

**HUBUNGAN NILAI *NEUTROFIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR)
DENGAN TINGKAT KEPARAHAN INFEKSI DENGUE**

SKRIPSI



Oleh:

KEIZHA FELEINA RUMONDANG SITOMPUL

2208260048

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2026**

**HUBUNGAN NILAI *NEUTROFIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR)
DENGAN TINGKAT KEPARAHAN INFEKSI DENGUE**

**Skripsi Ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh
Kelulusan Sarjana Kedokteran**



Oleh:

KEIZHA FELEINA RUMONDANG SITOMPUL

2208260048

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2026**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Keizha Feleina Rumondang Sitompul

NPM : 2208260048

Judul Skripsi : Hubungan Nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) Dengan Tingkat Keparahan Infeksi Dengue

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 5 Februari 2026



Keizha Feleina Rumondang Sitompul



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu.ac.id



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Keizha Feleina Rumondang Sitompul
NPM : 2208260048
Judul : Hubungan Nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) Dengan
Tingkat Keparahan Infeksi Dengue

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian
persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas
Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing

(dr. Dedi Ansyari, M.Ked (Clinpath), Sp.PK)

Penguji 1

(dr. Yuli Syafitri, M.Ked (Clinpath), Sp.PK)

Penguji 2

(dr. Riri Arisanty Lubis, M.Ked(DV), Sp.DV)

Mengetahui



Dekan FK UMSU

(dr. Siti Mashana Siregar, Sp. TMT-KL., Subsp. Rino(K))
NIDN : 0106098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)
NIDN : 0112098605

Ditetapkan di : Medan
Tanggal : 29 Januari 2026



LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Keizha Feleina Rumondang Sitompul

NPM : 2208260048

Judul Skripsi : **HUBUNGAN NILAI NEUTROFIL-TO-LYMPHOCYTE
RATIO (NLR) DENGAN TINGKAT KEPARAHAN INFEKSI
DENGUE**

Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian

Medan, 22 Desember 2025

Pembimbing,

(dr. Dedi Ansyari, M.Ked (clinpath), Sp.PK)

UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah Subhanahu Wata'ala karena telah memberikan berkat dan rahmat-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka untuk memenuhi syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya mengetahui bahwa saya tidak akan mungkin dapat menyelesaikan tugas ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

- 1) dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
- 2) dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter dan Dosen Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
- 4) Dr. Des Suryani, M. Biomed selaku Pembimbing Akademik saya yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama kuliah preklinik saya. Seorang yang selalu percaya akan kemampuan saya dan selalu bangga akan pencapaian saya selama pendidikan.
- 5) dr. Dedi Ansyari, M.Ked (ClinPath), Sp.PK selaku Dosen Pembimbing Skripsi saya yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran, serta memberikan ilmu yang berharga untuk mengarahkan serta membimbing saya dalam penyusunan skripsi ini.
- 6) dr. Yuli Syafitri, M.Ked (ClinPath), Sp.PK selaku Penguji I yang telah memberikan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
- 7) dr. Riri Arisanty Syafrin Lubis, M.Ked (DV), Sp.DV selaku Penguji II yang telah memberikan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
- 8) Kedua orang tua tersayang, dr. Gumana Uhum Panangian Sitompul, Sp.B dan Lili Widyarti yang telah menjadi sumber kekuatan dan semangat dalam setiap langkah saya. Terimakasih atas doa, kasih sayang, dukungan, dan pengorbanan yang tiada henti hingga skripsi ini dapat terselesaikan.

- 9) Adik-Adik saya, Fradita Lusiana Sitompul, Beiby Aisyarah Luina Sitompul, dan Gamalya Givanya Humairah Sitompul yang telah memberikan doa dan dukungan, serta penyemangat untuk saya.
- 10) Para sejawat-sejawat yang telah menjadi keluarga kedua selama masa preklinik saya, Tika Pertama Sari, Reza Ramadhan Mukhti, Bayu Saputra, Salwa Yasmin Assalam, Nadiah Salsabila, Putri Yuliza, Safrida Oktavia Manullang, Nahla Asla, Evan Garda, Muhammad Abrar, Dhandi Mahardika Hidayat, Dara Tarisah, Sarah Zahra Lubis, Yunia Tasya Wanda, Ananda Putry Br Tarigan, Fionna Ardinda, dan Muhammad Hasbisyah Dianputra Rambe.

Demikian dengan penyusunan skripsi ini, saya menyadari ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu kritik dan saran demi kesempurnaan tulisan ini sangat saya harapkan. Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 5 Februari 2026

Keizha Feleina Rumondang Sitompul

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara,
asaya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Keizha Feleina Rumondang Sitompul
NPM : 2208260048
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan
kepada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah
Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul:

**“Hubungan Nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) Dengan
Tingkat Keparahan Infeksi Dengue”.**

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif Universitas Muhammadiyah
Sumatera Utara berhak menyimpan, Mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam
bentuk pengkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya
selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai
pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan
Pada tanggal : 5 Februari 2026

Yang menyatakan

Keizha Feleina Rumondang Sitompul

ABSTRAK

Pendahuluan: Infeksi dengue masih menjadi masalah kesehatan utama di Indonesia, Provinsi Sumatera Utara termasuk wilayah endemis dengan peningkatan kasus yang signifikan dalam beberapa tahun terakhir. Salah satu tantangan klinis adalah untuk membedakan tingkat keparahan dengue secara cepat dan akurat, serta menentukan tatalaksana yang sesuai. *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) adalah salah satu biomarker inflamasi yang berpotensi membantu dalam menentukan tingkat keparahan infeksi dengue. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara nilai NLR dengan tingkat keparahan infeksi Dengue di Rumah Sakit Murni Teguh, Kota Medan. **Metode:** Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan desain *cross-sectional* menggunakan data rekam medis pasien infeksi dengue rawat inap di Rumah Sakit Murni Teguh, Kota Medan periode Juli 2024 – Juli 2025. Jumlah sampel yaitu 41 sampel yang diambil melalui *total sampling*, sampel merupakan pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada data dilakukan analisis secara univariat dan bivariat dengan uji Fisher's Exact. **Hasil:** Kelompok usia terbanyak adalah 10-14 tahun (36,6%). Sebagian besar berjenis kelamin laki-laki (68,3%). Tingkat keparahan terbanyak berupa Dengue Tanpa Tanda Bahaya (61,0%). Sebagian besar pasien menunjukkan peningkatan nilai NLR $>2,0$ (43,9%). Uji Fisher's Exact menunjukkan nilai *p-value* = 0,544 ($p > 0,05$). **Kesimpulan:** Tidak ditemukan hubungan bermakna antara nilai NLR dan tingkat keparahan infeksi dengue pada pasien anak di Rumah Sakit Murni Teguh.

Kata kunci: Dengue, NLR, tingkat keparahan infeksi dengue, biomarker inflamasi, Fisher's Exact.

ABSTRACT

Background: Dengue infection remains a major public health problem in Indonesia, including North Sumatra as an endemic region with a significant increase in cases in recent years. One of the clinical challenges is to rapidly and accurately differentiate disease severity and determine appropriate management. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) is an inflammatory biomarker with potential utility in stratifying the severity of dengue infection. This study aimed to analyze the relationship between NLR values and dengue severity in patients treated at Murni Teguh Hospital, Medan. **Methods:** This was an observational analytic study with a cross-sectional design using medical record data of hospitalized pediatric dengue patients at Murni Teguh Hospital, Medan, from July 2024 to July 2025. A total of 41 samples were obtained through total sampling based on inclusion and exclusion criteria. Data were analyzed using univariate and bivariate analyses, and the association between NLR and disease severity was assessed using Fisher's Exact test. **Results:** The largest age group infected is 10–14 years (36.6%). Most patients were male (68.3%). The highest severity category was Dengue Without Warning Signs (61.0%). Most patients demonstrated elevated NLR values >2.0 (43.9%). Fisher's Exact analysis yielded a p-value of 0.544 ($p>0.05$). **Conclusion:** There is no statistically significant association between NLR values and dengue severity in pediatric patients at Murni Teguh Hospital.

Keywords: Dengue, NLR, dengue severity, inflammatory biomarker, Fisher's Exact.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
BAB I 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. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Bagi peneliti.....	4
1.4.2. Bagi institusi penelitian	4
1.4.3. Bagi masyarakat	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Dengue	5
2.1.1. Definisi	5
2.1.2. Manifestasi klinis	5
2.1.3. Epidemiologi	6
2.1.4. Siklus hidup vektor	7

2.1.5. Patogenesis	9
2.1.6. Klasifikasi tingkat keparahan infeksi dengue.....	10
2.2. <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i>	11
2.2.1. Definisi	11
2.2.2. Fungsi NLR	12
2.2.3. Menghitung NLR.....	12
2.2.4. Hubungan NLR dengan infeksi Dengue	13
2.3. Kerangka	14
2.4. Kerangka Konsep	14
2.5. Hipotesis.....	14
BAB III METODE PENELITIAN	15
3.1. Definisi Operasional	15
3.2. Jenis Penelitian.....	16
3.3. Tempat dan Waktu Penelitian	16
3.3.1. Tempat penelitian	16
3.4. Populasi dan Sampel Penelitian	16
3.4.1. Populasi penelitian.....	16
3.4.2. Sampel penelitian	17
3.4.3. Besar sampel.....	17
3.5. Teknik Pengumpulan Data	17
3.6. Pengelolaan dan Analisis Data	18
3.6.1. Pengelolaan data	18
3.6.2. Analisis data.....	18
3.7. Alur Penelitian	20
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	21
4.1. Hasil Penelitian	21
4.1.1. Analisis Univariat	21

4.1.1.1. Gambaran karakteristik pasien	22
4.1.2. Analisis Bivariat	23
4.2. Pembahasan.....	24
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	28
5.1. KESIMPULAN	28
5.2. SARAN	28
DAFTAR PUSTAKA.....	29

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional	15
Tabel 3.2 Tabel Waktu Penelitian.....	16
Tabel 4. 1 Karakteristik Pasien Infeksi Dengue.....	22
Tabel 4. 2 Gambaran Nilai NLR Pada Pasien Infeksi Dengue Berbagai Tingkat Keparahan	23
Tabel 4. 3 Hasil Uji Fisher's Exact Antara Nilai NLR dengan Tingkat Keparahan Infeksi Dengue	24

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Siklus Hidup Nyamuk Aedes Betina.....	8
Gambar 2.2 Perjalanan Infeksi Virus Dengue melalui Vektor.....	9
Gambar 2.3 Patogenesis Mediator Inflamasi dan Replikasi Virus Dengue	10
Gambar 2.4 Diagram Klasifikasi Tingkat Keparahan Infeksi Dengue Berdasarkan Kriteria WHO 2025.....	11
Gambar 2.5 Kerangka Teori.....	14
Gambar 2.6 Kerangka Konsep	14
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	20

