

# Rasio Neutrofil-Limfosit sebagai Prediktor Kejadian Syok pada Demam Berdarah Dengue pada Anak di Rumah Sakit Umum Daerah Wangaya, Denpasar

Stephanie Angela Prijanto, I Wayan Bikin Suryawan, I Kadek Suarca  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Daerah Wangaya, Denpasar

**Latar belakang.** Pada DBD, perubahan leukosit kurang dari 5.000 sel/mm<sup>3</sup> dan jumlah neutrofil yang lebih rendah dari limfosit sering mendahului trombositopenia/peningkatan hematokrit, sehingga dapat memprediksi kebocoran plasma pada periode kritis.

**Tujuan.** Mengetahui kemampuan nilai *NLR* untuk mendeteksi terjadinya syok pada anak dengan DBD

**Metode.** Penelitian *cross-sectional* dilakukan bulan Mei 2022-Juni 2022 dari rekam medis pasien usia 1 sampai 18 tahun dengan DBD menurut kriteria WHO tahun 2011. Nilai *NLR* hari ke-4 dianalisis dengan kurva ROC untuk menentukan *cut-off point*, *AUC*, sensitivitas, spesifisitas. Dilakukan uji hubungan antara nilai *cut-off NLR* dengan kejadian syok pada DBD. Analisis multivariat dilakukan terhadap status gizi, riwayat infeksi dengue, serta pemberian resusitasi cairan sebelum onset syok.

**Hasil.** Dari 75 orang, 51 (68%) orang mengalami DBD tanpa syok dan 24 (32%) mengalami DBD dengan syok. Nilai *cut-off NLR* adalah 0,835, dengan sensitivitas 0,875, spesifisitas 0,843, *AUC* 0,938 (95% CI: 0,886-0,991),  $p=0,000$  dan *OR* 37,625 (95% CI: 9,042-156,566). Dengan uji *Chi-square*, didapatkan hubungan signifikan antara *cut-off NLR* dengan kejadian syok. Analisis multivariat menunjukkan hubungan signifikan antara *NLR* (*OR*: 39,576 (95% CI: 8,751-178,975),  $p=0,000$ ) terhadap kejadian syok.

**Kesimpulan.** Nilai *NLR* hari ke-4 sejak onset awal demam sebesar 0,835 dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya syok pada DBD. **Sari Pediatri** 2023;24(5):307-13

**Kata kunci:** infeksi dengue, faktor prediktor, *NLR*

# Neutrophile Lymphocyte Ratio as a Predictor of Shock in Dengue Hemorrhagic Fever in Children at Wangaya Hospital, Denpasar

Stephanie Angela Prijanto, I Wayan Bikin Suryawan, I Kadek Suarca

**Background.** In DHF, a decrease of leucocytes fewer than 5.000 cells/mm<sup>3</sup>, and lesser neutrophile count than lymphocytes often occur before thrombocytopenia/increased hematocrit, thus can be used to predict plasma leakage during the critical period.

**Objective.** To discover the usage of *NLR* to detect shock in children with DHF

**Methods.** A cross-sectional study was done from May 2022 to June 2022 based on the medical chart of patients from 1 to 18 years old diagnosed with DHF according to 2011 WHO criteria. *NLR* on the 4<sup>th</sup> day was analyzed with a ROC curve to define the cut-off point, *AUC*, sensitivity, and specificity. A correlation study was done between *NLR* cut-off and shock. A multivariate analysis of the nutritional status, history of dengue infection, and fluid resuscitation before the onset of shock was also done.

**Result.** Out of 75 patients, 51 patient (68%) was diagnosed with DHF without shock and 24 others (32%) with DHF and shock. The *NLR* cut-off point was 0,835, with sensitivity of 0,875, specificity of 0,843, *AUC* of 0,938 (95% CI: 0,886-0,991),  $p=0,000$  and *OR* of 37,625 (95% CI: 9,042-156,566). A correlation study using Chi-Square showed a significant correlation between the *NLR* cut-off point and the incidence of shock. Multivariate analysis showed a significant correlation between *NLR* (*OR*: 39,576 (95% CI: 8,751-178,975),  $p=0,000$ ) to the incidence of shock in DHF.

