

ARTIKEL PENELITIAN

Hubungan Infeksi Dengue Dengan Rasio Trombosit dan Limfosit Pada Pasien Anak Di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Tahun 2019

Tasya¹, Sari Rahmayanti², Agus Fitriangga³

1. Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat; 2. Departemen Parasitologi, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat; 3. Departemen Kedokteran Komunitas, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat
Korespondensi: Tasya; alamat e-mail: tasya.amei64@gmail.com; nomor ponsel 082155279361

Abstrak

Tujuan: Mengetahui hubungan infeksi dengue dengan rasio trombosit dan limfosit pada pasien anak di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie tahun 2019. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan rancangan penelitian *cross-sectional*. Sampel dipilih dengan metode *consecutive sampling* dengan jumlah sampel sebanyak 80 orang. Sampel terdiri dari 40 pasien DD dan 40 pasien DBD. Pengumpulan data menggunakan rekam medis dan dianalisis dengan uji t *independent* dan uji alternatif Mann Whitney. **Hasil:** Berdasarkan uji statistik tidak terdapat hubungan signifikan antara infeksi dengue dengan rasio trombosit dan limfosit ($p=0,070$). **Kesimpulan:** Tidak terdapat hubungan antara infeksi dengue dengan rasio trombosit dan limfosit pada pasien anak di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie tahun 2019.
Kata kunci: Demam Berdarah Dengue (DBD); Demam Dengue (DD); infeksi dengue; kebocoran plasma; Rasio Trombosit dan Limfosit (RTL)

Abstract

Purpose: To determine the relationship between dengue infection and platelet to lymphocyte ratio in pediatric patients at Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Hospital in 2019. **Method:** This study was an observational analytical study with cross-sectional study design approach. The sample was selected by consecutive sampling method with total sample of 80 people. The sample consisted of 40 DF patients and 40 DHF patients. Data was collected using medical records and analyzed with independent t test and Mann Whitney as alternative test. **Result:** Based on statistical tests, there was no significant relationship between dengue infection and platelet to lymphocyte ratio ($p=0,070$). **Conclusion:** There is no relationship between dengue infection and platelet to lymphocyte ratio in pediatric patients at Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Hospital in 2019.
Keywords: Dengue Fever (DF); dengue infection; Dengue Hemorrhagic Fever (DHF); plasma leakage; Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR)

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi dengue sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan di dunia. Penyakit infeksi dengue merupakan penyakit yang disebabkan infeksi virus dengue, dari genus *Flavivirus*, famili *Flaviviridae* yang terutama menyerang anak-anak dengan ciri-ciri demam tinggi mendadak dengan manifestasi perdarahan dan bertendensi menimbulkan syok dan kematian. Penyakit ini ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes (Ae.) aegypti* dan *Ae. albopictus*.^{1,2}

Kasus infeksi dengue di dunia yang terlapor pada World Health Organization (WHO) telah meningkat delapan kali lipat sejak dua dekade terakhir, dari 505.430 kasus pada tahun 2000, meningkat menjadi lebih dari 2,4 juta kasus pada tahun 2010 dan 4,2 juta kasus pada tahun 2019. Angka kematian terlapor meningkat dari 960 pada tahun 2000 meningkat menjadi 4.032 pada tahun 2015.³ Kasus infeksi dengue banyak ditemukan pada daerah tropis dan subtropis seperti wilayah Amerika, Asia Tenggara, dan Pasifik Barat. Angka kejadian infeksi dengue di wilayah Asia kurang lebih 70% dari seluruh kasus yang dilaporkan.³ Indonesia dilaporkan sebagai negara kedua dengan kasus infeksi dengue terbanyak dari 30 negara endemis.⁴