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Spesies nyamuk *Aedes aegypti* bertanggung jawab untuk menularkan virus dengue, yang merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh anggota genus *Orthoflavivirus*.¹ Vektor ini memiliki habitat yang lembap, seperti genangan air hujan atau tampungan air rumah tangga. Hal tersebut menjadikan Indonesia sebagai lingkungan yang sangat mendukung perkembangan vektor penyebar virus dengue dengan iklimnya yang tropis. Sampai saat ini, Indonesia masih tergolong sebagai negara endemis infeksi dengue. Insidensi kasus dan kematian akibat infeksi dengue dengan berbagai derajat keparahan masih banyak ditemukan di berbagai negara. Menurut WHO, Indonesia termasuk ke dalam kategori 30 negara dengan endemisitas dengue tertinggi di dunia, bersama dengan India dan Thailand. Kasus tertinggi tercatat pada tahun 2023 dengan 4,5 juta kasus dan 2300 kematian. Di Indonesia, penyakit demam berdarah mengalami peningkatan, menurut statistik yang dirilis oleh Kementerian Kesehatan. Hingga 26 Maret 2024, terdapat 53.131 kasus terkonfirmasi dan 404 kematian. Sebanyak 60.296 kasus dilaporkan pada minggu berikutnya, dengan 455 kematian. Hasil ini menunjukkan bahwa demam berdarah dapat menyebar dengan cukup cepat.^{2,3}

Provinsi Sumatera Utara merupakan salah satu wilayah endemis DBD di Indonesia. Menurut data Dinas Kesehatan Sumatera Utara, hingga November 2024 tercatat 7.994 kasus DBD dengan 52 kematian. Lima kabupaten/ kota dengan kasus tertinggi pada tahun 2024 berupa Medan dengan 1.102 kasus, Kab. Karo dengan 1006 kasus, Kab. Deli Serdang dengan 876 kasus, Kab. Nias Selatan dengan 775 kasus, dan Kab. Simalungun dengan 697 kasus. Kota Medan sebagai ibu kota provinsi menjadi pusat utama kasus DBD di Sumatera Utara. Kecamatan Medan Tuntungan, Medan Johor, dan Medan Deli memiliki jumlah kasus demam berdarah terbanyak di Kota Medan pada tahun 2024, dengan total kasus terdokumentasi sebanyak 8.963 kasus. Kota Medan, Deli Serdang, Pematangsiantar, Gunung Sitoli, Simalungun, Batu Bara, Serdang Bedagai,

Langkat, Nias Utara, dan Kota Binjai merupakan sepuluh besar kabupaten dan kota endemis DBD di Sumut.⁴

Paparan virus dengue pada manusia dapat menyebabkan gejala demam yang khas, yang dikenal sebagai Infeksi dengue. Tingkat keparahan penyakit ini telah diklasifikasikan oleh WHO pada tahun 2009 ke dalam tiga kategori, yaitu: Dengue Tanpa Tanda Bahaya, Dengue Dengan Tanda Bahaya, dan Dengue Berat.^{5,6} Tes klinis dan penunjang yang memenuhi kriteria yang ditetapkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia pada tahun 2009 dapat mengkonfirmasi diagnosis demam berdarah. Karena penyakit demam berdarah dapat menyebabkan penurunan trombosit dan peningkatan hematokrit, nilai-nilai laboratorium ini sering digunakan untuk mendeteksi infeksi demam berdarah. Akan tetapi, keduanya memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah dalam membedakan tingkat keparahan infeksi dengue. Oleh sebab itu, dibutuhkan biomarker alternatif yang lebih sensitif dan spesifik, serta aksesibel.^{7,8}

Seiring perkembangan teknologi dan ilmu pengetahuan medis, *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dikenal sebagai indikator inflamasi sistemik. NLR merupakan parameter perbandingan nilai leukosit berupa nilai antara neutrofil dan limfosit. Nilai NLR dapat diperoleh dengan pemeriksaan darah lengkap, sehingga memberikan akses yang lebih mudah dan terjangkau dalam biaya. Berdasarkan penelitian sebelumnya terdapat hubungan antara nilai NLR dengan tingkat keparahan infeksi dengue, nilai NLR $<1,0$ menunjukkan fase febris atau pemulihan infeksi (Dengue Tanpa Tanda Bahaya), nilai NLR $1,0-2,0$ menunjukkan fase kritis (Dengue Dengan Tanda Bahaya) nilai NLR $>2,0$ menunjukkan tingkat keparahan yang lebih buruk (Dengue Berat).⁹ Namun, penelitian tersebut masih belum sempurna karena jumlah sampel yang terbatas dan tempat, waktu, dan kondisi pasien yang berbeda. Studi ini penting bagi komunitas ilmiah karena akan membantu mereka membuktikan atau menyangkal teori tersebut dan membandingkan temuannya dengan studi sebelumnya yang menggunakan keadaan dan faktor yang berbeda.^{10,11}

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Murni Teguh di Kota Medan, yang merupakan rumah sakit rujukan dan Fasilitas Pelayanan Kesehatan Tingkat

3 (rumah sakit Tipe A). Banyak daerah di Sumatera Utara dan sekitarnya mengirim pasien mereka ke rumah sakit ini. Oleh karena itu, Rumah Sakit Murni Teguh menjadi lokasi yang sangat representatif untuk melakukan penelitian terkait dengue, mengingat volume pasien yang tinggi dan keberagaman kasus yang ditangani. Data nilai NLR pasien akan diambil dari data rekam medis pasien yang dirawat inap, yaitu hasil pemeriksaan darah lengkap pertama kali semenjak pasien masuk rawat inap untuk melihat onset pasien. Pasien yang akan menjadi sampel penelitian berupa pasien pediatrik berusia ≤ 18 tahun.

Salah satu tujuan utama penelitian ini adalah untuk membuktikan apakah benar bahwa Rumah Sakit Murni Teguh lebih banyak menangani pasien dengan infeksi dengue fase dini atau dengue dengan fase yang lebih berat. Penelitian ini bertujuan untuk memverifikasi tren tersebut dan mengetahui kemampuan NLR sebagai biomarker pembeda tingkat keparahan infeksi dengue di Rumah Sakit Murni Teguh.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, rumusan masalah yang didapatkan adalah “Bagaimana hubungan antara nilai NLR (*Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*) dengan tingkat keparahan infeksi dengue di Rumah Sakit Murni Teguh?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Melihat hubungan antara nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan tingkat keparahan infeksi dengue di Rumah Sakit Murni Teguh.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui karakteristik pasien infeksi dengue di Rumah Sakit Murni Teguh.
2. Untuk mengetahui gambaran tingkat keparahan infeksi dengue di Rumah Sakit Murni Teguh.
3. Untuk mengetahui gambaran nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada pasien dengue dengan segala tingkat keparahan di Rumah Sakit Murni Teguh.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi peneliti

Membantu memahami hubungan antara tingkat keparahan infeksi demam berdarah dan pembacaan NLR.

1.4.2. Bagi institusi penelitian

Menyediakan informasi penting bagi tenaga medis untuk mempermudah penanganan pasien infeksi dengue dengan menggunakan nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) sebagai indikator terkini untuk mendiagnosis onset pasien dengan lebih efektif dan perencanaan tatalaksana yang sesuai dengan tingkat keparahan infeksi.

1.4.3. Bagi masyarakat

Hasil penelitian ini memiliki manfaat tidak langsung kepada masyarakat, yaitu mempermudah diagnosis dan perencanaan tatalaksana pasien yang akan meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Dengue

2.1.1. Definisi

Dengue adalah penyakit infeksius tak menular yang ditularkan oleh vektor. Vektor menularkan virus dengue, yang merupakan anggota dari keluarga Flaviviridae dan genus *Orthoflavivirus* (penamaan baru *Flavivirus*).¹ Virus ini memiliki struktur mikroskopik berupa untai tunggal (RNA) berselubung. Nyamuk *Aedes aegypti* betina, yang telah terinfeksi virus dengue melalui penghisapan darah dari orang yang terinfeksi, menggigit manusia, menyebabkan mereka tertular penyakit tersebut.¹²

Gejala klinisnya mungkin identik di keempat serotipe virus ini: DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Namun, masing-masing serotipe dapat memberikan respons imun yang sedikit berbeda. Seseorang dapat terinfeksi lebih dari satu serotipe, baik secara bersamaan atau setelah sembuh kemudian terinfeksi kembali, yang dapat menyebabkan memperburuk manifestasi klinis dan tingkat keparahan infeksi dengue yang semakin parah. Fenomena ini disebut dengan OAS. Tubuh akan mengaktivasi sistem imunitas sekunder seperti ADE, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, *cytokine storm* (hipersitokinemia), disfungsi endotel, dan *complement system* (CS) yang menyimpang, yang menyebabkan pasien mengalami DSS dengan risiko kematian apabila tidak ditangani secara intensif^{12,13}

2.1.2. Manifestasi klinis

Infeksi demam berdarah secara klinis bermanifestasi dengan ruam, sakit kepala, rasa tidak nyaman pada otot dan persendian, serta peningkatan suhu tubuh secara tiba-tiba. Karakteristik demam pada infeksi dengue akan menurun dan segera melambung tinggi pada hari ke-2 dan dapat bertahan hingga 7 hari, ini yang disebut sebagai fase febril. Kemudian setelah demam tinggi mereda, selanjutnya pasien akan mengalami dehidrasi karena adanya kebocoran plasma, perdarahan (manifestasi hemoragik) dan bahkan syok yang menandakan fase kritis, fase ini berlangsung 4-6 hari. Terakhir, apabila pasien berhasil melewati

fase kritis, ia akan mengalami perbaikan klinis dan limfositosis, disebut sebagai fase pemulihan.^{6,14}

Umumnya, infeksi dengue dapat sembuh dan tidak memburuk apabila diberikan perawatan suportif. Di sisi lain, DBD dan DSS, yang dapat berakibat fatal jika tidak diobati, dapat berkembang dari beberapa infeksi dengan berbagai serotipe virus. Berdasarkan WHO 2025, infeksi Dengue dibagi dalam tiga klasifikasi berdasarkan tingkat keparahan: Dengue Tanpa Tanda Bahaya, Dengue Dengan Tanda Bahaya, dan Dengue Berat.^{5,6,15,16}

2.1.3. Epidemiologi

Demam dengue merupakan penyakit tropis yang endemis di banyak negara dengan iklim panas dan lembap. Menurut data dari World Health Organization (WHO), Indonesia termasuk dalam kelompok 30 negara dengan endemisitas dengue tertinggi di dunia, bersama dengan India, Thailand, dan Filipina. Pada tahun sebelumnya telah terjadi penurunan dalam jumlah kasus, namun terjadi lagi peningkatan kasus DBD pada tahun 2023. WHO melaporkan bahwa Thailand yang pada awalnya tercatat 46.678 kasus meningkat menjadi 136.655 kasus dalam 1 tahun (kenaikan 300%), Filipina terdapat 167.355 kasus dengan 575 kematian, dan India mencatat 289.235 kasus dengan 485 kematian.

