

Artikel Penelitian

HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN DERAJAT KEPARAHAN DEMAM BERDARAH DENGUE PADA PASIEN DEWASA DI RS TK. II PROF. DR. J.A. LATUMETEN DAN RS BHAYANGKARA TK. III AMBON 2023 - 2024

Khaerah Umma¹, Vina Z. Latuconsina², Indrawanti Kusadhiani³, Rahmi R. Latif⁴, Is Asma'ul Haq Hataul³, Ingrid Hutagalung⁵, Rif'ah Zafarani Soumena⁶, Nathalie Kailola⁷

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia

²Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia

³Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia

⁴RSUP dr. Johannes Leimena, Ambon, Indonesia

⁵RSUD Dr. M. Haulussy, Ambon, Indonesia

⁶Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia

⁷Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia

Korespondensi: vinalatuconsina2@gmail.com

Abstrak

Latar belakang: Demam Berdarah Dengue (DBD) menjadi salah satu masalah kesehatan di seluruh dunia. DBD adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus demam berdarah, genus *Flavivirus*, yang ditularkan oleh gigitan nyamuk *Aedes*. Identifikasi dini perlu dilakukan untuk pemberian tindakan yang tepat dan cepat pada pasien DBD yang berisiko buruk menjadi lebih parah. Tes klinis sederhana seperti mengukur Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dapat menjadi biomarker dalam memprediksi keparahan pasien DBD. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan Rasio Neutrofil Limfosit dengan derajat keparahan DBD di RS Tk. II Prof. Dr. J.A. Latumeten dan RS Bhayangkara Tk. III Ambon Tahun 2023-2024. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian dengan metode analitik, menggunakan desain *cross-sectional* yang disertai dengan data rekam medik pasien. Nilai RNL dihitung dengan cara membandingkan antara neutrofil absolut dengan limfosit absolut. Jumlah sampel pada penelitian ini yaitu 32 sampel. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara teknik *total sampling*. **Hasil:** hasil penelitian ini ditemukan, umur yang mendominasi adalah pasien dewasa (59,1%), jenis kelamin yang mendominasi adalah laki-laki (53,1%), derajat keparahan yang mendominasi adalah DBD tanpa *warning sign* (43,8%) dan hasil RNL ditemukan menurun pada 19 pasien (59,4%). Data dianalisis menggunakan uji korelasi *Spearman* mendapatkan hasil ($p=0,003$) dan koefisien korelasi ($r=-0,506$) sehingga menyatakan adanya korelasi terbalik antara RNL dengan keparahan derajat DBD yaitu semakin rendah nilai RNL maka semakin tinggi derajat keparahan DBD. **Kesimpulan:** Adanya korelasi/hubungan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan derajat keparahan Demam Berdarah Dengue.

Kata kunci: DBD, Derajat Keparahan, Limfosit, Neutrofil, RNL

Abstract

Background: *Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)* is one of the health problems worldwide. DHF is a disease caused by infection with the dengue virus, genus *Flavivirus*, which is transmitted by the bite of the *Aedes* mosquito. Early identification is needed for the provision of appropriate and rapid action in DHF patients who are at risk of getting worse. Simple clinical tests such as measuring the Neutrophil Lymphocyte Ratio (RNL) can be a biomarker in predicting the severity of DHF patients. **Aims:** This study aims to determine the relationship between the Neutrophil Lymphocyte Ratio and the severity of DHF at Class II Prof. Dr. J.A. Latumeten Hospital and Class III Bhayangkara Hospital Ambon in 2023-2024. **Methods:** This study is a study with an analytical method, using a Cross-Sectional design accompanied by patient medical record data. The RNL value is calculated by comparing absolute neutrophils with absolute lymphocytes. The number of samples in this study was 32 samples. Sampling was carried out using the total sampling technique. **Result:** The results of this study found that the dominant age was adult patients (59.1%), the dominant gender was male (53.1%), the dominant severity was DHF without warning signs (43.8%) and the RNL results were found to have decreased in 19 patients (59.4%). Data were analyzed using the Spearman correlation test to obtain results ($p = 0.003$) and a correlation coefficient ($r = -0.506$) which stated that there was an inverse correlation between RNL and the severity of DHF, namely the lower the RNL value, the higher the severity of DHF. **Conclusion:** There is a correlation between the Neutrophil Lymphocyte Ratio (LNR) and the severity of Dengue Fever.