Kasus Demam Berdarah Dengue (DBD) di Indonesia cenderung fluktuatif dengan 68.407 kasus pada tahun 2017, 65.602 kasus pada tahun 2018 dan melonjak tinggi pada tahun 2019 dengan 110.921 kasus yang tercatat dari bulan Januari hingga 31 Oktober 2019.^{4,5,6} Kejadian DBD di Provinsi Kalimantan Barat dalam kurun waktu tahun 2014-2018 cukup fluktuatif, berturut-turut mulai tahun 2014 ada 5.049 kasus, tahun 2015 ada 951 kasus, tahun 2016 ada 967 kasus,

tahun 2017 ada 3.132 kasus dan tahun 2018 ada 3.125 kasus.²

Kejadian DBD di Kota Pontianak menunjukkan angka yang cukup fluktuatif, 345 kasus pada tahun 2014 kemudian turun menjadi 69 kasus pada tahun 2015 dan 73 kasus pada tahun 2016. Kasus DBD kembali meningkat menjadi 214 kasus pada tahun 2017 dan 195 kasus pada tahun 2018. Kasus DBD pada tahun 2018 paling banyak ditemukan pada Kecamatan Pontianak Barat dan Pontianak Kota, yaitu berturut-turut sebanyak 49 kasus dan 54 kasus. Pasien di daerah tersebut cenderung berobat di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Sultan Syarif Mohamad Alkadrie yang berlokasi cukup dekat, yaitu di Pontianak Barat. Kasus infeksi dengue di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie pada tahun 2019 sebanyak 219 kasus dengan rincian pasien anak Demam Dengue (DD) dan DBD masing-masing sebanyak 134 orang dan 85 orang.^{7,8,9}

Pemeriksaan untuk menentukan diagnosis dan progresivitas penyakit sangat penting dalam menentukan tatalaksana yang akan diberikan pada pasien dengan infeksi dengue. Diagnosis infeksi dengue dapat ditegakkan melalui pemeriksaan kultur virus dengue, deteksi ribonucleic acid (RNA) virus dengue dan dengan pemeriksaan serologis, namun pemeriksaan-pemeriksaan ini seringkali tidak dapat dilakukan pada fasilitas layanan kesehatan primer yang memiliki keterbatasan sumber daya, sehingga pemeriksaan hematologi sederhana yang umumnya dapat dilakukan pada berbagai laboratorium bahkan di puskesmas sangat diharapkan dalam membantu diagnosis.^{10,11}

Gejala klinis DBD dapat diklasifikasikan menjadi tiga fase, yaitu fase demam, fase kritis dan fase penyembuhan. Fase demam adalah fase

terjadinya demam yang diikuti dengan gejala lain seperti mual dan muntah, nyeri retroorbital, nyeri sendi, rash dan petechiae. Fase demam DBD umumnya berlangsung selama 2-7 hari dan setelah itu akan memasuki fase kritis. Fase kritis merupakan suatu mekanisme kompleks dari kaskade kebocoran plasma dan mekanisme autoimun yang terjadi pada tingkat vaskular dan endotel. Fase ini umumnya muncul pada 3-7 hari setelah onset demam dan diawali dengan warning sign yang terdiri dari nyeri abdomen, muntah persisten, akumulasi cairan, perdarahan mukosa, kelelahan, pembesaran hati (hepatomegali), dan peningkatan hematokrit. Fase terakhir adalah fase penyembuhan yang ditandai dengan diuresis dan munculnya nafsu makanan. Fase ini juga digunakan sebagai indikasi untuk menghentikan pemberian terapi cairan.^{12,13} Fase kritis DBD terjadi sangat cepat dan umumnya berlangsung hanya 24-48 jam, sehingga sangat penting untuk memprediksi terjadinya fase kritis.¹⁴ Fase kritis umumnya ditandai dengan pembocoran plasma yang terjadi pada akhir fase demam. Nilai trombosit dan leukosit merupakan indikator penting dalam kasus DBD. Kedua nilai ini umumnya mulai mengalami penurunan dan ditemukan limfositosis relatif pada hari ketiga demam yang mendekati fase akhir demam.¹¹ Hal ini cukup menarik perhatian memikirkan kemungkinan kedua nilai ini dapat digunakan sebagai faktor prediksi memasuki fase kritis.

Rasio trombosit dan limfosit (RTL) pada akhir-akhir ini sering diteliti sebagai biomarker inflamasi baru yang banyak berperan pada penilaian penyakit kanker, infark miokard, cedera ginjal akut dan penyakit infeksi.¹⁵ Kegunaan RTL dalam penyakit infeksi virus sebelumnya menemukan potensi yang lebih besar pada

RTL dibanding rasio neutrofil dan limfosit (NLCR) dalam mengobservasi perjalanan penyakit hepatitis C.¹⁶ RTL juga ditemukan sangat baik dalam menentukan prognosis dan kebutuhan pemberian transfusi darah pada penyakit Crimean-Congo hemorrhagic fever.¹⁷