**Conclusion.** *NLR* cut-off point of 0,835 on the 4<sup>th</sup> day after the onset of fever can be used as a predictor of shock in DHF. **Sari Pediatri** 2023;24(5):307-13

**Keywords:** dengue infection, predicting factors, *NLR*

---

Alamat korespondensi: Stephanie Angela Prijanto. Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Wangaya, Bali. Jl. Kartini No. 133, Denpasar. Email: [dr.st.angela@gmail.com](mailto:dr.st.angela@gmail.com)

Infeksi oleh virus dengue merupakan penyebab utama penyakit di area tropis dan subtropik, dengan estimasi 50 miliar infeksi setiap tahun, dan lebih dari 2,5 miliar orang yang berisiko terinfeksi. Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2021, rerata angka kesakitan DBD per 100.000 penduduk di Indonesia adalah 27,0.<sup>1</sup>

Infeksi virus dengue tipe apapun menunjukkan spektrum klinis yang luas, dari gejala ringan *flu-like syndrome* (demam dengue/ DD), sampai ke manifestasi yang lebih berat dengan koagulopati, peningkatan kerentanan dan permeabilitas vaskular (demam berdarah dengue/DBD).<sup>2</sup> Walaupun sebagian besar kasus akan sembuh tanpa pengobatan, perembesan plasma dan perdarahan dapat mengakibatkan infeksi dengue berat dan fatal.<sup>3</sup>

Pada dengue, sering terjadi keterlambatan penegakan diagnosis dan tatalaksana awal yang memengaruhi keluaran dan prognosis pasien.<sup>4</sup> Pemeriksaan darah lengkap murah, sederhana, dan dapat dikerjakan meskipun pada fasilitas terbatas. Selain itu, beberapa parameter darah dapat menilai progresivitas penyakit dan status kesehatan pasien.<sup>5</sup>

Pada tahun 2011, WHO telah menetapkan kriteria diagnosis berdasarkan leukosit, trombosit dan hematokrit untuk menentukan diagnosis dan derajat infeksi dengue. Leukosit bekerja melalui dua cara, yaitu dengan merusak virus yang menginvasi melalui fagositosis, membentuk antibodi dan limfosit tersensitisasi untuk menghancurkan atau membuat agen menjadi tidak aktif.<sup>6</sup> Neutrofil dan limfosit mencakup 80% dari leukosit dan berperan terhadap proses inflamasi dan infeksi, sehingga penilaian terhadap respon imun dapat dibandingkan dari 2 sel tersebut.<sup>7</sup>

Pada fase demam, leukosit dapat normal/ menunjukkan predominansi neutrofil. Kemudian, terjadi penurunan jumlah leukosit secara cepat dan neutrofil mencapai titik terendah pada akhir fase demam. Perubahan dari leukosit ( $\leq 5.000$  sel/mm<sup>3</sup>) dan *NLR* (neutrofil < limfosit) bermanfaat dalam memprediksi kebocoran plasma pada periode kritis. Penemuan ini sering mendahului trombositopenia atau peningkatan hematokrit.<sup>4</sup>

Pada dengue, persentase neutrofil secara bertahap berkurang disertai dengan peningkatan persentase limfosit secara bertahap, bersamaan dengan durasi demam. Peningkatan persentase limfosit atipikal pada dengue terjadi terutama pada hari ke 5-9 sejak onset panas dan sering muncul pada akhir fase demam menuju

fase konvalesens. Hal ini menyebabkan penurunan perbandingan *NLR* terutama pada awal sampai akhir fase kritis.<sup>5,7</sup>

Sejauh pengetahuan peneliti, hingga saat ini belum banyak penelitian yang mempelajari mengenai *NLR* pada pasien dengue anak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan *NLR* mendeteksi terjadinya syok pada anak dengan demam berdarah dengue.

## Metode

Rancangan penelitian ini adalah observasional analitik potong lintang. Pengambilan sampel dilakukan dari data rekam medis pada pasien DBD yang dirawat di Ruang Kaswari dan PICU RSUD Wangaya, sejak bulan Mei 2022 sampai Juni 2022. Kriteria inklusi adalah pasien anak usia 1 tahun sampai kurang dari 18 tahun yang terdiagnosis sebagai DBD menurut kriteria WHO 2011, yang dirawat tidak melewati hari ke 4 panas dan terdapat data darah lengkap pada onset panas hari ke-4. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan rekam medis tidak lengkap, pasien dengan kelainan kongenital, imunokompromis, atau pasien yang memutuskan pulang atas permintaan sendiri sebelum onset panas hari ke-4.