Keywords: Degree of Severity, DHF, Lymphocyte, Neutrophil, RNL

Pendahuluan

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah salah satu gejala klinis infeksi demam berdarah. Penyakit ini disebabkan oleh infeksi virus dengue, genus *Flavivirus* yang ditularkan dari gigitan nyamuk *Aedes*.¹ Indonesia adalah salah satu negara dengan iklim tropis di dunia. Salah satu dampak dari iklim tropis adalah pengembangan banyak penyakit tropis yang ditularkan oleh nyamuk, seperti demam berdarah. Berdasarkan *World Health Organization* (WHO) infeksi demam berdarah adalah sekitar 500-100 juta kasus setiap tahun, dengan masalah kesehatan global masih berlanjut.² Angka kejadian DBD di Indonesia hingga saat ini masih fluktuatif. Hal tersebut dapat dibuktikan pada tahun 2021 kasus DBD sebanyak 71.044 kasus. Tahun 2022 kasus DBD melonjak menjadi 143.189 kasus. Data tahun 2023 kasus DBD yang tercatat sebanyak 114.435 kasus. Kemenkes mengumumkan informasi terkait kasus DBD pada tanggal 1 Maret 2024 bahwa tercatat 15.977 kasus dengan jumlah kematian yaitu sebanyak 124 orang di 213 kabupaten/kota di Indonesia.³ *Case fatality rate* (CFR) DBD di Indonesia, beberapa tahun terakhir masih cenderung tinggi. CFR ini digambarkan 100.000/penduduk. Tahun 2020 CFR DBD sebesar 0,7%, tahun 2021 meningkat menjadi 0,96%. Data terbaru tahun 2022 CFR DBD sebesar 0,93%. Terdapat beberapa provinsi dengan CFR di atas 1% dan salah satunya yaitu Provinsi Maluku. Hal ini juga dapat dibuktikan pada tahun 2020 Maluku berada di urutan pertama dengan CFR sebesar 6,5% dan Ambon termasuk ke dalam 10 kota dengan CFR DBD tertinggi yaitu sebesar 5,9%.³

Diagnosis DBD ditegakkan berdasarkan gejala dan hasil uji laboratorium. Uji laboratorium yang sering dilakukan, yaitu pemeriksaan *Non-Structural Protein* (NS-1), darah rutin dan uji serologis.⁴ Tidak hanya itu pemeriksaan laboratorium yang dapat membantu diagnosis, ada juga pemeriksaan yang berfungsi mendeteksi adanya kelainan dalam tubuh, yaitu marker penanda inflamasi. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui keparahan penyakit DBD melalui pemeriksaan marker penanda inflamasi, berupa *C-Reactive Protein* (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6). Akan tetapi, pemeriksaan ini memiliki kelemahan karena biaya cenderung mahal, petugas kesehatan ahli/terlatih, tidak dapat dilaksanakan secara rutin, serta keterbatasan alat.⁵ Perubahan jumlah leukosit ($<5.000 \text{ sel/mm}^3$) dan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) (neutrofil<limfosit) dapat digunakan untuk memprediksi perembesan plasma.⁶

RNL adalah salah satu marker penanda inflamasi yang cepat, murah dan mudah untuk dilakukan. RNL merupakan perhitungan sederhana perbandingan jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut. Awal infeksi dengue pada fase demam ditemukan jumlah leukosit masih normal/menurun, seiring berlangsungnya fase demam terjadi penurunan leukosit dengan menurunnya neutrofil, trombosit dan meningkatnya hematokrit. Pada fase akhir demam ditemukan limfositosis relatif serta peningkatan jumlah limfosit atipik. Limfosit atipik merupakan limfosit reaktif asal limfoid yang diproduksi dalam berbagai kelainan dan konsentrasinya khas lebih tinggi pada infeksi dengue.⁷ Penelitian lebih mendalam yang dilakukan oleh Adnyana *et al.*⁸ tahun 2021 tentang profil apusan darah tepi penderita DBD dilaporkan hasil positif dari Limfosit Plasma Biru (LPB). Hasil pemeriksaan apusan darah tepi ditemukan LPB mulai meningkat pada hari ketiga demam dan puncaknya pada hari keenam hingga hari kesembilan. Peningkatan

LPB dalam darah merupakan respon terhadap transformasi sel limfosit akibat rangsangan antigen virus dengue.⁸

Penelitian tentang RNL telah dilakukan oleh peneliti dari berbagai negara. Namun, jumlah penelitian di Indonesia masih terhitung sedikit dan di Kota Ambon juga belum ada yang meneliti tentang RNL pada pasien DBD. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan/korelasi RNL dengan derajat keparahan DBD pada pasien dewasa di RS Tk. II Prof. dr. J.A. Latumeten dan RS Bhayangkara Tk. III Ambon, Tahun 2023 – 2024.

Metode

Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik korelatif. Data pada penelitian ini diperoleh dari data sekunder dengan jenis penelitian *cross-sectional*. Penelitian ini bertujuan untuk mencari hubungan/korelasi RNL dengan derajat keparahan DBD pada pasien dewasa di RS Tk. II Prof. Dr. J.A. Latumeten dan RS Bhayangkara Tk. III Ambon, Tahun 2023 – 2024.

Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama bulan Mei-Juni tahun 2024. Data dikumpulkan dari instalasi rekam medis RS Tk. II Prof. Dr. J.A. Latumeten dan RS Bhayangkara Tk. III Ambon, Tahun 2023 – 2024.

Populasi Penelitian

Populasi adalah seluruh pasien DBD dewasa ≥ 18 tahun yang dirawat pada RS Tk. II Prof. Dr. J.A. Latumeten dan RS Bhayangkara Tk. III Ambon, tahun 2023 – 2024.

Kriteria Subjek Penelitian

Kriteria subjek penelitian ini adalah yang memenuhi kriteri inklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien DBD berusia ≥ 18 tahun yang terdiagnosis DBD oleh dokter disertai dengan/tanpa hasil tes serologis NS1 antigen dan atau Ig-M/Ig-G anti dengue dan hasil pemeriksaan laboratorium darah rutin pada RS Tk. II Prof. Dr. J.A. Latumeten dan RS Bhayangkara Tk. III Ambon tahun 2023 – 2024.

Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian adalah alat dan bahan yang berfungsi membantu pengumpulan data pada saat penelitian. Instrumen penelitian ini yaitu data sekunder rekam medis dan hasil pemeriksaan leukosit pasien Demam Berdarah Dengue pada laboratorium RS Tk. II Prof. dr. J.A. Latumeten dan RS Bhayangkara Tk. III Ambon, Tahun 2023 – 2024.

Pengumpulan Data

Penelitian ini dimulai berdasarkan surat izin etik penelitian dan surat izin pengambilan data untuk memperoleh izin, setelah itu peneliti mengirimkan surat izin pada instansi tertuju lalu melakukan kunjungan dan pengambilan data pada RS Tk. II Prof. dr. J.A. Latumeten dan RS Bhayangkara Tk. III Ambon. Selanjutnya dilakukan pengumpulan data dengan data sekunder rekam medis pasien DBD pada RS Tk. II Prof. dr. J.A. Latumeten dan RS Bhayangkara Tk. III Ambon, tahun 2023 – 2024. Kemudian dilakukan *entry* data manual dengan bantuan *Microsoft Excel* 2016.

Analisis Data

1. Analisis univariat

Analisis univariat dilakukan dengan menggunakan semua variabel dari temuan penelitian. Analisis univariat digunakan untuk menggambarkan karakteristik variabel penelitian berupa umur, jenis kelamin, derajat DBD, leukosit total, neutrofil dan limfosit.

2. Analisis bivariat

Analisis bivariat dilakukan dengan tujuan melihat adanya hubungan/korelasi pada dua variabel. Analisis dilakukan dengan *Statistical Program for Social Science* (SPSS) untuk menguji dan mengetahui hipotesis analitik korelatif, yaitu hubungan RNL dengan derajat keparahan DBD pada pasien dewasa pada RS Tk. II Prof. dr. J.A. Latumeten dan RS Bhayangkara Tk. III Ambon tahun 2023 – 2024. Pada penelitian ini dilakukan analisis uji korelasi *Spearman*.

Hasil

Analisis univariat untuk melihat distribusi frekuensi karakteristik pasien DBD berdasarkan keparahan derajat pada Tahun 2023-2024, di RS Tk. II Prof. Dr. J. A. Latumeten dan RS Bhayangkara Tk. III Ambon.

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Karakteristik Pasien DBD berdasarkan Umur, Jenis Kelamin, dan Derajat DBD

Karakteristik	N (orang)	%
Umur (Tahun)		
• Dewasa (18 - 45)	26	59,1
• Pra-lanjut usia (46 - 59)	4	9,1
• Lanjut usia (≥ 60)	2	4,5
Jenis Kelamin		
• Laki-laki	17	53,1
• Perempuan	15	46,9
Derajat DBD		
• Tanpa <i>warning sign</i>	14	43,8
• Dengan <i>warning sign</i>	13	40,6
• <i>Dengue Shock Syndrome</i>	5	15,6
Total	32	100

Tabel 1 memperlihatkan hasil distribusi frekuensi karakteristik pasien DBD. Berdasarkan umur, terdapat 26 pasien (59,1%) kategori dewasa, 4 pasien (9,1%) kategori pra lanjut usia dan 2 pasien (4,5%) kategori lanjut usia. Berdasarkan jenis kelamin, dengan total 17 pasien laki-laki (53,1%) dan 15 pasien perempuan (46,9%) yang didiagnosis DBD dari total keseluruhan 32 pasien. Keparahan dari derajat DBD didominasi oleh derajat tanpa *warning sign* sebanyak 14 pasien (43,8%), diikuti derajat dengan *warning sign* sebanyak 13 pasien (40,6%) dan derajat DSS sebanyak 5 pasien (15,6%).

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Karakteristik Pasien DBD Berdasarkan Leukosit Total, Neutrofil, Limfosit dan Rasio Neutrofil Limfosit pada Masing-masing Derajat DBD

Karakteristik	N (orang)	%
Leukosit Total		
• Menurun	10	31,3
• Normal	20	62,5
• Meningkatkan	2	6,3

Neutrofil		
• Menurun	9	28,1
• Normal	22	68,8
• Meningkatkan	1	3,1
Limfosit		
• Menurun	14	43,8
• Normal	18	56,3
Rasio Neutrofil Limfosit		
• Menurun	19	59,4
• Meningkatkan	13	40,6
Total	32	100

Tabel 2 memperlihatkan hasil subjek penelitian yang mengalami penurunan leukosit sebanyak 10 pasien (31,3%), leukosit normal 22 pasien (62,5%) dan peningkatan leukosit 2 pasien (6,3%). Kadar neutrofil subjek penelitian yang mengalami penurunan sebanyak 9 pasien (28,1%), neutrofil normal sebanyak 20 pasien (68,8%) dan peningkatan neutrofil 2 pasien (6,3%). Kadar limfosit subjek penelitian yang mengalami penurunan sebanyak 14 pasien (43,8%) dan limfosit normal 18 pasien (56,3%). Nilai RNL pada pasien didapatkan hasil yang mengalami penurunan sebanyak 19 pasien (59,4%) dan terdapat 13 (40,6%) pasien dengan RNL yang normal.