Infeksi dengue sering ditemukan pada anak-anak dibandingkan dengan orang dewasa. Infeksi dengue ditemukan terbanyak pada anak dengan umur di bawah 15 tahun. Penelitian sebelumnya menunjukkan infeksi dengue pada anak-anak secara signifikan lebih sering disertai dengan manifestasi kebocoran plasma dibandingkan dengan infeksi dengue pada orang dewasa. Hal ini terjadi diduga karena imunitas pada anak masih belum berkembang sempurna sehingga lebih rentan terhadap kejadian kebocoran plasma.^{18,19,20}

Berdasarkan uraian di atas peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan infeksi dengue dengan rasio trombosit dan limfosit pada pasien anak di RSUD Syarif Mohamad Alkadrie tahun 2019.

METODE

Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan pendekatan rancangan penelitian cross-sectional. Penelitian dilakukan pada tahun 2020 di RSUD Syarif Mohamad Alkadrie pada bulan Agustus dan September 2020. Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medik. Rekam medik yang digunakan memuat data karakteristik umum pasien anak dengan infeksi dengue dan hasil pemeriksaan laboratorium nilai trombosit dan limfosit. Sampel penelitian ini adalah pasien anak dengan infeksi dengue yang telah melakukan

pemeriksaan laboratorium nilai trombosit dan limfosit di RSUD Syarif Muhamad Alkadrie tahun 2019 yang dipilih menurut kriteria inklusi dan eksklusi penelitian dengan cara consecutive sampling. Kriteria inklusi penelitian ini adalah anak dengan usia 0-18 tahun, menderita infeksi dengue sesuai dengan rekam medik di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie dan memiliki hasil pemeriksaan laboratorium darah lengkap pada hari ketiga demam. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien dengan keadaan atau penyakit lain yang memengaruhi nilai trombosit dan limfosit. Sampel penelitian ini berjumlah 80 orang dengan rincian pasien DD 40 orang dan pasien DBD 40 orang.

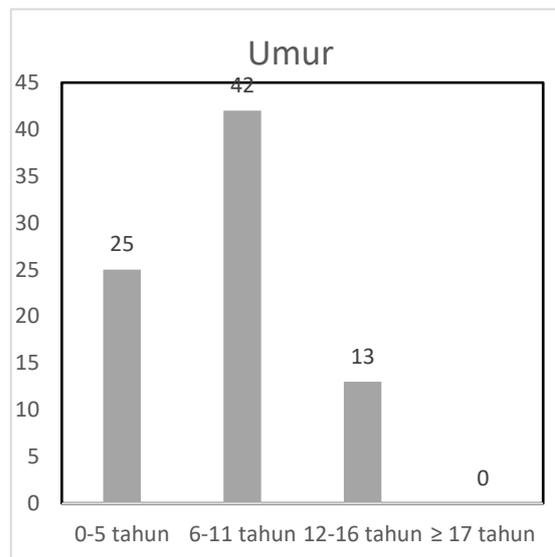
HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Jumlah subjek penelitian ini sebanyak 80 orang. Subjek penelitian dikelompokkan berdasarkan karakteristik jenis kelamin, rerata umur, jumlah hari rawat, nilai trombosit, limfosit dan rerata RTL. Jenis kelamin dalam penelitian ini dikelompokkan menjadi dua kelompok, yaitu perempuan dan laki-laki. Jumlah subjek penelitian ini dengan jenis kelamin perempuan adalah sebanyak 43 orang (53,8%), sedangkan jumlah subjek dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 37 orang (46,3%).

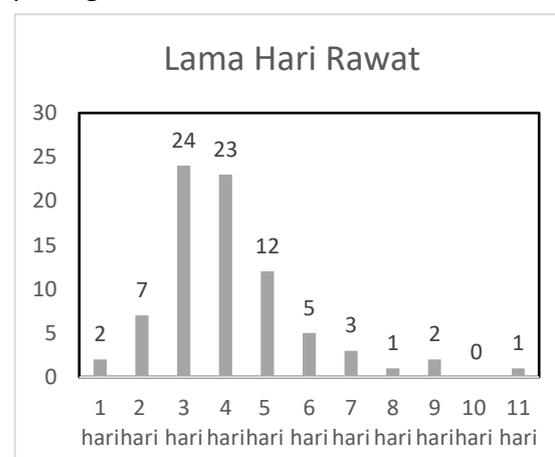
Rerata umur subjek dalam penelitian ini dikelompokkan menurut kategori umur dari Depkes RI²¹, yaitu masa balita (0-5 tahun), masa kanak-kanak (6-11 tahun), masa remaja awal (12-16 tahun) dan masa remaja akhir (≥ 17 tahun) seperti yang dapat dilihat pada gambar 1 berikut ini. Distribusi kelompok umur terbanyak dalam penelitian ini adalah kelompok kanak-kanak dengan jumlah 42 orang (52,5%). Kelompok balita dan remaja awal