Pasien berusia kurang dari 1 tahun dieksklusi dari penelitian ini karena bayi diyakini memiliki patogenesis yang berbeda dari kelompok anak dan remaja. Menganut teori *antibody dependent enhancement*, derajat penyakit DBD berhubungan dengan antibodi yang disalurkan secara vertikal dari ibu ke bayi. Selain itu, bayi memiliki manifestasi klinis yang berbeda dengan anak maupun dewasa, misalnya dalam hal insidensi trombositopenia, kebocoran plasma, serta syok yang lebih tinggi dan insiden perdarahan yang lebih sedikit.<sup>10</sup>

Pasien dengan DBD akan terbagi menjadi 2 kelompok, yaitu DBD tanpa dan DBD dengan syok. Dalam studi digunakan nilai *NLR* tepat pada hari ke-4 sejak onset panas untuk mendeteksi syok pada permulaan fase kritis.

Kesalahan tipe I ditetapkan sebesar 5%, kesalahan tipe II ditetapkan sebesar 10% dan kemampuan diagnostik *NLR* dianggap baik apabila parameter diagnostik memiliki *AUC* > 75%. Melalui perhitungan, besar sampel minimal yang didapatkan adalah 41 orang. Penelitian ini telah memperoleh kelaikan etik dari *Health Research Ethics Committee* (Komite Etik Penelitian Kesehatan) RSUD Wangaya, Denpasar.

Dilakukan pengambilan data dari rekam medis yang meliputi jenis kelamin, umur, riwayat terinfeksi dengue, status gizi (berdasarkan perbandingan BB/TB sesuai usia), pemberian resusitasi cairan sebelum onset syok hari ke-4 dan hasil *NLR* pada onset hari ke-4. Nilai *cut-off NLR* akan ditetapkan dari kurva *ROC*.

Data kemudian dimasukkan ke dalam program SPSS® 26. Karakteristik jenis kelamin, usia, nilai *NLR* dan subyek yang mengalami syok dan non syok akan disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase, serta nilai rerata. Pada data berskala numerik akan dilakukan uji normalitas dengan uji *Kolmogorov Smirnov*. Dikatakan normal jika nilai  $p > 0,05$ .

Kadar nilai *NLR* sebagai prediktor kejadian syok pada DBD dianalisis dengan kurva *ROC* untuk menentukan *cut-off point* dan disajikan berupa area dibawah kurva *ROC (AUC)*. Hasil titik potong, kemudian dibuat tabel 2x2 untuk membandingkan DBD dengan syok dan DBD tanpa syok. Hasil dinyatakan sebagai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, dan nilai duga negatif. Interpretasi *AUC* adalah sangat lemah (>50-60%); lemah (>60-70%); sedang (>70-80%); baik (>80-90%); sangat baik (90-100%). Kemampuan diagnostik *NLR* dianggap baik apabila parameter diagnostik >75%.

Analisis bivariat dilakukan untuk menilai hubungan antara nilai *cut-off NLR* dan kejadian syok pada DBD. Kontrol secara statistik dilakukan pada variabel perancu, antara lain, status gizi, riwayat infeksi dengue, dan pemberian resusitasi cairan dengan menggunakan analisis multivariat. Tingkat kemaknaan dalam penelitian ini dinyatakan bila  $p < 0,05$ .

## Hasil

Subyek penelitian didapatkan 75 orang dari pasien DBD yang memenuhi kriteria. Derajat DBD pada subyek didapatkan sebanyak 36 (48%) dengan derajat I, 15 (20%) dengan derajat II, 15 (20%) dengan derajat III, dan 9 (12%) orang dengan derajat IV. Terdapat 51 (68%) orang dengan DBD non syok, sedangkan untuk DBD dengan syok terdapat 24 (32%). Karakteristik sampel penelitian ini tertera pada Tabel 1.

Variabel disajikan sebagai rerata ( $\pm$ SD) untuk variabel numerik terdistribusi normal, median (minimum-maksimum) untuk variabel terdistribusi tidak normal dan variabel kategorik disajikan dalam (%).