Tabel 3. Nilai Leukosit pada tiap derajat DBD

Derajat DBD	Leukosit Total						Total	
	Menurun		Normal		Meningkat		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Tanpa <i>warning sign</i>	3	9,4%	9	28,1%	2	6,3%	14	43,8%
Dengan <i>warning sign</i>	6	18,8%	7	21,9%	0	0,0%	13	40,6%
<i>Dengue Shock Syndrome</i>	1	3,1%	4	12,5%	0	0,0%	5	15,6%
Total	10	31,3%	20	62,5%	2	6,3%	32	100%

Berdasarkan hasil tabulasi silang antara nilai leukosit total dan derajat DBD pada tabel 3, didapatkan jumlah yang beragam. Pada derajat tanpa *warning sign*, terdapat peningkatan leukosit sebanyak 14 pasien (43,8%). Pada derajat dengan *warning sign*, terdapat peningkatan leukosit sebanyak 13 pasien (40,6%). Pada derajat DSS terdapat 4 pasien (12,5%) dengan nilai leukosit normal.

Tabel 4. Nilai Neutrofil pada tiap Derajat DBD

Derajat DBD	Neutrofil						Total	
	Menurun		Normal		Meningkat		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Tanpa <i>warning sign</i>	2	6,3%	11	34,4%	1	3,1%	14	43,8%
Dengan <i>warning sign</i>	4	12,5%	9	28,1%	0	0,0%	13	40,6%
<i>Dengue Shock Syndrome</i>	3	9,4%	2	6,3%	0	0,0%	5	15,6%
Total	9	28,1%	22	68,8%	1	3,1%	32	100%

Berdasarkan hasil tabulasi silang antara nilai neutrofil dan derajat DBD pada tabel 4, didapatkan jumlah yang beragam. Pada derajat tanpa *warning sign*, terdapat 11 pasien (34,4%) dengan neutrofil normal. Pada derajat dengan *warning sign*, terdapat 9 pasien. Pada derajat DSS terdapat 3 pasien (9,4%)

dengan penurunan neutrofil.

Tabel 5. Nilai Limfosit pada tiap Derajat DBD

Derajat DBD	Limfosit				Total	
	Menurun		Normal		n	%
	n	%	n	%		
Tanpa <i>warning sign</i>	9	28,1%	5	15,6%	14	43,8%
Dengan <i>warning sign</i>	4	12,5%	9	28,1%	13	40,6%
<i>Dengue Shock Syndrome</i>	1	3,1%	4	12,5%	5	15,6%
Total	14	43,8%	18	56,3%	32	100%

Hasil tabulasi silang antara nilai limfosit dan derajat DBD, didapatkan jumlah yang beragam. Pada derajat tanpa *warning sign*, terdapat penurunan limfosit sebanyak 9 pasien (28,1%). Pada derajat dengan *warning sign*, terdapat 9 pasien (28,1%) dengan nilai limfosit normal. Pada derajat DSS terdapat 4 pasien (12,5%) nilai limfosit normal. Hasil tabulasi silang antara nilai limfosit dan derajat DBD tidak ditemukan adanya peningkatan limfosit.

Tabel 6. Nilai RNL pada tiap derajat DBD

Derajat DBD	Rasio Neutrofil Limfosit				Total	
	Normal		Meningkat		n	%
	n	%	n	%		
Tanpa <i>warning sign</i>	4	12,5%	10	31,3%	14	43,8%
Dengan <i>warning sign</i>	11	34,4%	2	6,2%	13	40,6%
<i>Dengue Shock Syndrome</i>	4	12,5%	1	3,1%	5	15,6%
Total	19	59,4%	13	40,6%	32	100%

Berdasarkan tabulasi silang antara nilai RNL pada tiap derajat DBD, didapatkan jumlah yang beragam. Pada derajat tanpa *warning sign* terdapat RNL yang meningkat sebanyak 10 pasien (31,3%). Pada derajat dengan *warning sign* terdapat 11 pasien (34,4%) dengan RNL yang normal. Pada derajat DSS terdapat 4 pasien (12,5%) dengan RNL yang normal.

Analisis bivariat bertujuan untuk menguji hubungan/korelasi antara RNL dan derajat keparahan DBD. Pada penelitian ini dilakukan analisis korelasi *Spearman*.

Tabel 7. Uji Korelasi *Spearman* antara RNL dan Derajat DBD

Derajat DBD	RNL	<i>p value</i>	<i>Correlation Coefficient</i>
Tanpa <i>warning sign</i>	Normal (≤ 5) Menurun (> 6)	0,003	-0,506
Dengan <i>warning sign</i>			
<i>Dengue Shock Syndrome</i>			

Uji korelasi *Spearman* menunjukkan hasil nilai $p = 0,003$ ($< 0,05$) dan nilai koefisien korelasi sebesar -0,506. Hal ini menunjukkan bahwa hasil uji tersebut terdapat hubungan/korelasi signifikan antara RNL dengan derajat keparahan DBD. Nilai koefisien korelasi $> 0,5$ membuktikan terdapat korelasi yang kuat diantara dua variabel penelitian. Sementara, nilai negatif diartikan sebagai adanya makna yang berlawanan antara dua variabel, yaitu semakin rendah nilai RNL maka semakin tinggi tingkat keparahan DBD.