berturut-turut berjumlah 25 orang (31,3%) dan 13 orang (16,3%). Subjek penelitian tidak ada yang termasuk dalam kelompok remaja akhir. Umur termuda subjek penelitian adalah 1 tahun dan umur tertua adalah 14 tahun.



Gambar 1. Grafik Distribusi Rerata Umur

Jumlah hari rawat dihitung dari tanggal masuk dan tanggal keluar rumah sakit yang terdapat dalam rekam medis. Rentang hari rawat pasien dalam penelitian ini adalah satu sampai sebelas hari. Distribusi jumlah hari rawat terbanyak adalah tiga hari sebanyak 24 orang (30,0%) seperti yang dapat dilihat pada gambar 2 berikut ini.



Gambar 2. Grafik Distribusi Lama Hari Rawat

Rerata trombosit subjek penelitian adalah 103,1 (SD 52,91) x 10³/μL. Nilai tertinggi trombosit adalah 270,0 x 10³/μL dan nilai terendah adalah 12,0 x 10³/μL. Rerata limfosit subjek penelitian adalah 2,5 (SD 1,67) x 10³/μL. Nilai tertinggi limfosit adalah 8,5 x 10³/μL dan nilai terendah adalah 0,5 x 10³/μL. Rerata RTL adalah 59,7 (SD 53,48). Skor RTL tertinggi adalah 366,9 dan skor terendah adalah 5,2. Nilai rerata trombosit, limfosit dan RTL dapat dilihat pada tabel 1 berikut.

Tabel 1. Rerata Nilai Trombosit, Limfosit dan RTL

Variabel	Rerata	Standar Deviasi	Min-Maks
Trombosit (10 ³ /μL)	103,1	52,91	12,0-270,0
Limfosit (10 ³ /μL)	2,5	1,67	0,5-8,5
RTL	59,7	53,48	5,2-366,9

Kelompok DD memiliki rerata trombosit sebesar 125,4 (SD 54,18) x 10³/μL. Nilai tertinggi trombosit pada kelompok DD adalah 270,0 x 10³/μL dan nilai terendah adalah 45,0 x 10³/μL.

Kelompok DBD memiliki rerata trombosit sebesar 80,9 (SD 41,48) x 10³/μL. Nilai tertinggi trombosit pada kelompok DBD adalah 188,0 x 10³/μL dan nilai terendah adalah 12,0 x 10³/μL. Rerata trombosit kelompok DD umumnya lebih tinggi dari kelompok DBD. Rerata limfosit kelompok DD adalah 2,6 (SD 1,51) x 10³/μL. Nilai tertinggi limfosit kelompok DD adalah 7,5 x 10³/μL dan nilai terendah adalah 0,5 x 10³/μL. Rerata limfosit kelompok DBD adalah 2,5 (SD 1,83) x 10³/μL. Nilai tertinggi limfosit kelompok DBD adalah 8,5 x 10³/μL dan nilai terendah adalah 0,5 x 10³/μL. Rerata RTL kelompok DD adalah 69,5 (SD 62,32). Skor RTL tertinggi kelompok DD adalah 366,9 dan skor terendah adalah 9,9. Rerata RTL kelompok DBD adalah 49,9 (SD 41,40). Skor RTL tertinggi kelompok DBD adalah 154,5 dan skor terendah adalah 5,2. Rerata nilai trombosit, limfosit dan RTL berdasarkan kelompok dapat dilihat pada tabel 2 berikut ini.