Tabel 1. Karakteristik dasar subyek penelitian

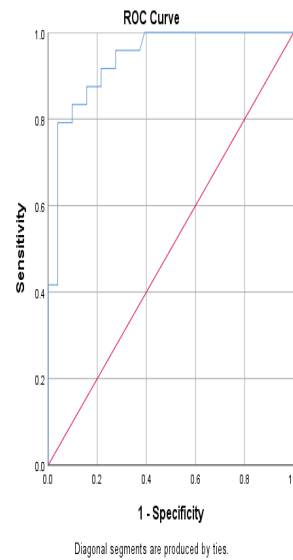
Karakteristik	Syok	Non syok	p
Jenis kelamin (%)			
Laki-laki	15 (20)	23 (30,7)	0,16*
Perempuan	9 (12)	28 (37,3)	
Kelompok usia (% tahun)			
1-5	10 (13,3)	8 (10,7)	0,81*
6-10	11 (14,7)	15 (20)	
11-<18	3 (3)	28 (28,4)	
Riwayat DBD (%)			
Tidak	23 (30,7)	48 (64)	0,758*
Ya	1 (1,32)	3 (3,98)	
Resusitasi cairan (%)			
Tidak	15 (20)	43 (57,3)	0,035*
Ya	9 (12)	8 (10,7)	
Status gizi (%)			
Kurang	8 (10,7)	7 (9,3)	0,114*
Normal	9 (12)	29 (38,7)	
Lebih	7 (9,3)	15 (20)	
<i>NLR</i>	0,4371 ( $\pm$ 0,28656)	1,4878 ( $\pm$ 0,65793)	0,000**

\**Chi square test* \*\**Independent t-test*

Sebanyak 58 (77,3%) orang tidak diresusitasi cairan dan 17 (22,7%) mendapatkan resusitasi cairan. Berdasarkan status gizi, 38 (50,7%) berstatus gizi normal, 15 (20%) gizi kurang, dan 22 (29,3%) gizi lebih. Tidak terdapat perbedaan karakteristik jenis kelamin, usia, riwayat DBD, dan status gizi antara kelompok syok dengan non syok. Namun, terdapat perbedaan karakteristik nilai *NLR* dan rehidrasi cairan pada kelompok syok dengan non syok. Dari analisis hubungan pada Tabel 2, didapatkan adanya hubungan antara *NLR* dan pemberian resusitasi cairan terhadap kejadian syok pada DBD. Namun, riwayat DBD dan status gizi secara signifikan tidak berhubungan dengan kejadian syok. Hasil uji multivariat pada tabel 3 menunjukkan hubungan yang signifikan antara *NLR* dengan kejadian syok pada DBD.

Berdasarkan kurva *ROC* di atas, didapatkan nilai *AUC* sebesar 0,938 (95% *CI*: 0,886-0,991) dengan nilai  $p=0,000$  ( $p<0,01$ ). Nilai *cut-off NLR* adalah 0,835 yaitu pada *Sensitivity* = 0,875 dan *1-Specificity* = 0,157. Berdasarkan *cut-off value* pada kurva *ROC*, *NLR* dibagi menjadi 2 kategori untuk keperluan uji diagnostik, yaitu  $<0,835$  dan  $>0,835$ . *Odds risk* (*OR*) sebesar 37,625 (95% *CI*: 9,042-156,566).

Pada Tabel 4, dapat dilihat hubungan yang signifikan antara *cut-off NLR* dari kurva *ROC* dengan kejadian syok pada DBD ( $p=0,000$ ). Terdapat 21 (28%) orang dengan nilai *NLR* di bawah *cut-off* yang



Gambar 1. Kurva *ROC*

mengalami syok, sedangkan 8 (10,7%) tidak mengalami syok. Terdapat juga 3 (4%) orang dengan nilai *NLR* di atas *cut-off* yang mengalami syok, sedangkan 43 (57,3%) tidak mengalami syok. Dari data di atas didapatkan nilai duga positif sebesar 72,41 dan negatif sebesar 0,93. *Relative risk* (*RR*) adalah 11,103 (95% *CI*: 3,634-33,925) yang menunjukkan adanya peningkatan risiko syok pada subyek dengan *NLR*  $<0,835$ .

