto Jl Pahlawan Gg No Stik V. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Lama Perawatan Pasien Demam Berdarah Dengue. 2019;3:5.
 86. Prayon KM, Oncog AS. *Acta Scientific Paediatrics (ISSN: 2581-883X) Absolute Neutrophil Counts and Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Early Predictive markers of Dengue Severity among Children admitted in Governor Celestino Gallares Memorial Hospital: A 5-Year Retrospective Study*. 2022;22:7.

87. Irmayanti I, Nurulita A, Sennang N. Neutrophil/Lymphocyte Count Ratio on Dengue Hemorrhagic Fever (Rasio Netrofil/Limfosit pada Demam Berdarah Dengue). *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2018;23:2-4.
88. Yuditya DC, Sudirgo I. The Relation between Neutrophil Lymphocyte Count Ratio (NLCR) and Dengue Infection Grade of Severity in Adult Patients in RS Muhammadiyah Ahmad Dahlan Kediri in January 2019. *STRADA Jurnal Ilmiah Kesehatan*. 2020;9(1):20–5.
89. Nusa KC, Mantik MFJ, Rampengan N. Hubungan Ratio Neutrofil dan Limfosit pada Penderita Penyakit Infeksi Virus Dengue. *e-CliniC*. 2015;3:4. Available from: <https://ejournal.unsrat.ac.id/v3/index.php/eclinic/article/view/6764>
90. Chang CJ, Chen CS, Tien CJ, Lu MR. Epidemiological, clinical and climatic characteristics of dengue fever in Kaohsiung City, Taiwan with implication for prevention and control. *PLoS One*. 2018;13(1):2.
91. Mustafa Z, Khan HM, Azam M, Sami H, Ali SG, Ahmad I, et al. Insight into the seroepidemiology and dynamics of circulating serotypes of dengue virus over a 4 year period in western Uttar Pradesh, India. *Access Microbiol*. 2023;5(6):6.
92. Adrizain R, Husna AH, Rezano A. Correlation of Thrombocytopenia and Length of Hospitalization in Dengue Child Patient. *Global Medical & Health Communication (GMHC)*. 2020;8(2):6-7.
93. Rahayu MS. The Relationships of Clinical Features and Laboratory as Risk Factors of Shock in Dengue Hemorage Fever. 2019;3:9.