Tabel 2. Rerata Nilai Trombosit, Limfosit dan RTL Berdasarkan Kelompok

		Diagnosis	
		DD	DBD
Trombosit (10³/μL)	Rerata	125,4	80,9
	Standar Deviasi	54,18	41,48
	Min-Maks	45,0-270,0	12,0-188,0
Limfosit (10³/μL)	Rerata	2,6	2,5
	Standar Deviasi	1,51	1,83
	Min-Maks	0,5-7,5	0,5-8,5
RTL	Rerata	69,5	49,9
	Standar Deviasi	62,32	41,40
	Min-Maks	9,9-366,9	5,2-154,5

Hubungan Infeksi Dengue dengan Nilai Trombosit, Nilai Limfosit dan Rasio Trombosit dan Limfosit (RTL)

Data nilai trombosit menunjukkan distribusi data normal dan homogen. Normalitas data dibuktikan dengan hasil uji normalitas Kolmogrov-Smirnov dan Shapiro-Wilk yang menunjukkan nilai

signifikansi >0,05. Homogenitas data dibuktikan dengan tes Levene dengan nilai signifikansi >0,05. Distribusi data yang normal dan homogen memenuhi syarat uji t independen. Nilai signifikansi yang didapatkan dari uji t independent adalah 0,000. Hasil ini menunjukkan ada hubungan yang signifikan secara statistik

antara infeksi dengue dengan nilai trombosit. Nilai limfosit menunjukkan distribusi data yang tidak normal sehingga tidak memenuhi syarat uji t independen. Hasil uji Mann-Whitney pada nilai limfosit menunjukkan nilai signifikansi 0,405.

Hasil ini menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara infeksi dengue dengan nilai limfosit. Data RTL menunjukkan distribusi data yang tidak normal sehingga tidak memenuhi syarat uji t independen. Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan nilai signifikansi 0,070. Hasil ini menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara infeksi dengue dengan RTL. Distribusi hubungan infeksi dengue dengan nilai trombosit, limfosit dan RTL dapat dilihat pada tabel 3 berikut.

Rerata trombosit subjek penelitian adalah $103,1 (SD 52,91) \times 10^3/\mu L$. Rerata trombosit kelompok DD umumnya lebih tinggi dari kelompok DBD, yaitu dengan rerata $125,4 (SD 54,18) \times 10^3/\mu L$ dibanding

$80,9 (SD 41,48) \times 10^3/\mu L$. Penurunan nilai trombosit disebabkan berbagai mekanisme yang terjadi pada infeksi virus dengue. Umumnya penurunan nilai trombosit disebabkan supresi sumsum tulang, destruksi trombosit dan disfungsi trombosit. Kebocoran plasma yang menandai kejadian DBD diduga berhubungan dengan agregasi trombosit dan sel endotel yang terinfeksi virus dengue. Agregasi trombosit menyebabkan peningkatan permeabilitas endotel dan menyebabkan berkurangnya trombosit pada aliran darah vaskular. Mekanisme tambahan pada DBD ini menyebabkan rerata nilai trombosit DBD lebih rendah dari DD.²² Rerata limfosit subjek penelitian adalah $2,5 (SD 1,67) \times 10^3/\mu L$. Rerata limfosit kelompok DD sedikit lebih tinggi dari kelompok DBD namun tidak signifikan secara statistik. Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian oleh Ardianto di RS Empat Lima Yogyakarta yang menunjukkan rerata limfosit DBD lebih tinggi dari DD.

Tabel 3. Hubungan Infeksi Dengue dengan Nilai Trombosit, Nilai Limfosit dan Rasio Trombosit dan Limfosit (RTL)

		Diagnosis		Uji T Independen	Uji Mann-Whitney
		DD	DBD		
Trombosit ($10^3/\mu L$)	Rerata	125,4	80,9	0,000	-
	Standar Deviasi	54,18	41,48		
	Min-Maks	45,0-270,0	12,0-188,0		
Limfosit ($10^3/\mu L$)	Rerata	2,6	2,5	-	0,405
	Standar Deviasi	1,51	1,83		
	Min-Maks	0,5-7,5	0,5-8,5		
RTL	Rerata	69,5	49,9	-	0,070
	Standar Deviasi	62,32	41,40		
	Min-Maks	9,9-366,9	5,2-154,5		