Tabel 2. Uji bivariat hubungan antar variabel terhadap kejadian syok pada DBD

Variabel	r	p
<i>NLR</i>	0,658	0,000*
Riwayat DBD	-0,36	0,762
Resusitasi Cairan	-0,243	0,036*
Status Gizi	1,33	2,55

\* *Significant pearson correlation*

Tabel 3. Uji multivariat hubungan antar variabel terhadap kejadian syok pada DBD

Variabel	B	Wald	OR	95% CI	p
<i>NLR</i>	3,678	0,770	39,576	8,751-178,975	0,000*
Riwayat DBD	0,671	0,200	1,580	0,104-36,834	0,654
Resusitasi cairan	0,929	1,282	0,297	0,507-12,642	0,258
Status gizi	0,695	1,851	2,003	0,736-5,449	0,174

\* *Significant binary logistic* ( $p<0,05$ )

Tabel 4. Hubungan *cut-off* *NLR* dan kejadian syok

		Syok (%)		Total	RR	95% CI	p
		Ya	Tidak				
<i>Cut-off</i>	< 0,835	21 (28)	8 (10,7)	29 (38,7)			
<i>NLR</i>	> 0,835	3 (4)	43 (57,3)	46 (61,3)	11,103	3,634 -33,925	0,000*
Total		24 (32)	51(68)	75 (100)			

\* *Significant Chi square test* (p<0,05)

## Pembahasan

Chaloemwong dkk<sup>13</sup> menemukan bahwa pada kelompok dengue terdapat perbedaan persentase hitung jenis leukosit. Pasien menunjukkan predominansi neutrofil pada 5 hari pertama lalu berganti menjadi predominansi limfosit dan peningkatan limfosit atipikal pada hari ke-5 sampai ke-9 (tertinggi pada hari ke-7) daripada kelompok kontrol. Nilai *NLR* pada kelompok dengue menunjukkan nilai lebih dari 1 pada 5 hari pertama, dan berbalik pada hari ke 6 dan 9. Pada penelitian dipilih pengambilan data laboratoris pada hari ke-4 untuk mengetahui nilai *cut-off NLR* pada awal fase kritis untuk memprediksi kejadian syok.

Hasil penelitian kami menunjukkan rerata *NLR* pada hari ke-4 sebesar  $1,15 \pm 0,74932$  dengan rentang antara 0,11-2,88. Pada kelompok syok, didapatkan rerata *NLR* sebesar  $0,4371 \pm 0,28656$ . Rentang pada kelompok syok berkisar antara 0,11-1,19. Pada kelompok non syok didapatkan rerata *NLR* sebesar  $1,4878 \pm 0,65793$ . Rentang pada kelompok non syok berkisar antara 0,34-2,88.

Hasil ini sesuai dengan penelitian Irmayanti dkk<sup>4</sup> yang menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara nilai *NLR* pada kelompok DBD derajat I dan derajat II. Pada uji korelasi Spearman, didapatkan hubungan korelasi terbalik antara *NLR* dengan derajat keparahan DBD. Hal ini menunjukkan bahwa semakin rendah angka *NLR*, semakin berat derajat DBD pada pasien, yang menunjukkan *NLR* berhubungan dengan permeabilitas plasma.<sup>4</sup>

Akan tetapi, hal ini berkebalikan dengan penelitian Nusa dkk<sup>12</sup> yang menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara rasio neutrofil dan limfosit dengan infeksi virus dengue. Penyebab utama adalah pada penelitian tersebut tidak terdapat keseragaman dalam menentukan hari pengambilan hitung jenis sel darah putih. Hal ini terlihat dari hasil laboratoris yang tidak menunjukkan adanya neutropenia dan

limfositosis, sehingga diperlukan pengambilan data *NLR* yang disesuaikan sesuai dengan onset demam pasien.

Hartawan dkk<sup>14</sup> dalam tesis telah meneliti pasien anak berusia 5 tahun dengan demam fase akut (onset <72 jam) untuk ditelusuri apakah pasien mengalami dengue atau tidak. Nilai *cut-off NLR* terpilih adalah  $\leq 1,75$  yang diperoleh berdasarkan kurva *ROC* dengan luas *AUC NLR* sebesar 0,692, memberikan hasil nilai ramal positif sebesar 52,6% dan nilai ramal negatif 82,8% dalam diagnosis infeksi dengue.<sup>14</sup> Dalam hal ini, nilai *NLR* yang lebih rendah ( $\leq 1,75$ ) mengindikasikan infeksi virus, terutama dalam hal ini, virus dengue.