Berdasarkan laporan The Americas, di tahun 2024 tercatat kasus dari beberapa negara di Asia Tenggara yaitu Bangladesh (321.000 kasus), Malaysia (111.400 kasus), Thailand (150.000 kasus), dan Vietnam (369.000 kasus). Pada tahun 2024, tercatat lebih dari 200.000 kasus demam dengue dengan lebih dari seribu kematian di Indonesia, dengan mayoritas kasus terjadi di wilayah urban yang padat penduduk. Sumatera Utara, khususnya Kota Medan, mengalami peningkatan signifikan dalam jumlah kasus DBD.^{3,17}

Di Kota Medan, pada tahun 2023 tercatat 1.237 kasus, dan provinsi ini juga melaporkan angka kematian yang meningkat akibat DBD. Menurut Dinas Kesehatan Sumatera Utara, pada 2024, tercatat lebih dari 7.900 kasus DBD dengan 52 kematian. Sebagian besar kasus terkonsentrasi di Kota Medan, yang merupakan kota terbesar di provinsi tersebut.⁴

Berdasarkan penelitian Anker M, Arima Y dan Vadakedath, et al.

didapatkan bahwa jenis kelamin dapat mempengaruhi risiko infeksi dengue, dengan laki-laki lebih rentan terinfeksi virus dengue dibandingkan perempuan. Hal ini terjadi karena kemampuan tubuh laki-laki untuk memproduksi immunoglobulin dan antigen tidak signifikan perempuan yang dibantu oleh hormone estrogen. Namun, perempuan lebih berisiko mengidap penyakit autoimun karena tingginya aktivitas imunitas sehingga menimbulkan agresivitas saat melawan imunitas sendiri (*self-antigens*).^{18,19}

Risiko infeksi dengue berat dipengaruhi oleh usia, seperti pada bayi dan lansia. Bayi berusia 6 hingga 12 bulan berisiko terjangkit infeksi dengue akibat transfer plasenta yang menyalurkan IgG virus dengue dari ibunya, dan lansia atau berusia >60 tahun berisiko untuk mengalami manifestasi klinis yang lebih parah (DSS) karena lebih rentan terkena dengue karena kondisi sistem imunitas yang lebih rentan dibandingkan dengan orang dewasa. Perempuan hamil juga berisiko untuk mengalami infeksi dengue berat dan mengalami komplikasi seperti preeklampsia, *Post-partum Haemorrhage* (PPH), lahir prematur, dan kematian janin.^{13,20,21}

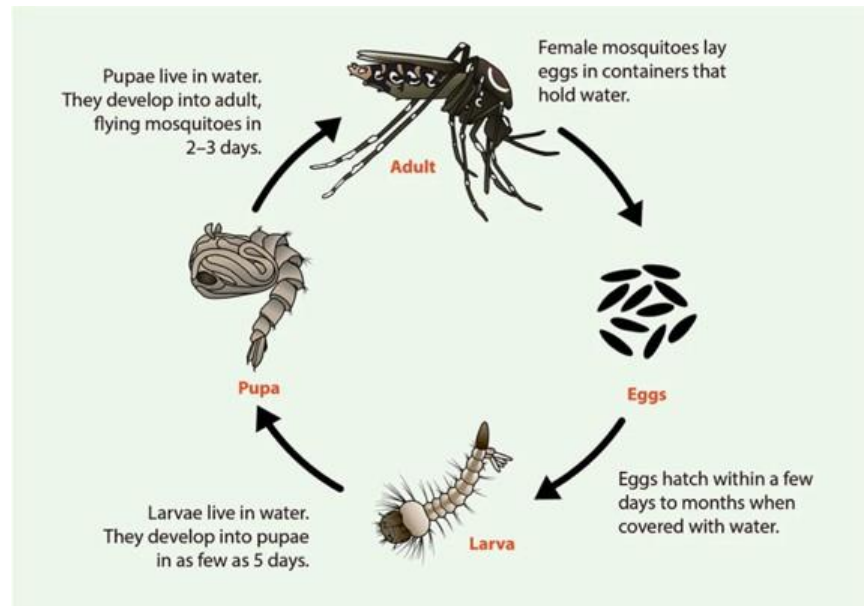
2.1.4. Siklus hidup vektor

Vektor utama penyebar virus dengue adalah nyamuk betina *Aedes aegypti*, yang akan menggigit manusia untuk mengambil darahnya sebagai sumber dayanya. Untuk bereproduksi, nyamuk betina dewasa akan mencari sumber darah. Apabila suplai darah mencukupi, nyamuk akan bertelur pada permukaan air. Itu sebabnya wadah penampungan air seperti bak mandi, drum, ember, atau genangan air hujan menjadi faktor pencetus infeksi dengue. Telur nyamuk akan menetap selama 2-3 hari sebelum menetas menjadi larva. Setelah itu, larva akan hidup selama 6-8 hari dengan tetap berada di dalam air. Kemudian, larva berubah menjadi pupa dengan waktu hidup 2 hari, dan akhirnya menjadi nyamuk dewasa dan hidup selama 7-10 hari.²²

Salah satu faktor pendukung dari perkembangan yang subur pada nyamuk *Aedes aegypti* adalah suhu yang sesuai. Berdasarkan Liu, et al. suhu yang optimal untuk hidup dan berkembangbiakan nyamuk *Aedes aegypti* minimal adalah 14,8°C dan suhu maksimal adalah 32 hingga 33°C, yang berarti nyamuk dapat

bertahan pada iklim subtropis, dan cenderung lebih menyukai iklim tropis.^{23,24}

Gambar 2.1 Siklus Hidup Nyamuk Aedes Betina²²



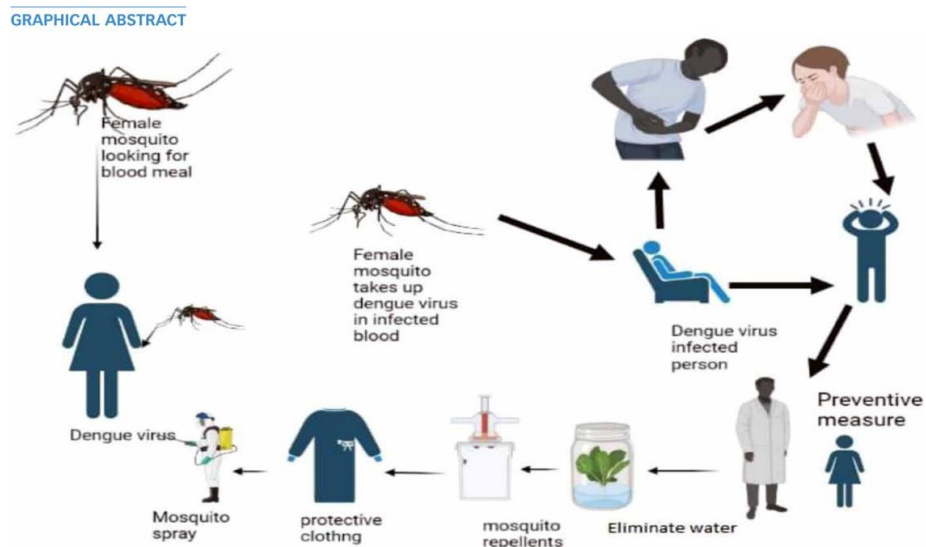
Nyamuk spesies Aedes tumbuh sangat cepat, dari telur hingga dewasa.

Selama hidup nyamuk betina *Aedes aegypti* dewasa, ia akan memperbanyak diri dengan bertelur. Nyamuk bereproduksi dengan cara generatif. Nyamuk *Aedes aegypti* jantan akan terbang mengintai nyamuk *Aedes aegypti* betina untuk menarik perhatiannya. Kemudian perkawinan terjadi dan nyamuk betina dapat bertelur. Penularan virus dengue dapat terjadi secara vertikal antara induk nyamuk *Aedes aegypti* dengan telurnya.²⁵ Untuk mencukupi nutrisi agar dapat meletakkan telurnya dan agar telur dapat berkembang dengan baik, nyamuk betina harus menggigit manusia untuk memperoleh darah. Darah manusia memiliki serum protein berupa albumin, fibrinogen, dan globulin yang membantu dalam proses perkembangan telur nyamuk.^{26,27}

Menggigit seseorang yang menderita demam berdarah dapat menginfeksi nyamuk *Aedes aegypti* betina. Nyamuk dapat menularkan virus ke manusia melalui gigitannya karena virus tersebut tersimpan di kelenjar ludahnya. Virus akan terekspos kepada peredaran darah manusia yang kemudian akan menginfeksi sel epitel, bereplikasi, dan menyebabkan aktivasi sitokin yang

mempengaruhi pembuluh darah dan sistem tubuh lainnya. Seekor nyamuk dapat menggigit 5 hingga 11 orang selama masa hidupnya.²⁸

Gambar 2.2 Perjalanan Infeksi Virus Dengue melalui Vektor

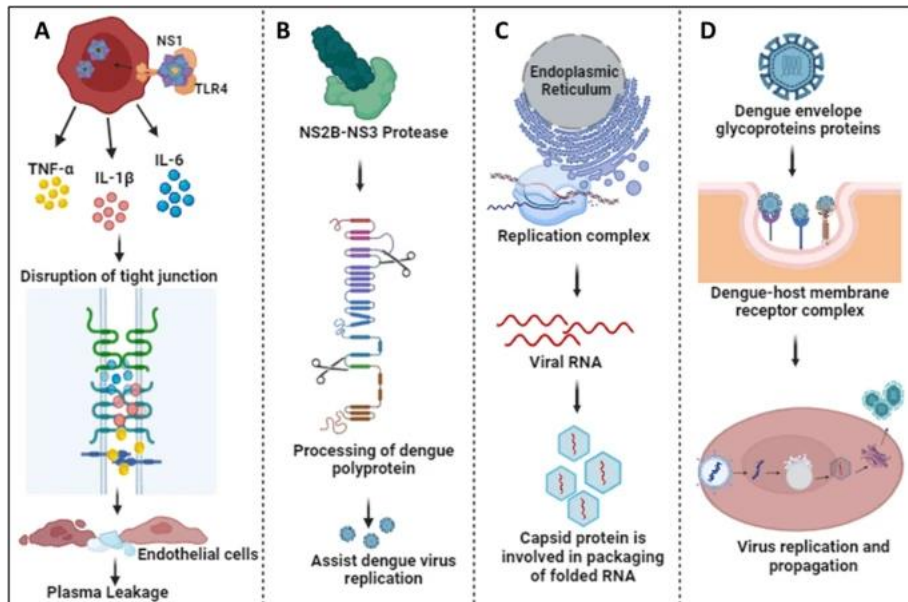


2.1.5. Patogenesis

Demam berdarah dimulai dengan infeksi pada sel epitel dan endotel tubuh, yang terletak berdekatan dengan pembuluh darah, setelah virus masuk ke dalam tubuh melalui gigitan nyamuk. NS1 akan berinteraksi dengan TLR4 untuk mengaktifkan monosit dan makrofag, yang akan mengaktifkan pelepasan sitokin, kemokin dan mediator inflamasi lainnya, fenomena ini disebut dengan respons inflamasi sistemik. Inflamasi tersebut menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang mengarah pada kebocoran plasma.^{6,12,29}

Virus dengue menempel pada sel inang dan melakukan replikasi RNA siklus litik. Enzim NS2B-NS3 protease akan merekonstruksi poliprotein virus menjadi poliprotein fungsional untuk replikasi. Kemudian replikasi akan terjadi di retikulum endoplasma sel inang. Hasil dari replikasi akan dilapisi oleh *envelope* berupa kapsid protein yang terdiri atas membran sel inang dan glikoprotein untuk melindungi isinya. Virus yang sudah matur akan dilepaskan dan dapat melakukan penempelan dan replikasi pada sel tubuh yang lain.²⁹

**Gambar 2.3 Patogenesis Mediator Inflamasi dan Replikasi
Virus Dengue²⁹**



2.1.6. Klasifikasi tingkat keparahan infeksi dengue

Menurut klasifikasi WHO 2009 (diperbaharui 2025), infeksi dengue dapat dikategorikan dalam klasifikasi tingkat keparahan sebagai berikut:

1. Dengue Tanpa Tanda Bahaya (*Dengue Without Warning Signs*):

Pasien dengan riwayat perjalanan ke daerah endemis. Pasien juga memiliki keluhan bersifat prodromal, seperti demam yang disertai dengan petekie, mual dan muntah, dan nyeri pada seluruh tubuh. Diagnosis dengue dapat ditegakkan dengan pemeriksaan penunjang berupa teknik molekular atau serokonversi antibodi IgM atau IgG. Pada tahap ini infeksi bersifat *self-limiting*.