Ketidaksesuaian ini terjadi karena perbedaan waktu pengambilan data nilai limfosit. Pengambilan data limfosit pada penelitian ini dilakukan pada hari ketiga demam sedangkan pada penelitian Ardianto dilakukan pada hari kelima dan hari keenam demam. Nilai limfosit absolut

mulai meningkat dimulai pada hari ketiga demam dan mencapai puncaknya pada hari keenam demam. Nilai limfosit kemudian akan menurun pada hari ketujuh dan kedelapan.²³

Rasio trombosit dan limfosit (RTL) adalah biomarker inflamasi baru yang saat

ini banyak diteliti dan menunjukkan potensi yang cukup besar dalam memprediksi perjalanan penyakit, mortalitas dan respon pengobatan pada berbagai penyakit. RTL dihitung dengan membagi hasil hitung trombosit dengan limfosit yang dimana kedua angka ini dapat dengan mudah didapatkan pada hasil pemeriksaan laboratorium darah rutin.^{24,25}

Rerata RTL dalam penelitian ini adalah 59,7 (SD 53,48). Rerata RTL pada kelompok DD menunjukkan nilai lebih tinggi dari kelompok DBD namun belum signifikan secara statistik. Hal ini dapat terjadi karena pada hari ketiga demam, trombosit dan limfosit baru mulai mengalami perubahan nilai. Penelitian oleh Sari di RSUD Dr. Soetomo Surabaya mengamati pola perubahan jumlah trombosit pada pasien dengan infeksi virus dengue. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa walaupun perbedaan nilai trombosit pada pasien DD dan DBD sudah dapat diamati pada hari ketiga demam, perbedaan tersebut akan meningkat dan mencapai puncaknya pada hari kelima demam dan mulai berangsur-angsur kembali pada nilai normalnya.²⁶ Limfosit juga mulai mengalami peningkatan nilai absolutnya pada hari ketiga demam dan meningkat hingga mencapai puncaknya pada hari keenam demam. Perbedaan nilai limfosit yang signifikan antara kelompok DD dan DBD baru dapat diamati pada hari kelima dan keenam demam. Nilai limfosit kemudian akan kembali menurun ke nilai normal mulai pada hari ketujuh dan kedelapan demam.²³

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa RTL yang didapatkan pada hari ketiga demam masih belum cukup signifikan untuk digunakan dalam memprediksi kejadian kebocoran plasma pada kasus DBD. Nilai RTL pada pemanfaatannya selain digunakan sebagai

suatu variabel nilai yang hanya diperiksa dalam satu titik waktu tertentu saja, juga dapat dimanfaatkan dengan cara pemantauan dalam jangka waktu tertentu. Penelitian sebelumnya telah membuktikan potensi RTL dalam memantau perjalanan penyakit dan respon pengobatan. Peningkatan konstan RTL pada penyakit hepatitis C menunjukkan respon pengobatan yang baik.¹⁶ Penurunan PLR pada penyakit rheumatoid arthritis menunjukkan respon yang baik terhadap terapi anti-inflamasi yang diberikan.²⁷ Peningkatan drastis RTL pada COVID-19 dapat menunjukkan derajat keparahan inflamasi. Semakin besar perubahan PLR, semakin berat juga badai sitokin yang terjadi dan semakin buruk pula prognosis pasien. Titik cut off yang didapatkan pada penelitian tersebut adalah $\Delta\text{PLR} > 126,7$. Apabila perubahan PLR telah mencapai nilai tersebut, maka diperlukan intervensi secepatnya untuk mencegah perburukan penyakit.²⁸

Metode untuk memprediksi terjadinya fase kritis DBD sangat diperlukan agar dapat memaksimalkan terapi pada pasien infeksi dengue. Fase kritis DBD terjadi sangat cepat dan umumnya berlangsung dalam 24-48 jam.¹⁴ Penelitian ini menunjukkan bahwa RTL pada hari ketiga demam masih belum dapat memprediksi kejadian kebocoran plasma yang merupakan tanda fase kritis, namun penelitian terhadap metode prediksi fase kritis DBD tetap harus dilanjutkan dengan tujuan untuk meningkatkan efektivitas dalam terapi penyakit infeksi dengue dan meningkatkan kesehatan masyarakat secara luas.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat

hubungan antara infeksi dengue dengan rasio trombosit dan limfosit pada pasien anak di RSUD Syarif Mohamad Alkadrie tahun 2019.