Pada penelitian kami, tidak didapatkan hubungan signifikan antara riwayat DBD sebagai prediktor kejadian syok. Terkait hal ini, beberapa teori mengenai patogenesis DBD masih kontroversi. Menurut hipotesis infeksi sekunder (*secondary heterologous infection*), jika seseorang terinfeksi secara sekunder oleh satu serotipe virus dengue, secara spesifik terjadi kekebalan terhadap infeksi serotipe virus dengue tersebut untuk jangka waktu lama. Namun, jika terdapat infeksi sekunder oleh serotipe virus dengue lain, maka terjadi infeksi yang berat. Menurut hipotesis *antibody dependent enhancement*, jika terdapat antibodi spesifik terhadap jenis virus tertentu, maka dapat mencegah penyakit oleh virus tersebut, tetapi jika antibodi tidak dapat menetralkan virus, sebaliknya akan mempercepat replikasi virus.<sup>16,17,19.</sup>

Pada penelitian kami, pemberian resusitasi cairan sebelum onset syok hari keempat berhubungan terhadap kejadian syok melalui analisis bivariat, tetapi tidak menunjukkan hubungan yang signifikan pada analisis multivariat. Resusitasi cairan sejalan dengan prinsip tatalaksana kegawatdaruratan terutama saat fase kritis DBD dengan memberikan cairan bervolume besar dalam waktu singkat dengan pemantauan ketat untuk mengevaluasi respon pasien dan menghindari edema paru.<sup>20,21.</sup>

Pada penelitian kami, tidak didapatkan hubungan



yang signifikan antara status gizi sebagai prediktor kejadian syok. Hal ini berbeda dengan studi oleh Buntubantu dkk,<sup>22</sup> yang menunjukkan anak dengan *overweight* atau obesitas berisiko 2,29 kali dan perempuan berisiko mengalami syok 1,84 kali lebih tinggi daripada laki-laki.<sup>22</sup> Secara teori, diyakini obesitas menjadi faktor risiko dalam derajat keparahan dengue, karena produksi *white adipose tissue* (WAT) yang menyebabkan meningkatnya produksi mediator inflamasi. Hal ini dapat menimbulkan respon imunitas yang lebih kuat sehingga terjadi peningkatan sitokin dalam sirkulasi dan menyebabkan peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah, perembesan plasma, ketidakstabilan hemodinamik dan syok pada DBD.<sup>22</sup>

Sebaliknya, dari studi Kalayanarooj dkk<sup>23</sup> melaporkan anak dengan status gizi kurang berisiko lebih besar untuk menjadi syok (37,8%) daripada anak dengan status gizi baik (29,9%). Dalam meta analisis oleh Trang, dkk<sup>24</sup> dilaporkan terdapat variasi hasil studi antara status gizi dan infeksi dengue sehingga tidak cukup menunjukkan hasil yang konsisten antara hubungan status gizi dengan infeksi dengue. Efek status gizi terhadap keluaran dengue masih merupakan hal yang kontroversial dan diperlukan studi lanjutan untuk memperjelas efek status gizi terhadap infeksi dengue.<sup>24</sup>

Penelitian kami memiliki beberapa keterbatasan, yaitu jumlah sampel terbatas, data penelitian tidak lengkap, dan data riwayat penyakit dahulu yang kurang dalam anamnesis. Akan tetapi, penelitian ini merupakan penelitian pertama yang menilai fungsi *NLR* sebagai prediktor terjadinya syok pada DBD, sehingga dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian lanjutan terkait.

Sejauh sampai penelitian ini dituliskan, belum ada parameter *cut-off NLR* untuk memprediksi kejadian syok, sehingga saran bagi penelitian yang selanjutnya adalah melakukan kontrol lebih ketat terhadap variabel perancu untuk melakukan studi lebih lanjut mengenai fungsi *NLR*. Selain itu, tanda vital dan klinis pasien juga dapat digunakan sebagai pelengkap dalam penelitian untuk mengetahui faktor prediktor syok secara lebih spesifik.

## Kesimpulan

Nilai *NLR* dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya syok pada pasien DBD.