2. Dengue Dengan Tanda Bahaya (*Dengue with Warning Signs*):

Pada tahap ini, pasien mengalami tanda perdarahan dan kebocoran plasma. Pasien akan menunjukkan tanda bahaya sebagai berikut: nyeri dan rasa ketat pada abdomen, muntah yang persisten, tanda akumulasi cairan seperti asites atau efusi pleura, epistaksis, letargi, hipotensi postural, hepatomegali >2cm, hematokrit meningkat

pesat.

3. Dengue Berat (*Severe Dengue*):

Pasien mengalami perburukan hebat yang ditandai dengan salah satu manifestasi berikut: stres pernapasan akibat kebocoran plasma yang berat, perdarahan hebat yang ditemui pada pemeriksaan, dan keterlibatan organ (hati dan jantung). Pada tahap ini pasien telah mengalami syok.

Kategori, gejala, dan pemeriksaan laboratorium berdasarkan pada tabel di bawah.^{5,6}

Gambar 2.4 Diagram Klasifikasi Tingkat Keparahan Infeksi Dengue Berdasarkan Kriteria WHO 2025

2.2. *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*

2.2.1. Definisi

Rasio jumlah neutrofil terhadap limfosit dalam darah disebut NLR. Respons imun seluler bawaan (melibatkan neutrofil) dan adaptif (melibatkan limfosit) dibedakan dalam NLR. Pemeriksaan hitung sel darah lengkap menghasilkan jumlah neutrofil absolut dan jumlah limfosit absolut, yang kemudian dibagi satu sama lain untuk mendapatkan NLR. Nilai NLR menggambarkan kondisi tubuh yang sedang mengalami inflamasi. Saat mengalami inflamasi akut, neutrofil akan meningkat dan limfosit akan sedikit menurun atau tetap dalam batas normal, membuat nilai NLR meningkat. Saat infeksi memberat, neutrofil akan meningkat secara signifikan (neutrofilia) dan sistem imunitas adaptif tubuh akan teraktivasi akibat dari badai sitokin dan reaksi inflamasi tubuh lainnya, limfosit akan mengalami apoptosis dan menurun (limfopenia), sehingga nilai NLR meningkat. Pada saat pasien sudah menunjukkan tanda pemulihan, neutrofil akan mengalami apoptosis dan limfosit meningkat (*reactive or atypical lymphocytosis*), menyebabkan NLR menurun. Pada jenis penyakit yang berbeda, nilai NLR pada resolusinya dapat bervariasi karena neutrofil juga dapat bertahan di keadaan tertentu. Batasan *cut-off* (batas ambang) dari NLR untuk infeksi dengue adalah (3,13), sedangkan (2,5-5,0) untuk kanker, dan ($\geq 5,66$) untuk COVID-19.^{9,10,30}

2.2.2. Fungsi NLR

Fungsi utama NLR adalah sebagai indikator untuk menilai intensitas inflamasi pada tubuh. Rasio ini diperoleh dari pemeriksaan darah lengkap (leukosit) dan memberikan informasi yang cepat dan murah mengenai kondisi inflamasi seseorang. Pemeriksaan NLR dapat memeriksa seluruh penyakit inflamasi (infeksi dan non-infeksi). Peningkatan NLR dapat mengindikasikan adanya inflamasi akut yang lebih berat, seperti pada infeksi atau penyakit autoimun, sedangkan penurunan NLR sering kali menunjukkan respon imun yang melemah.⁹

2.2.3. Menghitung NLR

NLR diperoleh dari pemeriksaan darah lengkap, namun nilainya tidak akan langsung dicantumkan pada hasil pemeriksaan tersebut. Cara untuk mendapatkan nilai NLR adalah dengan menghitungnya secara manual menggunakan rumus berikut:

$$NLR = \frac{\text{Neutrofil Absolut}}{\text{Limfosit Absolut}}$$

Hasil dari pembagian tersebut disebut sebagai nilai NLR. Nilai NLR memiliki kategori berdasarkan jumlah nya, yaitu: **(1) rendah (<1,0), (2) normal (1,0-2,0), dan (3) tinggi (>2,0).**⁹

Agar dapat menghitung nilai NLR, nilai neutrofil absolut dan limfosit absolut dibutuhkan. Sebagian hasil pemeriksaan darah lengkap sudah meletakkan nilai neutrofil dan limfosit absolut, namun tak semua format hasil pemeriksaan darah lengkap sama. Oleh sebab itu, penting untuk mengetahui rumus berikut:

a. Neutrofil absolut

$$\text{Neutrofil Absolut} = \frac{(\text{Persentase netrofil})}{100} \times \text{Jumlah leukosit Absolut}$$

b. Limfosit absolut

$$\text{Limfosit Absolut} = \frac{(\text{Persentase limfosit})}{100} \times \text{Jumlah leukosit Absolut}$$

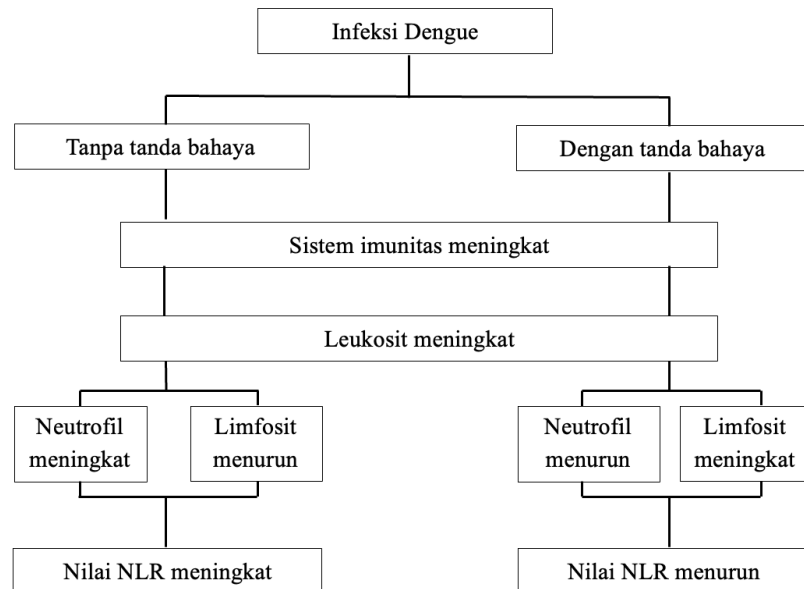
2.2.4. Hubungan NLR dengan infeksi Dengue

Pada infeksi dengue nilai NLR yang tinggi memberikan gambaran klinis yang lebih ringan (akut) dan nilai NLR yang rendah akan memberikan gambaran klinis yang lebih berat, seperti kebocoran plasma dan kerusakan sel endotelium pembuluh darah. Berbeda dengan penyakit lain yang akan memproyeksikan hasil yang sebaliknya. Hal ini disebabkan oleh sistem imunitas tubuh yang kelelahan dan disregulasi akibat dari melawan infeksi dengue. Tubuh akan fokus dalam mengaktivasi sistem imunitas sekunder.^{12,31} Oleh karena itu, NLR dapat digunakan sebagai biomarker yang membantu dalam memprediksi tingkat keparahan infeksi yang dengan cepat dan tepat, baik infeksi akut maupun kronis.

9,10,12,31

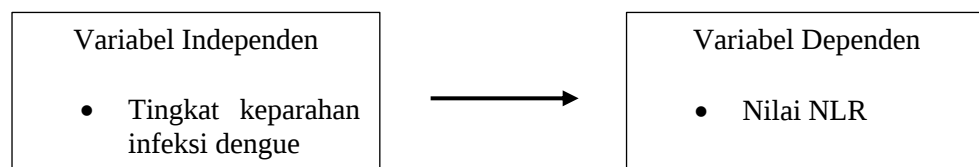
2.3. Kerangka Teori

Gambar 2.5 Kerangka Teori



2.4. Kerangka Konsep

Gambar 2.6 Kerangka Konsep



2.5. Hipotesis

1. Hipotesis 0 (H0)

Tidak ada hubungan antara nilai NLR dengan tingkat keparahan infeksi dengue.

2. Hipotesis Alternatif

Ada hubungan antara nilai NLR dengan tingkat keparahan infeksi dengue.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Defiisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
NLR	<i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i> , nilai perbandingan neutrofil dengan limfosit.	Rumus perhitungan NLR	<1,0 1,0-2,0 >2,0	Ordinal
Pasien infeksi dengue dan tingkat keparahannya	Pasien rawat inap yang didiagnosis infeksi dengue oleh dokter bertugas dan telah diperiksa darah lengkap pertama	Rekam Medis, dengan NS1 (+) atau IgM (+)	Dengue Tanpa Tanda Bahaya Dengue Dengan Tanda Bahaya Dengue Berat (Berdasarkan Kriteria WHO 2025)	Ordinal

3.2. Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan strategi potong lintang, yang berarti mengamati orang tanpa melakukan intervensi dalam bentuk apa pun, untuk mendapatkan kesimpulannya. Desain ini mendukung observasi dan analisis antara variabel dependen berupa nilai NLR dengan variabel independen berupa tingkat keparahan infeksi dengue di Rumah Sakit Murni Teguh.