Pembahasan

Hasil analisis univariat pasien DBD berdasarkan karakteristik umur pada RS Tk. II Prof. Dr. J. A. Latumeten dan RS Bhayangkara Tk. III Ambon, tahun 2023-2024 didominasi oleh umur dewasa sebanyak 26 pasien. Pada usia dewasa merupakan usia yang produktif dan lebih banyak melakukan aktivitas di luar ruangan. Kurangnya kewaspadaan diri dari gigitan nyamuk dapat menjadi peluang terinfeksi virus dengue karena nyamuk dapat mudah menyebar dari tempat satu ke tempat lainnya seperti antar rumah, kantor, sekolah atau tempat umum lainnya seperti toilet umum, tempat ibadah, dan lapangan bermain. Merujuk pada pernyataan Syuhada *et al.*⁹ tahun 2022 bahwa semakin tinggi mobilitas semakin besar peluang terinfeksi virus DBD.⁹

Berdasarkan karakteristik jenis kelamin didominasi oleh laki-laki sebanyak 17 pasien diikuti dengan 15 pasien berjenis kelamin perempuan. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Elizatbeh *et al.*¹⁰ pada tahun 2023 yang menyimpulkan bahwa kasus penderita DBD terbanyak adalah laki-laki, hal ini dikarenakan oleh faktor mobilitas dan faktor imun. Laki-laki lebih sering beraktivitas di luar ruangan sehingga lebih rentan terkena gigitan nyamuk pembawa virus dengue. Sementara itu, produksi sitokin inflamasi pada perempuan lebih tinggi, sehingga respon imun lebih baik dibandingkan laki-laki.¹⁰ Hasil berbeda ditemukam pada penelitian Wulandari *et al.*¹¹ pada tahun 2023 menyatakan, perempuan lebih berisiko tinggi terinfeksi virus dengue karena habitat dari nyamuk infeksius berada di dalam rumah.¹¹ Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa risiko terkena infeksi dengue pada laki-laki dan perempuan dapat dikatakan sama saja.

Berdasarkan karakteristik leukosit total, neutrofil dan limfosit didominasi oleh leukosit, neutrofil dan limfosit normal. Pada awal infeksi dengue biasanya jumlah leukosit masih normal dan didominasi oleh neutrofil, namun seiring berlangsungnya fase demam maka akan terjadi penurunan leukosit. Penurunan leukosit tersebut disebabkan oleh penghambatan produksi sel-sel leukosit di sumsum tulang akibat dari proses infeksi virus.¹² Neutrofil akan mengalami penurunan tepatnya pada hari ketiga hingga kedelapan, sedangkan limfosit akan mengalami peningkatan pada hari kelima hingga kesembilan selama berlangsungnya infeksi dengue.¹³ Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ramadhani *et al.*¹² tahun 2023 dalam penelitiannya didapatkan 17 orang yang mengalami leukopenia, 11 orang dengan leukosit normal dan 2 orang dengan leukositosis.¹²

Berdasarkan hasil tabulasi silang antara nilai leukosit, neutrofil dan limfosit dengan derajat DBD ditemukan hasil yang mendominasi tiap derajat keparahan adalah pasien dengan nilai leukosit, neutrofil dan limfosit yang normal. Selain itu, juga ditemukan adanya penurunan nilai leukosit, neutrofil dan limfosit pada tiap derajat DBD. Pada awal infeksi virus, neutrofil yang merupakan komponen utama leukosit akan secara aktif bermigrasi ke sistem imunitas dan digunakan di jaringan karena adanya infeksi. Oleh karena itu, neutrofil dalam darah akan menggambarkan kemampuan tubuh untuk mempertahankan homeostasis tubuh. Peningkatan neutrofil dalam darah dikenal sebagai neutrofilia, yang dapat disebabkan oleh peradangan, nekrosis, stres akut yang menyebabkan terjadi penurunan daya

pada neutrofil untuk bermigrasi ke jaringan. Sementara penurunan jumlah neutrofil di bawah kisaran normal dalam sirkulasi darah dikenal sebagai neutropenia, yang dapat disebabkan oleh infeksi virus, malnutrisi asam folat, tembaga dan vitamin B12.¹⁴

Limfosit yang merupakan salah satu komponen penting leukosit pada sistem imunitas yang berfungsi aktif dalam respon antigen pada pembentukan antibodi. Selama infeksi virus, sel-sel dari sistem kekebalan adaptif akan menjadi aktif ketika mengenali antigen melalui reseptor spesifik antigen mereka. Peningkatan limfosit dalam darah dikenal sebagai limfositosis. Limfositosis ini juga dapat disebabkan oleh infeksi virus, parasit dan bakteri. Sedangkan penurunan limfosit di bawah kisaran normal dalam sirkulasi darah dikenal sebagai limfopenia, yang dapat disebabkan oleh stres, umur, asupan gizi dan aktivitas fisiologi.¹⁴

Pada tabel 3 didapatkan ada dua pasien dengan peningkatan leukosit pada derajat tanpa *warning sign*. Kemungkinan kedua pasien tersebut mengalami infeksi sekunder. Penelitian yang dilakukan oleh Ramadhani *et al.*¹² tahun 2023 dijelaskan bahwa leukositosis terjadi karena adanya infeksi sekunder dan reaksi perdarahan. Umumnya infeksi sekunder yang disebabkan dari bakteri adalah penyebab kematian DBD.¹²