DUKUNGAN FINANSIAL

Penulis tidak memiliki dukungan finansial dari pihak tertentu dalam penelitian ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang membantu terlaksananya penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis tidak memiliki konflik kepentingan terkait penelitian dan publikasi hasil penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Morens DM. Dengue fever and dengue hemorrhagic fever. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;635–6.
2. Dinas Kesehatan Provinsi Kalimantan Barat. Profil kesehatan Kalimantan Barat tahun 2018. Pontianak: Dinas Kesehatan Provinsi Kalimantan Barat; 2019.
3. World Health Organization. Dengue and severe dengue. 2020 Jun 23 [cited 25 Jun 2020]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi Penyakit Demam Berdarah Di Indonesia 2017. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia tahun 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2019.
6. Republika Online. Kemenkes catat 110.921 kasus DBD hingga Oktober. 2019 Nov 19 [cited 25 Jun 2020]. Available from: <https://nasional.republika.co.id/berita/q0hhvt428/kemenkes-catat-110921-kasus-dbd-hingga-oktober>
7. BPS Kota Pontianak. Kota Pontianak dalam angka 2016. Pontianak: BPS Kota Pontianak; 2016.
8. BPS Kota Pontianak. Kota Pontianak dalam angka 2017. Pontianak: BPS Kota Pontianak; 2017.
9. BPS Kota Pontianak. Kota Pontianak dalam angka 2019. Pontianak: BPS Kota Pontianak; 2019.
10. Suhendro, Nainggolan L, Chen K, Pohan HT. Buku ajar ilmu penyakit dalam. In: 6th ed. Jakarta: InternaPublishing; 2014.
11. Irmayanti, Nurulita A, Sennang N. Neutrophil/lymphocyte count ratio on dengue hemorrhagic fever. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2017;23(3):234–9.
12. World Health Organization. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. 2011 [cited 2020 Jun 25]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204894>
13. Lardo S, Soesatyo MH, Juffrie, Umniyati SR. Kinetika demam berdarah dengue dalam spektrum imunopatogenesis dan klinis. *Cermin Dunia Kedokt*. 2016;43(12):896–9.
14. Candra A. Dengue Hemorrhagic Fever Epidemiology, Pathogenesis, and Its Transmission Risk Factors.

- Aspirator J Vector Borne Dis Stud. 2010;2(2):110–9.
15. Shen Y, Huang X, Zhang W. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis: Interaction effect with disease severity - A retrospective study. *BMJ Open*. 2019;9(1):e022896.
 16. Meng X, Wei G, Chang Q, Peng R, Shi G, Zheng P, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio, superior to the neutrophil-to-lymphocyte ratio, correlates with hepatitis C virus infection. *Int J Infect Dis*. 2016;45:72–7.
 17. Eren SH, Zengin S, Büyüktuna SA, Gözel MG. Clinical severity in forecasting platelet to lymphocyte ratio in Crimean-Congo hemorrhagic fever patients. *J Med Microbiol*. 2016;65(10):1100–4.
 18. Rizaliansyah F, Rusli M. Plasma leakage profiles of dengue hemorrhagic fever patients in RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, East Java, Indonesia January-June 2014. 2017;6(4):92–6.
 19. Srikiatkachorn A. Plasma leakage in dengue haemorrhagic fever. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009;109:1042-9.
 20. Tantawichien T. Dengue fever and dengue haemorrhagic fever in adolescents and adults. *Paediatr Int Child Health*. 2012;32(SUPP1):22–7.
 21. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Sistem kesehatan nasional. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2009.
 22. 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. *Mediators Inflamm*. 2015;2015.
 23. Ardianto BAB. Absolute and relative lymphocyte counts in dengue infection. *J Med Sci (Berkala ilmu Kedokteran)*. 2015;34(04).
 24. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*. 2015;26(7):680–1.
 25. Ye G lian, Chen Q, Chen X, Liu Y ying, Yin T ting, Meng Q he, et al. The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with acute heart failure: A cohort study. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–8.
 26. Sari RC, Kahar H, Puspitasari D. Pola jumlah trombosit pasien infeksi virus dengue yang dirawat di SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *Sari Pediatr*. 2017;19(1):1.
 27. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Annals of Laboratory Medicine*; 2019;39:345–57.
 28. Qu R, Ling Y, Zhang Y, Wei L, Chen X, Li X, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020;92(9):1533–41.