3.3. Tempat dan Waktu Penelitian

3.3.1. Tempat penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di Rumah Sakit Murni Teguh.

Tabel 3.2 Tabel Waktu Penelitian

No	Jenis Kegiatan	2025								
		Bulan								
		Apr	Mei	Juni	Juli	Agt	Sept	Okt	Nov	Des
1.	Studi literatur, bimbingan, dan penyusunan proposal									
2.	Seminar proposal									
3.	Pengurus izin etik penelitian									
4.	Pengumpulan data									
5.	Pengelolaan dan analisis data									
6.	Seminar hasil									

3.4. Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1. Populasi penelitian

Pasien yang dirawat di Rumah Sakit Murni Teguh dengan penyakit demam berdarah, tanpa memandang tingkat keparahannya, antara Juli 2024 dan Juli 2025 merupakan populasi penelitian.

3.4.2. Sampel penelitian

Pasien yang berpartisipasi dan yang tidak berpartisipasi adalah pasien yang dirawat di Rumah Sakit Murni Teguh dengan penyakit demam berdarah, apa pun tingkat keparahannya, antara Juli 2024 dan Juli 2025. Kriteria inklusi dan eksklusi dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Kriteria Inklusi
 1. Pasien anak (usia ≤ 18 tahun)
 2. Pasien yang didiagnosis infeksi dengue
 3. Pasien yang sedang dirawat inap
 4. Pasien dengan hasil pemeriksaan darah lengkap
- b. Kriteria Eksklusi
 1. Pasien dewasa (usia > 18 tahun)
 2. Pasien dengan penyakit inflamasi selain infeksi dengue (infeksi atau non-infeksi)
 3. Pasien yang sedang dalam pengobatan selain pengobatan dengue
 4. Rekam medis tidak lengkap

3.4.3. Besar sampel

Dari 131 populasi yang mungkin, 41 dipilih untuk sampel penelitian ini. Semua pasien anak dengan demam berdarah yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian dimasukkan dalam sampel.

3.5. Teknik Pengumpulan Data

Data sekunder penelitian ini berasal dari sampel lengkap rekam medis pasien di Rumah Sakit Murni Teguh yang didiagnosis menderita penyakit demam berdarah, terlepas dari tingkat keparahannya. Informasi yang diperoleh dari rekam medis pasien meliputi:

1. Usia
2. Jenis kelamin
3. Diagnosis berupa tingkat keparahan
4. Hasil pemeriksaan darah lengkap

Total sampling digunakan untuk mengambil sampel hingga jumlah yang

dibutuhkan.

3.6. Pengelolaan dan Analisis Data

3.6.1. Pengelolaan data

1. *Editing*

Keakuratan dan kelengkapan data yang diekstrak dari rekam medis diverifikasi berkali-kali oleh peneliti.

2. *Coding*

Untuk mempermudah tabulasi dan analisis, peneliti mengkodekan semua data yang telah dikumpulkan.

3. *Entry*

Kumpulan data lengkap peneliti dimasukkan ke dalam komputer.

4. *Tabulation*

Kumpulan data lengkap peneliti dimasukkan ke dalam komputer.

- a. Spreadsheet dan alat statistik digunakan untuk membuat tabulasi data.

- b. Data dikodekan, kemudian diurutkan dan disajikan secara logis menggunakan tabel atau grafik.

5. *Cleaning*

Untuk menemukan dan menghindari kesalahan dalam penelitian, data yang telah dimasukkan dan ditabulasi diperiksa ulang.

6. *Analyzing*

Setelah data diedit, dikodekan, dimasukkan, ditabulasi, dan dibersihkan, peneliti menggunakan alat statistik untuk memeriksanya.

7. *Saving*

Data yang telah diproses disimpan oleh peneliti.

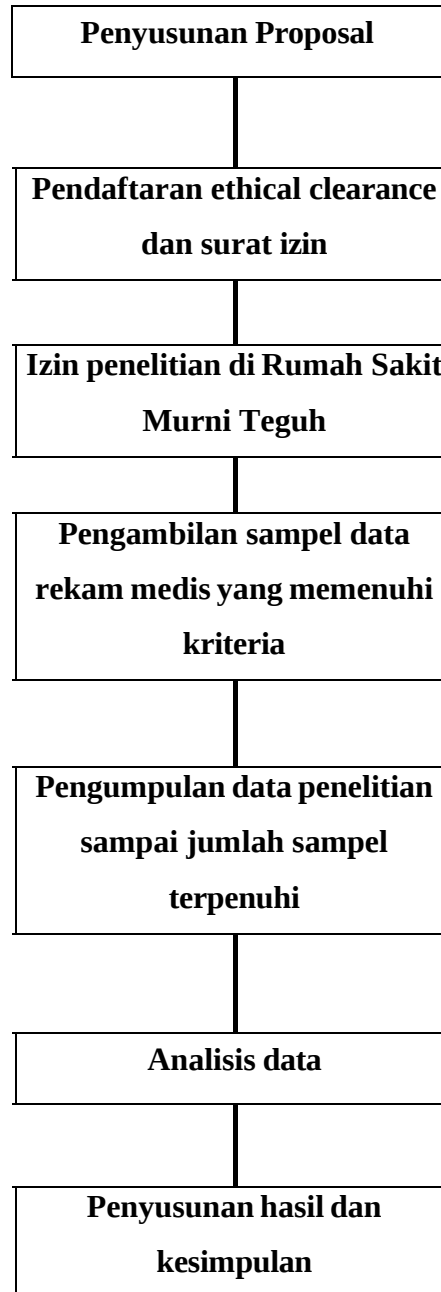
3.6.2. Analisis data

Analisis univariat dan bivariat digunakan untuk analisis data. Usia pasien, jenis kelamin, dan jumlah pasien dari setiap tingkat keparahan infeksi demam berdarah dalam kaitannya dengan nilai NLR mereka ($<1,0$, $1,0-2,0$, atau >2) semuanya merupakan bagian dari demografi pasien yang dikumpulkan dan

ditentukan menggunakan distribusi frekuensi dalam analisis univariat. Setelah itu, analisis bivariat digunakan untuk memeriksa data. Dengan menggunakan uji Chi-Square, analisis bivariat dilakukan untuk melihat apakah ada korelasi antara tingkat NLR dan tingkat keparahan infeksi demam berdarah pada pasien. Uji Fisher's Exact digunakan sebagai rencana cadangan jika kondisi untuk uji Chi-Square tidak dapat dipenuhi, terutama dalam kasus di mana lebih dari 20% sel memiliki nilai hitungan yang diharapkan di bawah 5. Signifikansi statistik didefinisikan sebagai nilai p di bawah 0,05.

3.7. Alur Penelitian

Gambar 3.1 Alur Penelitian



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian observasional analitis ini berlangsung dari September hingga Desember 2025 di Rumah Sakit Murni Teguh. Izin untuk melakukan penelitian, dengan nomor etik 1627/KEPK/FKUMSU/2025, diberikan oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara sebelum pekerjaan dapat dimulai. Rekam medis pasien anak yang dirawat di rumah sakit dengan penyakit demam berdarah, tanpa memandang tingkat keparahannya, dan yang memiliki pemeriksaan hitung sel darah lengkap saat masuk, digunakan sebagai data penelitian ini. Sebanyak 41 pasien dipilih secara acak menggunakan rekam medis mereka. Para peneliti di Rumah Sakit Murni Teguh bertujuan untuk menentukan apakah ada korelasi antara tingkat keparahan infeksi demam berdarah dan Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR).

Sebanyak 131 orang ditemukan menderita penyakit demam berdarah setelah rekam medis mereka ditinjau. Sebanyak 41 pasien dimasukkan dalam penelitian setelah dipilih menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Setelah melakukan analisis data univariat untuk menampilkan frekuensi data, kami menggunakan uji Fisher's Exact untuk menemukan hubungan signifikan antara kedua variabel yang dianalisis dalam analisis data bivariat.

4.1.1. Analisis Univariat

Pasien dengan demam berdarah dikategorikan berdasarkan usia, jenis kelamin, nilai NLR, dan tingkat keparahan infeksi menggunakan analisis univariat.

4.1.1.1. Gambaran karakteristik pasien

Tabel 4. 1 Karakteristik Pasien Infeksi Dengue

		Frekuensi (n)	Persentase (%)
Usia (Tahun)	<1 tahun	3	7,3
	1-4 tahun	4	9,8
	5-9 tahun	10	24,4
	10-14 tahun	15	36,6
	15-18 tahun	9	22,0
	Total	41	100
		Frekuensi (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-Laki	28	68,3
	Perempuan	13	31,7
Total		41	100

Berdasarkan tabel 4.1, data dari sampel yang dikategorikan menurut usia menunjukkan hal berikut: 3 sampel (7,3%) untuk sampel di bawah 1 tahun, 4 sampel (9,8%) untuk sampel berusia 1-4 tahun, 10 sampel (24,4%) untuk sampel berusia 5-9 tahun, 15 sampel (36,6%) untuk sampel berusia 10-14 tahun, dan 9 sampel (22,0%) untuk sampel berusia 15-18 tahun. Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin ditemukan sampel jenis kelamin laki-laki sebanyak 28 sampel (68,3%) dan jenis kelamin perempuan sebanyak 13 sampel (31,7%).

4.1.1.2. Distribusi gambaran nilai NLR

Tabel 4. 2 Gambaran Nilai NLR Pada Pasien Infeksi Dengue Berbagai Tingkat Keparahan

NLR	Dengue Tanpa Tanda Bahaya	Dengue Dengan Tanda Bahaya	Dengue Berat	Frekuensi (n)	Persentase (%)
<1,0	10	3	1	14	34,1
1,0-2,0	5	2	2	9	22,0
>2,0	10	6	2	18	43,9
Total	25	11	5	41	100

Data pada tabel 4.4 menunjukkan bahwa dari keseluruhan sampel, 10 individu memiliki nilai NLR kurang dari 1,0 pada tingkat keparahan Demam Berdarah Tanpa Tanda Bahaya, 5 individu menderita Demam Berdarah Dengan Tanda Bahaya, dan 1 individu menderita Demam Berdarah Berat. Lima individu ditemukan menderita Demam Berdarah Tanpa Tanda Bahaya, dua menderita Demam Berdarah Dengan Tanda Bahaya, dan dua menderita Demam Berdarah Berat, semuanya dengan nilai NLR berkisar antara 1,0 hingga 2,0. Sepuluh pasien menderita Demam Berdarah Tanpa Tanda Bahaya, enam menderita Demam Berdarah Dengan Tanda Bahaya, dan dua menderita Demam Berdarah Berat, semuanya dengan nilai NLR lebih dari 2,0.

4.1.2. Analisis Bivariat

Peneliti melakukan analisis bivariat untuk menguji apakah ada hubungan antara nilai NLR dengan tingkat keparahan infeksi dengue menggunakan aplikasi SPSS dengan menggunakan uji Fisher's Exact karena >20% sel memiliki *expected count* yang <5. Apabila hasil *p-value* <0,05 maka kesimpulan dari hasil uji adalah bahwa hubungan kedua variabel signifikan.