Pada tabel 4 didapatkan ada pasien dengan normal neutrofil. Jika disesuaikan dengan teori pada DSS nilai neutrofil harusnya menurun. Kemungkinan karena dua pasien tersebut berjenis kelamin perempuan. Penelitian tentang perbedaan jenis kelamin dalam sistem imunitas pada infeksi virus yang dilakukan oleh Jacobsen¹⁵ pada tahun 2021, dijelaskan bahwa respon imun bawaan dan adaptif umumnya lebih besar pada perempuan. Hal tersebut berkaitan dengan kromosom seks yaitu kromosom XX. Kromosom XX ini akan mengeluarkan steroid seks yaitu estrogen dan progesteron. Hal ini akan berpengaruh pada peningkatan aktivitas imun, seperti neutrofil, sel dendritik, makrofag, *Natural Killer Cell* dan limfosit B, sehingga eliminasi virus pada perempuan lebih cepat.¹⁵

Pada tabel 5 didapatkan hasil limfosit hanya menurun dan normal. Berdasarkan teori bahwa limfosit akan mulai meningkat pada hari kelima hingga hari kesembilan sejak durasi demam dan lebih sering muncul pada saat memasuki fase penyembuhan. Pada penelitian ini menggunakan hasil darah rutin yang pertama kali diambil saat masuk rumah sakit, kemungkinan berpengaruh pada nilai limfosit tersebut. Mungkin pada saat itu pasien belum ada yang sampai pada hari kelima infeksi sehingga hasil penelitian menunjukkan hanya ada penurunan dan normal limfosit saja.

Hubungan RNL dengan Derajat Keparahan DBD

Hasil penelitian pada tabel 7 didapatkan hubungan/korelasi dengan nilai ($p= 0,003$) dan koefisien korelasi ($r= -0,506$). Ini menunjukkan bahwa dua variabel penelitian, yaitu nilai RNL yang semakin rendah, menyebabkan tingkat keparahan DBD yang lebih tinggi. Secara teoritis, dijelaskan bahwa proporsi neutrofil progresif disertai dengan peningkatan volume limfosit. Di dalam tubuh, neutrofil bermigrasi ke area yang terinfeksi atau kerusakan jaringan dan beredar 7-10 jam sebelum mereka bermigrasi ke area atau jaringan yang terinfeksi. Infeksi virus demam berdarah fokus pada

sumsum tulang secara tidak langsung akibat dari infeksi virus atau sitokin inflamasi.¹⁶ Penurunan neutrofil tepatnya pada hari ketiga sampai hari kedelapan disebabkan oleh proses apoptosis neutrofil akibat infeksi dengue. Apoptosis neutrofil berkorelasi positif dengan keparahan penyakit, di mana neutrofil memiliki fungsi perlindungan selama infeksi virus, semakin berkurang jumlah neutrofil semakin berat peradangan yang terjadi. Peningkatan volume limfosit pada infeksi demam berdarah terjadi dari periode demam hari ke-5 hingga ke-9, dan terjadi lebih sering ketika memasuki fase penyembuhan. Ini menggambarkan peran limfosit sebagai mekanisme perlindungan untuk infeksi virus dengue. Keadaan neutropenia dan limfositosis secara tidak langsung tercermin dari nilai RNL. Artinya, ketika jumlah neutrofil rendah maka nilai RNL juga rendah. Sementara, semakin tinggi nilai limfosit maka semakin rendah nilai RNL.¹³

Pada hasil penelitian ini didapatkan pasien yang mengalami syok sebanyak lima orang dengan nilai rerata syok pada penelitian ini adalah 3,39. Syok pada DBD dapat diketahui dengan melihat tanda dan gejala serta hasil dari pemeriksaan penunjang. Biasanya, syok pada DBD ditandai dengan kebocoran plasma yang hebat, perdarahan berat dan kerusakan berat pada organ. Apabila tekanan nadi (perbedaan antara tekanan sistolik dan diastolik) tidak lebih dari 20 mmHg pasien dikatakan mengalami syok. Tanda-tanda perfusi kapiler berkurang termasuk ekstremitas dingin, fusi kapiler yang lebih cepat, atau masa nadi. Syok yang lebih lama dan komplikasi dengan perdarahan tinggi biasanya berhubungan dengan hipotensi. Pendarahan yang parah sebagian besar disebabkan oleh syok yang panjang dan intens, yang dikenal sebagai syok parah/berat, panjang/lama, yang kemudian mengurangi trombosit, hipoksia, asidosis, dan beberapa kegagalan organ yang menyebabkan distribusi parah dan koagulasi intravaskular.⁶