## Daftar pustaka

1. Nugraha KWD, Setiaji, Sibuea F, Hardhana B, Widiyanti W, dkk. Profil Kesehatan Indonesia 2021. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2022.h. 214-16.
2. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. Clin Microbiol Rev. 2009;22:564-81. doi: 10.1128/CMR.00035-09.
3. Satari HI. Pitfalls pada Diagnosis dan Tata Laksana Infeksi Dengue. PKB LXIIX: Update management of infectious diseases and gastrointestinal disorders. Jakarta: Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM; 2012.h.27-39.
4. Irmayanti, Nurulita A, Sennang N. Neutrophil-Lymphocyte count ratio on dengue hemorrhagic fever. Indonesian J Clin Pathol Med Lab. 2017;23:234-9.
5. Hadinegoro SR, Moedjito I, Hapsari MM, Alam A. Virus Dengue. Buku Ajar Infeksi & Penyakit Tropik Edisi Ke-4. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2018. h.189-205.
6. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Edisi ke-12. Sanders Elsevier; 2011.h.423-44.
7. World Health Organization. Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. 2011;160. Diakses 14 April 2022. Didapat dari: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204894>.
8. Arhana BNP, Utama MGD, Gustawan IW. SMF Ilmu Kesehatan Anak. Pedoman Pelayanan Medis RSUP Sanglah. Denpasar: Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah. 2010. h.208-14.
9. Hadinegoro SR, Moedjito I, Chairulfatah A, dkk. Pedoman diagnosis dan tata laksana infeksi virus dengue pada anak. UKK Infeksi dan Penyakit Tropis Ikatan Dokter Anak Indonesia. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2014. h.7-42.
10. Mariko R, Hadinegoro SR. Infeksi virus dengue pada bayi. Sari Pediatri 2015;16:441-6.
11. Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, Sjursen H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. Infection 2017;45:299.
12. Nusa KC, Mantik MF, Rampengan N. hubungan ratio neutrofil dan limfosit pada penderita infeksi virus dengue. Jurnal e-Clinic 2015;3:210-6.
13. Chaloeuwong J, Tantiworawit A, Rattanathammethee T, dkk. Useful clinical features and hematological parameters for the diagnosis of dengue infection in patients with acute febrile illness: a retrospective study. BMC Hematol 2018;18:20.
14. Hartawan GDY, Mulyono B, Intansari US. Nilai Prediksi Rasio Netrofil-Limfosit (RNL) Dalam Diagnosis Infeksi Dengue [dissertation]. [Indonesia]: Univeritas Gajah Mada. 2019.
15. Yuntoharjo PJI, Arkhaesi N, Hardian. Perbandingan antara nilai rasio neutrofil limfosit (NCLR) pada anak dengan demam dengue dan demam berdarah dengue. Jurnal Kedokt Diponegoro 2018;7:801-12.

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 tahun 2019. Seminar Nasional Riset Kedokteran [Internet]. Jakarta 31 Maret 2020. Diakses 9 Mei 2022. Didapat dari: <https://conference.upnvj.ac.id/index.php/sensorik/article/view/433>.
17. Fikri KA. Analisis jumlah leukosit, limfosit, monosit, dan neutrofil sebagai prediktor syok pada anak yang terinfeksi dengue di RS Saiful Anwar Malang, disertai. Universitas Brawijaya, 2017.
18. Tanjung AH, Nurnaningsih N, Laksono IS. jumlah leukosit, neutrofil, limfosit, dan monosit sebagai prediktor infeksi dengue pada anak dengan gizi baik di fasilitas kesehatan dengan sumber daya terbatas. *Sari Pediatri* 2016 8;17:175–9.
19. Candra A. Demam berdarah dengue: epidemiologi, patogenesis, dan faktor risiko penularan. *Aspirator*. 2010; 2:110-9.
20. Hung NT. Fluid management for dengue in children. *Paediatr Int Child Health* 2012;32:39-42.
21. Soegijanto S, Chilvia E. Update management dengue shock syndrome in pediatric cases. *Indonesian J Trop Infect Dis* 2013;4:9-22.
22. Buntubatu S, Arguni E, Indrawanti R, Laksono IS, Prawirohartono EP. Status nutrisi sebagai faktor risiko sindrom syok dengue. *Sari Pediatri* 2017;18:226-32.
23. Kalayanarooj S, Nimmannitya S. Is dengue severity related to nutritional status? *Southeast Asian J Trop Med Pub Health* 2005;36:378–84.
24. Trang NTH, Long NB, Hue TTM, Hung LP, Trung TD, Dinh DN, dkk. Association between nutritional status and dengue infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2016;16:172-82.