Tabel 4. 3 Hasil Uji Fisher's Exact Antara Nilai NLR dengan Tingkat Keparahan Infeksi Dengue

		Dengue Tanpa Tanda Bahaya		Dengue Dengan Tanda Bahaya		Dengue Berat Total		<i>P-Value</i> (Sig. 2- tailed)	
		N	%	N	%	N	%		
NLR	<1,0	10	71,4	3	21,4	1	7,1	14	0,544
	1,0- 2,0	5	55,6	2	22,2	2	22,2	9	
	>2,0	10	55,6	6	33,3	2	11,1	18	

Tabel 4.6 menampilkan hasil analisis bivariat. Uji Eksak Fisher menunjukkan nilai p sebesar 0,544 ($p > 0,05$), yang berarti tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara nilai NLR dan tingkat keparahan infeksi demam berdarah.

4.2. Pembahasan

Tujuan utama penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Murni Teguh ini adalah untuk mengetahui bagaimana tingkat NLR berkorelasi dengan tingkat keparahan infeksi demam berdarah. Berdasarkan analisis pada 41 sampel, sampel pasien paling banyak berasal dari kelompok usia 10-14 tahun, diikuti oleh kelompok 5-9 tahun dan 15-18 tahun. Hasil ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien yang terkena infeksi dengue merupakan kelompok usia dengan frekuensi aktivitas luar ruangan yang tinggi, seperti bermain di luar rumah dan pergi ke sekolah, sehingga paparan terhadap lingkungan lebih tinggi.³²

Distribusi jenis kelamin menunjukkan bahwa jumlah pasien perempuan sebanyak 13 orang (31,7%) dan laki-laki 28 orang (68,3%). Hal ini menggambarkan bahwa pada penelitian ini frekuensi pasien laki-laki cenderung lebih banyak dibandingkan perempuan, hal ini bisa dipengaruhi oleh perbedaan sistem imunitas antara kedua jenis kelamin. Secara biologis, hormon estrogen dan progesteron memiliki pengaruh imunologis yang memperkuat respons imun antiviral melalui peningkatan aktivasi sel imun bawaan serta produksi agen inflamasi. Respons imun

yang lebih kuat mendukung mengendalikan replikasi virus dengan lebih efektif, sehingga risiko perparahan infeksi dengue cenderung lebih kecil pada perempuan dibandingkan laki-laki, maka angka pasien rujukan jenis kelamin perempuan lebih sedikit dibandingkan pasien laki-laki.¹⁸

Jumlah pasien tingkat keparahan terbesar pada pasien infeksi dengue adalah Dengue Tanpa Tanda Bahaya. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian (Panchanadikar, 2025) di mana pada pasien anak sebagian besar infeksi bersifat tidak berat dan pasien tidak mengalami perembesan plasma atau tanda bahaya klinis. Selain itu, banyak pasien datang pada fase awal demam sehingga tanda bahaya belum muncul dan rumah sakit rujukan tersier sering menerima pasien untuk konfirmasi diagnostik serta pemantauan laboratorium meskipun kondisi klinis masih stabil. Kombinasi faktor-faktor tersebut berkontribusi terhadap tingginya proporsi kasus dengue tanpa warning sign dalam penelitian ini.³³

Berdasarkan hasil analisis data, sebagian besar pasien dalam penelitian ini memiliki nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) yang meningkat, dengan sebagian besar pasien menunjukkan nilai NLR di atas nilai ambang batas normal ($>2,0$). Kondisi ini menggambarkan adanya respons inflamasi sistemik yang aktif pada saat pasien datang ke rumah sakit. Pada infeksi dengue, peningkatan NLR terjadi melalui dua mekanisme utama, yaitu peningkatan jumlah neutrofil sebagai respon terhadap stres inflamasi akut serta penurunan limfosit akibat destruksi imunologis dan apoptosis yang dipicu oleh replikasi virus dengue. Kombinasi neutrofilia dan limfopenia merupakan ciri khas fase febris hingga pertengahan proses infeksi dengue, sehingga NLR pasien pada penelitian ini cenderung tinggi karena mengambil pemeriksaan darah lengkap pertama.³⁰

Nilai NLR yang tinggi mencerminkan dominasi respons *innate immunity* melalui aktivasi neutrofil, pelepasan sitokin proinflamasi, dan peningkatan mediator inflamasi sistemik. Proses ini sejalan dengan patogenesis dengue, yang aktivasi sistem imun berlebihan dan disfungsi sel imun menyebabkan timbul gejala berupa demam tinggi mendadak, nyeri otot, dan perubahan hematologi. Selain itu, limfopenia yang sering ditemukan pada dengue merupakan indikator supresi imunitas adaptif akibat infeksi langsung virus dengue terhadap sel limfoid dan

gangguan pada jalur aktivasi imun.¹⁰

Berdasarkan analisis bivariat yang telah dilakukan pada 41 sampel, diketahui bahwa nilai NLR menunjukkan variasi yang luas dengan kecenderungan peningkatan pada sebagian besar pasien. pola nilai NLR tidak konsisten sehingga pada tingkat keparahan pasien infeksi dengue, baik yang lebih ringan maupun lebih berat, nilai NLR tidak dapat dipastikan. Hal ini terlihat dari distribusi nilai NLR yang tumpang tindih antar kelompok, sehingga peningkatan NLR tidak secara jelas menggambarkan peningkatan derajat keparahan. Karena data disajikan dalam skala ordinal, uji Fisher's Exact digunakan untuk melihat apakah ada korelasi antara kadar NLR dan tingkat keparahan infeksi demam berdarah. Tidak ada hubungan signifikan antara kadar NLR dan tingkat keparahan infeksi demam berdarah pada pasien yang dirawat di Rumah Sakit Murni Teguh, menurut hasil uji, yang menunjukkan *p-value* sebesar 0,544 ($p > 0,05$).

Ketidaksigifikanan ini kemungkinan berkaitan dengan variasi fase klinis saat pemeriksaan darah dilakukan. Pemeriksaan NLR hanya dilakukan satu kali pada saat pasien masuk rumah sakit, sedangkan rasio neutrofil dan limfosit dapat berubah secara dinamis seiring terjadinya progresivitas penyakit. Faktor kuat yang mempengaruhi yaitu perbedaan waktu kedatangan tiap pasien dapat menyebabkan nilai NLR yang diperoleh tidak sepenuhnya menggambarkan tingkat keparahan. Selain itu, faktor lain seperti respon imun individual dan variabilitas inflamasi juga dapat memengaruhi nilai NLR.^{9,10,19}

Tingginya nilai NLR pada pasien dengan tingkat keparahan dengue dalam penelitian ini tidak menunjukkan hubungan yang bermakna. Ketidaksesuaian ini disebabkan oleh sifat dinamis nilai NLR yang berubah-ubah, sehingga mempengaruhi variasi tingkat keparahan infeksi dengue. Sebagian besar pasien menjalani pemeriksaan pada hari pertama kedatangan, namun masing-masing pasien berada pada fase tingkat keparahan yang berbeda pula. Nilai NLR dapat berubah secara dinamis sepanjang perjalanan infeksi dengue, meningkat pada fase demam, mencapai puncak pada fase kritis, dan kemudian menurun selama fase pemulihan. Oleh karena itu, pengukuran nilai NLR pertama kali tidak dapat menunjukkan pola peningkatan yang konsisten.¹¹

Oleh karena itu, meskipun tidak ditemukan hubungan yang signifikan dalam penelitian ini, NLR tetap layak dipertimbangkan sebagai bagian dari evaluasi klinis pada pasien dengue, khususnya bila digunakan sebagai pemeriksaan serial sesuai fase penyakit. Nilai NLR dengan gambaran klinis dan pemeriksaan laboratorium lainnya dapat membantu meningkatkan ketepatan identifikasi tingkat keparahan dan menentukan perencanaan tatalaksana yang lebih tepat sasaran. Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menegaskan bahwa interpretasi NLR membutuhkan pendekatan yang lebih komprehensif dan tidak dapat diinterpretasikan berdasarkan satu kali pemeriksaan saja, mengingat inflamasi dengue bersifat fluktuatif dan hasil pemeriksaan sangat bergantung pada fase tingkat keparahan infeksi saat pemeriksaan dilakukan pertama kali.⁹

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Murni Teguh Kota Medan mengenai hubungan nilai NLR dengan tingkat keparahan infeksi dengue dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Berdasarkan gambaran karakteristik pasien menurut usia didapatkan mayoritas sampel pada usia 10-14 tahun.
2. Berdasarkan gambaran karakteristik sampel, jenis kelamin mayoritas pada sampel pada laki-laki.
3. Berdasarkan gambaran nilai NLR didapatkan mayoritas sampel paling banyak $>2,0$ yaitu sebanyak 18 sampel.
4. Berdasarkan gambaran tingkat keparahan infeksi dengue didapatkan mayoritas sampel didiagnosis Dengue Tanpa Tanda Bahaya sebanyak 25 sampel.
5. Tidak signifikan hubungan antara nilai NLR dengan tingkat keparahan infeksi dengue pada pasien infeksi dengue dengan $p\text{-value} = 0,544$ ($p > 0,05$).

5.2. SARAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil saran sebagai berikut:

1. Untuk lebih mendiversifikasi penelitian, diharapkan dilakukan lebih banyak penelitian di jenis rumah sakit lain (tipe B, C, dan D).

DAFTAR PUSTAKA

1. Postler TS, Beer M, Blitvich BJ, et al. Renaming of the genus Flavivirus to Orthoflavivirus and extension of binomial species names within the family Flaviviridae. *Arch Virol. Springer*. 2023;168(9). doi:10.1007/s00705-023-05835-1
2. Tarmizi SN. *DEMAM BERDARAH MASIH MENGINTAI*. 2024. <https://link.kemkes.go.id/mediakom>
3. Rokom. Data Kasus Terbaru DBD di Indonesia. Sehat Negeriku. January 20, 2021.
4. CNN Indonesia. Kasus DBD di Sumut Meningkatkan Hampir Dua Kali Lipat, 56 Orang Meninggal Baca artikel CNN Indonesia "Kasus DBD di Sumut Meningkatkan Hampir Dua Kali Lipat, 56 Orang Meninggal. CNN. January 10, 2025. Accessed June 1, 2025. <https://www.cnnindonesia.com/nasional/20250110194044-20-1185965/kasus-dbd-di-sumut-meningkat-hampir-dua-kali-lipat-56-orang-meninggal>
5. Centers for Disease Control and Prevention. *CDC Yellow Book: Health Information for International Travel*. 2024th ed. Oxford University Press; 2025. Accessed June 9, 2025. <https://www.cdc.gov/yellow-book/hcp/travel-associated-infections-diseases/dengue.html>
6. World Health Organization (WHO). *DENGUE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT, PREVENTION AND CONTROL TREATMENT, PREVENTION AND CONTROL*. 2009. www.who.int/tdr
7. Azizah N, Lardo S, Nugrohowati N. *Hematocrit, Thrombocyte, Body Mass Index, and Their Associations with the Severity of Dengue Hemorrhagic Fever Among Adult Patients at Esnawan Antariksa Air Force Hospital, Jakarta*. 2020. <http://journal.fkm.ui.ac.id/index.php/kesm>
8. Das S, Abreu C, Harris M, Shrader J, Sarvepalli S. Severe Thrombocytopenia Associated with Dengue Fever: An Evidence-Based Approach to Management of Thrombocytopenia. *Case Rep Hematol*. 2022;2022:1-3. doi:10.1155/2022/3358325
9. Akhil Koundinya M, Dasari D, Kumar SA, Manjula B, Vinaya S 1 Post D, Resident S. Neutrophil To Lymphocyte Ratio As Prognostic And Predictor Factor For Severity Of Dengue Fever-A Retrospective Observational Study In A Tertiary Care Centre. 2021;8(12):46-52. <http://iaimjournal.com/>
10. Hasanah AN, Esa T, Bahrin U. Comparison of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients with COVID-19 and Dengue Hemorrhagic Fever Comparison of Neutrophil-Lymphocyte Ratio-Hasanah, et al. *Indonesian Journal of Clinical Pathology And Medical Laboratory*. Published online November 30, 2023. www.indonesianjournalofclinicalpathology.org
11. Ishaque N, Siddique MU, Imran A, Malik NA. *Utilization of Neutrophil to Lymphocyte Ratio to Assess Recovery in Patients with Dengue*. 2023. Accessed June 1, 2025. <https://jhscr.org/index.php/JHSCR/article/view/52>
12. Yong YK, Wong WF, Vignesh R, et al. Dengue Infection - Recent Advances in Disease Pathogenesis in the Era of COVID-19. *Front Immunol. Frontiers Media S.A*. 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.889196
13. Annan E, Treviño J, Zhao B, Rodriguez-Morales AJ, Haque U. Direct and indirect effects of age on dengue severity: The mediating role of secondary infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023;17(8 August). doi:10.1371/journal.pntd.0011537
14. Yadav A, Shamim U, Ravi V, et al. Early transcriptomic host response signatures in the serum of dengue patients provides insights into clinical pathogenesis and