Terdapat beberapa penelitian yang menghubungkan antara nilai neutrofil limfosit dan derajat demam berdarah dengue. Penelitian pertama yang sejalan adalah penelitian Mahayanti *et al.*¹³ tahun 2024 menyimpulkan bahwa adanya kaitan signifikan antara RNL dan derajat DBD, dimana RNL rerata kelompok DBD tanpa syok lebih tinggi yaitu 3,06 dibandingkan RNL rerata kelompok DBD dengan syok yaitu 1,3. Penelitian kedua yang sejalan dilakukan oleh Hasanah *et al.*¹⁷ tahun 2023 yaitu didapatkan perbedaan bermakna antara RNL pada pasien *Corova Virus Disease 2019* (COVID-19) dan pasien DBD. Nilai RNL pada pasien COVID-19 lebih tinggi dibanding RNL pada pasien DBD, di mana RNL pada DBD tanpa syok lebih tinggi yaitu 0,49 dibandingkan RNL pada DBD dengan syok yaitu 0,43. Penelitian ketiga yang dilakukan oleh Koundinya *et al.*¹⁸ tahun 2021 ditemukan kaitan signifikan antara RNL dan tingkat keparahan pasien DBD. RNL kurang dari 0,9 dikaitkan dengan manifestasi perdarahan pada semua pasien, kecuali satu pasien. Dari total 8 pasien syok dalam penelitian tersebut, 6 diantaranya memiliki RNL kurang dari 1.¹⁸

Cahyani *et al.*¹⁶ Tahun 2020 melakukan penelitian tentang hubungan jumlah trombosit, hematokrit, dan RNL terhadap lama rawat inap pasien DBD anak didapatkan hasil yang signifikan. Nilai *cut off* RNL pada penelitian ini yaitu <1,01 di mana nilai tersebut memiliki sensitifitas 0,692 dan

spesifitas 0,385 sehingga RNL dapat dijadikan sebagai pertanda infeksi dan inflamasi berat. Semakin tinggi keparahan DBD, semakin rendah rasio neutrofil dan limfosit. Tes sensitifitas dan spesifitas RNL juga dilakukan oleh Ali *et al.*¹⁹ tahun 2021 dalam mendiagnosis awal pasien sepsis didapatkan nilai akurasi yaitu 59,72%. Hal tersebut menunjukkan bahwa RNL dapat mengidentifikasi pasien infeksi dan berisiko perburukan.¹⁹ Sementara itu, Sindhughosa *et al.*²⁰ tahun 2020 melakukan penelitian tentang hubungan RNL dengan kejadian relaps terhadap anak dengan sindrom nefrotik ditemukan perbedaan yang signifikan. Hasil analisa kurva ROC ditemukan kelompok relaps memiliki nilai RNL yang lebih tinggi dibandingkan kelompok remisi, sehingga nilai RNL dapat dijadikan sebagai faktor prediktor kejadian relaps sindrom nefrotik.²⁰

Kesimpulan

1. Karakteristik pasien DBD pada Rumah Sakit Tk. II Prof. Dr. J.A. Latumeten dan Rumah Sakit Bhayangkara Tk. III Ambon, Tahun 2023 - 2024 berdasarkan umur yang mendominasi adalah pasien dewasa sebanyak 26 pasien dengan persentase 59,1%, pasien dengan jenis kelamin laki-laki mendominasi sebanyak 17 pasien dengan persentase 53,1%, dan derajat keparahan yang mendominasi adalah DBD tanpa *warning sign* sebanyak 14 pasien (43,8%).
2. Karakteristik leukosit total, neutrofil, limfosit dan RNL pada pasien DBD pada Rumah Sakit Tk. II Prof. Dr. J.A. Latumeten dan Rumah Sakit Bhayangkara Tk. III Ambon, tahun 2023 - 2024, sebagai berikut:
 - a) Nilai leukosit total pada kelompok DBD tanpa *warning sign*, dengan *warning sign* dan DSS sebagian besar memiliki nilai leukosit normal dengan persentase 28,1%, 21,9%, dan 12,5%.
 - b) Nilai neutrofil pada kelompok DBD tanpa *warning sign* dan dengan *warning sign* didominasi oleh neutrofil normal dengan persentase 34,4% dan 28,1%. Sementara itu, pada DSS sebagian besar memiliki nilai penurunan neutrofil dengan persentase 9,4%.
 - c) Nilai limfosit pada kelompok DBD tanpa *warning sign* didominasi oleh penurunan limfosit dengan persentase 28,1%. Sementara itu, pada kelompok dengan *warning sign* dan DSS didominasi oleh normal limfosit.
 - d) Nilai RNL pada kelompok DBD tanpa *warning sign* sebagian besar mengalami peningkatan dengan persentase 31,3%. Sementara itu, pada kelompok DBD dengan *warning sign* dan DSS memiliki nilai RNL yang normal.
3. Hasil uji statistik menggunakan uji korelasi *Spearman* didapatkan adanya hubungan yang bermakna ($p= 0,003$) antara Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan Derajat Keparahan Demam Berdarah Dengue (DBD) dan nilai korelasi -0,506 menunjukkan hubungan yang kuat dan korelasi terbalik antara kedua variabel.

Saran

1. Bagi peneliti selanjutnya diharapkan dapat menyesuaikan onset demam pasien dengan hasil darah rutin dan menggali faktor-faktor lainnya yang dapat memengaruhi nilai rasio neutrofil limfosit seperti riwayat penyakit, riwayat pemberian terapi dan status gizi.
2. Bagi institusi penelitian diharapkan menjadi salah satu alternatif alat diagnostik untuk melihat prognosis pada pasien DBD sehingga penanganan pada pasien DBD bisa tepat dan cepat untuk menghindari terjadinya komplikasi.
3. Bagi Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura diharapkan dapat menjadi bahan penelitian dan referensi atau menambah kepustakaan bagi peneliti selanjutnya.