- disease severity. *Sci Rep*. 2023;13(1). doi:10.1038/s41598-023-41205-2
15. Sihombing JR, Salim S, Elizabeth N, Sipahutar R. Analysis Of Patients Suggested With Dengue Fever Based On Hematological Characteristics At Pirngadi Hospital, Medan City. *Jenny Ria Sihombing*. 2023;14(02). <http://ejournal.seaninstitute.or.id/index.php/health>
 16. Huits R, Angelo KM, Amatya B, et al. Clinical Characteristics and Outcomes Among Travelers With Severe Dengue. *Ann Intern Med*. 2023;176(7):940-948. doi:10.7326/m23-0721
 17. World Health Organization (WHO). World Health Organization. Dengue and Severe Dengue. World Health Organization. April 23, 2024. Accessed June 1, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
 18. Vadakedath S, Kandi V, Mohapatra RK, et al. Immunological aspects and gender bias during respiratory viral infections including novel Coronavirus disease-19 (COVID-19): A scoping review. *J Med Virol. John Wiley and Sons Inc*. 2021;93(9):5295-5309. doi:10.1002/jmv.27081
 19. Pullock OS, Mannan A, Chowdhury AFMN, et al. Clinical spectrum and risk factors of severe dengue infection: findings from the 2023 dengue outbreak in Bangladesh. *BMC Infect Dis*. 2025;25(1). doi:10.1186/s12879-025-10792-y
 20. Sirjusingh A. Dengue fever in pregnancy. *Case Rep Womens Health*. 2025;45:e00685. doi:10.1016/j.crwh.2025.e00685
 21. Chong V, Tan JZL, Arasoo VJT. Dengue in Pregnancy: A Southeast Asian Perspective. *Trop Med Infect Dis. MDPI*. 2023;8(2). doi:10.3390/tropicalmed8020086
 22. CDC. Life Cycle of Aedes Mosquitoes. CDC. April 16, 2024. Accessed August 7, 2025. <https://www.cdc.gov/mosquitoes/about/life-cycle-of-aedes-mosquitoes.html>
 23. Liu Z, Zhang Q, Li L, et al. The effect of temperature on dengue virus transmission by Aedes mosquitoes. *Front Cell Infect Microbiol. Frontiers Media SA*. 2023;13. doi:10.3389/fcimb.2023.1242173
 24. Kharisma OL, Nanda M. Faktor yang berhubungan dengan sanitasi lingkungan pada kejadian demam berdarah dengue (DBD) di wilayah kerja Puskesmas Selesai Kabupaten Langkat. *Jurnal Kesmas Prima Indonesia*. Published online January 1, 2024.
 25. Golding MAJ, Noble SAA, Khouri NK, Layne-Yarde RNA, Ali I, Sandiford SL. Natural vertical transmission of dengue virus in Latin America and the Caribbean: highlighting its detection limitations and potential significance. *Parasit Vectors. BioMed Central Ltd*. 2023;16(1). doi:10.1186/s13071-023-06043-1
 26. Harrison RE, Brown MR, Strand MR. Whole blood and blood components from vertebrates differentially affect egg formation in three species of anautogenous mosquitoes. *Parasit Vectors*. 2021;14(1). doi:10.1186/s13071-021-04594-9
 27. Triana MF, Melo N. Dynamics of Aedes aegypti mating behaviour. *Curr Opin Insect Sci. Elsevier Inc*. 2024;65. doi:10.1016/j.cois.2024.101237
 28. Parveen S, Riaz Z, Saeed S, et al. Dengue hemorrhagic fever: a growing global menace. *J Water Health*. 2023;21(11):1632-1650. doi:10.2166/wh.2023.114
 29. Sinha S, Singh K, Ravi Kumar YS, et al. Dengue virus pathogenesis and host molecular machineries. *J Biomed Sci. BioMed Central Ltd*. 2024;31(1). doi:10.1186/s12929-024-01030-9
 30. 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):20-25. doi:10.30994/sjik.v9i1.265

31. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislava Medical Journal*. 2021;122(7):474-488. doi:10.4149/BLL_2021_078
32. Deng J, Zhang H, Wang Y, et al. Global, regional, and national burden of dengue infection in children and adolescents: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *EClinicalMedicine*. 2024;78. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102943
33. Panchanadikar NT, Palkar SH, Lalwani SK. *Outcome of Dengue Infection and Risk Factors for Severe Dengue in Indian Children*.

LAMPIRAN

Lampiran 1: Ethical Clearance



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 1627/KEPK/FKUMSU/2025

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Keizha Feleina Rumondang Sitompul
Principal in investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah of Sumatera Utara

Dengan Judul
Title

"HUBUNGAN NILAI NEUTROFIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) DENGAN TINGKAT KEPARAHAN INFEKSI DENGUE"
"ASSOCIATION OF NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) AND THE SEVERITY OF DENGUE INFECTION"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 09 September 2025 sampai dengan tanggal 09 September 2026
The declaration of ethics applies during the periode September 09, 2025 until September 09, 2026

Medan, 09 September 2025
Ketua

Assoc. Prof. Dr. dr. Nurfadly, MKT



Lampiran 2: Surat Izin Penelitian



MURNI TEGUH
MEMORIAL HOSPITAL
Your Partner For Healthy Living



TERAKREDITASI
PAPPUENA KARI

PT MURNI SADAR TBK. || Jl. Jawa No. 2 Medan 20231 - Sumatera Utara, INDONESIA || Telp. 061 - 8050 1 888 || IGD. 061 - 8050 1 777
Call Centre. 061 - 8050 1717 / 1711 Fax. 061 - 8050 1 800 || Website, www.rsmurniteguh.com

Medan, 07 Oktober 2025

Nomor : 927/SP/MTMH/X/2025
Perihal : Persetujuan Izin Penelitian

Kepada Yth,
Dr. Siti Masliana Siregar, SpTHTBKL., Subsp.Rino(K)
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Di Tempat,

Dengan hormat,

Menanggapi surat dari Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan nomor surat 1233/IL3.AU/UMSU-08/F/2025 terkait Permohonan Izin Penelitian maka melalui surat ini kami sampaikan persetujuan atas permohonan tersebut dengan keterangan peserta sebagai berikut:

Nama	: Keizha Feleina Rumondang Sitompul
NIM	: 2208260048
Judul	: Hubungan Nilai <i>Neutrofil-To-Lymphocyte Ratio (NLR)</i> dengan Tingkat Keparahan Infeksi <i>Dengue</i>

Demikian surat persetujuan ini disampaikan agar dipergunakan sebagaimana mestinya. Terima kasih atas perhatiannya.

Salam Hormat,
MURNI TEGUH MEMORIAL HOSPITAL



dr. Jong Khai, MARS
Plt. Direktur

Lampiran 3: Surat Selesai Penelitian


MURNI TEGUH
 MEMORIAL HOSPITAL
Your Partner For Healthy Living


 TERAKREDITASI
 PARIPURNA KARS

PT MURNI SADAR TBK. || Jl. Jawa No. 2 Medan 20231 - Sumatera Utara, INDONESIA || Telp. 061 - 8050 1 888 || IGD. 061 - 8050 1 777
 Call Centre. 061 - 8050 1717 / 1711 Fax. 061 - 8050 1 800 || Website. www.rsmurniteguh.com

SURAT KETERANGAN

No: 300/SKT/MTMH/XII/2025

Yang bertanda-tangan dibawah ini :

Nama : dr. Tuan Juniar Situmorang, M.Kes
 Jabatan : Direktur
 Instansi : Murni Teguh Memorial Hospital

Dengan ini menerangkan bahwa :

Nama : Keizha Feleina Rumondang Situmpol
 NIM : 2208260048
 Judul : Hubungan Nilai *Neutrofil-To-Lymphocyte Ratio (NLR)* dengan Tingkat
 Keparahan Infeksi Dengue

Adalah benar telah **melaksanakan penelitian** di Murni Teguh Memorial Hospital Medan
 terhitung sejak Oktober 2025 – Desember 2025.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya. Atas
 perhatiannya kami ucapkan Terima Kasih.