Daftar Pustaka

1. WHO. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. Vol. 2, Epidemiology and Society Health Review (ESHR). 2021. 69 p.
2. Ruminem, Tandirogang N, Bakhtiar R, Rahayu AP, Kadir A. Modul Penyakit Tropis. 1st ed. Samarinda: Gunawan Lestari; 2020.
3. Kemenkes RI. Data DBD Indonesia Tahun 2020. Kementerian Kesehatan RI. 2021.
4. Kemenkes RI. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Infeksi Dengue Pada Dewasa. Bussiness Law binus. 2020. 5–8 p.
5. Helniasari H, Nurhidayanti N, Bastian B. Perbedaan Kadar C-Reaktif Protein (CRP) Pada Sampel Serum dan Plasma K3EDTA Dengan Metode Imunoturbidimetri. *J Muhammadiyah Med Lab Technol.* 2022;5(2):139.
6. Kemenkes RI. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Infeksi Dengue Anak dan Remaja. Kementeri Kesehatan RI. 2021;67:1–67.
7. Agustiningrum I, Nugraha J, Kahar H. MCP-1 Levels and atypical lymphocytes in early fever of dengue virus infection with non-structural protein (NS-1) antigen test in dr. Darsono Hospital, Pacitan. *Indones J Trop Infect Dis.* 2020;8(1):30.
8. Adnyana IMDM, Sudaryati NLG, Suardana A. K. Blood Smear Profile of Patients With Dengue Hemorrhagic Fever in Bali Royal Hospital. *J Vocat Heal Stud.* 2021;5(1):39.
9. Dengue B, Rsud DI, Moeloek HA, Lampung P. 3* 1-4. 2022;2:320–31.
10. Elizabeth AH, Yudhastuti R, Elizabeth AH. Gambaran Kasus Demam Berdarah Dengue (DBD) di Provinsi Jawa Barat Tahun 2016-2020 The Overview of Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) Cases in West Java Province in 2016-2020. *Media Gizi Kesmas.* 2023;12(1):179–86.
11. Wulandari MF, Hadi S, Putri DE, Medis TL, Binawan U, Medis TL, et al. Hubungan jumlah Leukosit terhadap hasil pemeriksaan ns-1 pasien suspek dbd correlation between leukocyte count to ns-1 result at suspected dhf patients. 2023;5(April):1–7.
12. Ramadhani AF. Analisis Jumlah Trombosit Dan Leukosit Pada Pasien Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) Di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Barru Analysis of Platelet and Leukocyte Counts in Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) Patients at the Barru District General Hospital WI. 2023;05(02):95–103.
13. Mahayanti KS, Suardamana K. the Relation Between the Neutrofil Lymphocyte Ratio (Nlr) and the Degree of Dengue Hemorrhagic Fever in the Inpatient Installation of Ari Canti Hospital for the Period of April 2022 – May 2023. *E-Jurnal Med Udayana.* 2024;13(1):7.
14. Widhyari SD, Widodo S, Wibawan IWT, Esfandiari A, Choliq C. Profiles of Total Leucocytes and Netrophiles Lymphocytes Ratio in Pregnant Etawah Crossbred Goats. *J Vet.* 2020;21(4):581–7.

15. Jacobsen H, Klein SL. Sex Differences in Immunity to Viral Infections. *Front Immunol*. 2021;12(August):26–9.
16. Cahyani S, Rizkianti T, Susantiningsih T. Hubungan Jumlah Trombosit , Nilai Hematokrit dan Rasio Neutrofil-Limfosit Terhadap Lama Rawat Inap Pasien DBD Anak di RSUD Budhi Asih Bulan Januari – September Tahun2019. *Semin Nas Ris Kedokt 2020*. 2020;1(1):49–59.
17. Hasanah A, Esa T, Bahrhun U. Comparison of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients with COVID-19 and Dengue Hemorrhagic Fever Comparison of Neutrophil- Lymphocyte Ratio-Hasanah, et al. *Indones J Clin Pathol Med Lab [Internet]*. 2023;30(1):60–5. Available from: www.indonesianjournalofclinicalpathology.org
18. Koundinya M, Dasari D, Kumar SA, Manjula B, Vinaya D. Neutrophil To Lymphocyte Ratio As Prognostic And Predictor Factor For Severity Of Dengue Fever-A Retrospective Observational Study In A Tertiary Care Centre. *Iaim [Internet]*. 2021;8(12):46–52. Available from: https://www.iaimjournal.com/storage/2021/12/iaim_2021_0812_07.pdf
19. Ali A, Irawati. Uji Sensitivitas Dan Spesifisitas Rasio Neutrofil Limfosit Terhadap Skor Sequential Organ Failure Assesment Dalam Diagnosis Awal Sepsis Di Rumah Sakit Sensitivity And Specificity Test Of Neutrofil Limfosite Ratio Against Sequential Organ Failure Assesmen. *Medula*. 2021;9(1):11–20.
20. Sindhughosa WU, Nilawati GAP, Purniti NPS, Arhana BNP, Ariawati K, Putra PJ. Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) terhadap kejadian relaps pada anak dengan sindrom nefrotik di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis*. 2020;11(2):691–6.