Medan, 23 Desember 2025
MURNI TEGUH MEMORIAL HOSPITAL


MURNI TEGUH
dr. Tuan Juniar Situmorang, M.Kes
 Direktur


www.rsmurniteguh.com

Lampiran 4: Pengelolaan data menggunakan SPSS

Jenis Kelamin

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	laki-laki	28	68.3	68.3	68.3
	perempuan	13	31.7	31.7	100.0
	Total	41	100.0	100.0	

Kategori Usia

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<1 tahun	3	7.3	7.3	7.3
	1-4 tahun	4	9.8	9.8	17.1
	5-9 tahun	10	24.4	24.4	41.5
	10-14 tahun	15	36.6	36.6	78.0
	15-18 tahun	9	22.0	22.0	100.0
	Total	41	100.0	100.0	

Tingkat Keparahan

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Dengue Tanpa Tanda Bahaya	25	61.0	61.0	61.0
	Dengue With Warning SignsDengue Dengan Tanda Bahaya	11	26.8	26.8	87.8
	Dengue Berat	5	12.2	12.2	100.0
	Total	41	100.0	100.0	

Kategori Nilai NLR

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<1.0	14	34.1	34.1	34.1
	1.0-2.0	9	22.0	22.0	56.1
	>2.0	18	43.9	43.9	100.0
	Total	41	100.0	100.0	

Kategori Nilai NLR * Tingkat Keparahan Crosstabulation

		Tingkat Keparahan			Total
		Dengue Tanpa Tanda Bahaya	Dengue Dengan Tanda Bahaya	Dengue Berat	
Kategori Nilai NLR	<1.0	10	3	1	14
	1.0-2.0	5	2	2	9
	>2.0	10	6	2	18
Total		25	11	5	41

Kategori Nilai NLR * Tingkat Keparahan Crosstabulation

			Tingkat Keparahan			
			Dengue Tanpa Tanda Bahaya	Dengue Dengan Tanda Bahaya	Dengue Berat	Total
Kategori Nilai NLR	<1.0	Count	10	3	1	14
		Expected Count	8.5	3.8	1.7	14.0
	1.0–2.0	Count	5	2	2	9
		Expected Count	5.5	2.4	1.1	9.0
	>2.0	Count	10	6	2	18
		Expected Count	11.0	4.8	2.2	18.0
Total		Count	25	11	5	41
		Expected Count	25.0	11.0	5.0	41.0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.941 ^a	4	.747
Likelihood Ratio	1.832	4	.767
Linear-by-Linear Association	.544	1	.461
N of Valid Cases	41		

a. 6 cells (66.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.10.

Kategori Nilai NLR * Tingkat Keparahan Crosstabulation

		Tingkat Keparahan		Total
		Dengue Tanpa Tanda Bahaya	Dengue Dengan Tanda Bahaya	
Kategori Nilai NLR	<1.0	Count	23	32
		Expected Count	23.4	32.0
	1.0–2.0	Count	7	9
		Expected Count	6.6	9.0
Total	Count	30	11	41
	Expected Count	30.0	11.0	41.0

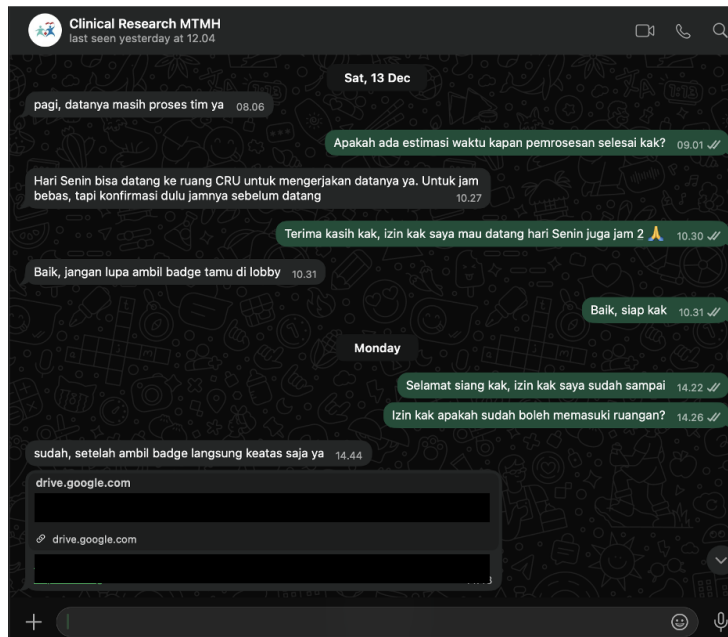
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.125 ^a	1	.724		
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.128	1	.720		
Fisher's Exact Test				1.000	.544
Linear-by-Linear Association	.122	1	.727		
N of Valid Cases	41				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.41.

b. Computed only for a 2x2 table

Lampiran 5: Dokumentasi



Permohonan Data Rekam Medik ➤



Keizha Sitompul <keizhasitompul@gmail.com>
to clinical.research.unit ▼

Mon, Oct 13, 11:12 AM ☆ 😊 ↩ ⋮

Assalamualaikum wr wb.

Selamat Siang,

Berikut saya mengirimkan berkas untuk memenuhi syarat permohonan data rekam medik.

Terima kasih,
Keizha Feleina Rumondang Sitompul

3 Attachments • Scanned by Gmail ⓘ ⏴ Add all to Drive



clinical.research.unit
to me ▼

Dec 16, 2025, 9:20 AM (3 days ago) ☆ 😊 ↩ ⋮

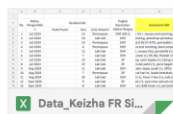
Selamat pagi, berikut data penelitiannya.

Harap data rumah sakit digunakan secara bertanggung jawab dan sesuai dengan tujuan yang telah disepakati, serta tidak disalahgunakan untuk kepentingan di luar perjanjian yang telah ditetapkan.

Terima kasih.

...

One attachment • Scanned by Gmail ⓘ ⏴ Add to Drive



Lampiran 6 : Artikel

HUBUNGAN NILAI NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) DENGAN TINGKAT KEPARAHAN INFEKSI DENGUE

Keizha Sitompul¹, Dedi Ansyari²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Kota Medan, Indonesia

²Departemen Ilmu Kesehatan anak, Fakultas kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Kota Medan, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Infeksi dengue memiliki karakteristik gejala yang berubah secara cepat dengan progresivitas penyakit. Kondisi ini menyebabkan pasien dapat mengalami gejala ringan, seperti demam dan nyeri otot di fase awal infeksi, hingga berkembang menjadi dehidrasi dan perdarahan di fase berikutnya. Oleh sebab itu, klasifikasi tingkat keparahan dengue secara tepat dan akurat menjadi tantangan dalam praktik klinis yang akan berpengaruh pada tatalaksana yang sesuai dengan kondisi pasien. *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) merupakan salah satu biomarker inflamasi yang berpotensi digunakan untuk membantu dalam menentukan tingkat keparahan infeksi dengue.

Metodologi: Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan desain cross-sectional menggunakan data rekam medis pasien infeksi dengue rawat inap di Rumah Sakit Murni Teguh, Kota Medan periode antara Juli 2024 hingga Juli 2025. Sebanyak 41 sampel yang diambil melalui *total sampling*, sampel telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada data dilakukan analisis secara univariat dan bivariat dengan uji Fisher's Exact. **Hasil**

Penelitian: Hasil analisis data pada 41 sampel menunjukkan variasi nilai NLR pada masing-masing tingkat keparahan infeksi dengue. Berdasarkan hasil uji bivariat menggunakan uji Fisher's Exact, tidak ditemukan hubungan bermakna secara statistik antara nilai NLR dengan tingkat keparahan infeksi dengue ($P = 0,544$; $p > 0,05$). Penemuan ini menunjukkan ketidakkonsistenan nilai NLR pada setiap tingkat keparahan yaitu dengue tanpa tanda bahaya, dengue dengan tanda bahaya, dan dengue berat. **Kesimpulan:** Nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) tidak terbukti berhubungan dengan tingkat keparahan infeksi dengue sehingga belum dapat digunakan sebagai indikator tunggal dalam membedakan tingkat keparahan infeksi dengue.

Kata kunci: Dengue, NLR, tingkat keparahan, infeksi, inflamasi.

ABSTRACT

Background: Dengue infection is characterized by rapidly changing clinical manifestations due to disease progression. Patients may initially present with mild symptoms, such as fever and muscle pain, which may later develop into dehydration and bleeding in subsequent phases. Therefore, accurate classification of dengue severity remains a clinical challenge and plays an important role in determining appropriate management. The *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) is an inflammatory biomarker that has the potential to assist in assessing the severity of dengue infection. **Methodology:** This study was an observational analytical study with a cross-sectional design using medical record data of hospitalized dengue patients at Murni Teguh Hospital, Medan, from July 2024 to July 2025. A total of 41 samples were obtained using total sampling and met the inclusion and exclusion criteria. Data were analyzed using univariate and bivariate methods with Fisher's Exact test. **Results:** Analysis of 41 samples revealed variations in

*NLR values across different levels of dengue severity. Bivariate analysis using Fisher's Exact test showed no statistically significant association between NLR values and dengue severity ($p = 0.544$; $p > 0.05$). These findings indicate inconsistency in NLR values among the severity groups, including dengue without warning signs, dengue with warning signs, and severe dengue. **Conclusion:** The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) was not proven to be associated with dengue severity and therefore cannot be used as a single indicator to distinguish disease severity.*

Keywords: Dengue, NLR, disease severity, infection, inflammation.

PENDAHULUAN

Infeksi dengue disebabkan oleh virus yang berasal dari genus *Orthoflavivirus*, penularannya dicetuskan oleh nyamuk betina spesies *Aedes aegypti*.¹ Vektor ini berkembang biak di daerah yang lembap seperti genangan air hujan atau tampungan air rumah tangga. Indonesia menjadi salah satu negara yang cocok untuk mendukung perkembangan nyamuk ini dengan iklim tropis dan curah hujan yang tinggi, serta kebiasaan masyarakat yang suka membuat tampungan air.²

Demam dengue merupakan penyakit tropis yang endemis di banyak negara dengan iklim panas dan lembap. Menurut data dari World Health Organization (WHO), Indonesia termasuk dalam kelompok 30 negara dengan endemisitas dengue tertinggi di dunia, bersama dengan India, Thailand, dan Filipina. Pada tahun sebelumnya telah terjadi penurunan dalam jumlah kasus, namun terjadi lagi peningkatan kasus DBD pada tahun 2023. Di Kota Medan, pada tahun 2023 tercatat 1.237 kasus, dan provinsi ini juga melaporkan angka kematian yang meningkat akibat DBD. Menurut Dinas Kesehatan Sumatera Utara, pada 2024, tercatat lebih dari 7.900 kasus DBD dengan 52 kematian. Sebagian besar kasus terkonsentrasi di Kota Medan, yang

merupakan kota terbesar di provinsi tersebut.³

Gejala dari infeksi dengue bervariasi berdasarkan dari klasifikasi tingkat keparahan infeksi. Pada awal infeksi atau fase febris, pasien akan mengalami demam ringan dan nyeri otot, masih terlihat seperti demam atau flu biasa. Beberapa hari kemudian gejala mengalami progresivitas menjadi lebih berat, ini yang disebut dengan fase kritis di mana pasien mengalami dehidrasi atau tanda-tanda perdarahan (petekie, epistaksis, gusi berdarah). Setelah itu, infeksi akan mengalami resolusi dengan perbaikan klinis dan limfositosis yang disebut fase pemulihan.⁴

Nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) adalah nilai perbandingan antara sel neutrofil dengan sel limfosit dalam darah. NLR merupakan gambaran dari perbandingan kedua respons imunitas selular tubuh, yaitu *innate* (neutrofil) dan *adaptive* (limfosit). NLR dihitung dengan membagi jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut, yang diperoleh dari pemeriksaan darah lengkap. Nilai NLR menggambarkan kondisi tubuh yang sedang mengalami inflamasi. Saat mengalami inflamasi akut, neutrofil akan meningkat dan limfosit akan sedikit menurun atau tetap dalam batas normal, membuat nilai NLR meningkat. Saat

infeksi memberat, neutrofil akan meningkat secara signifikan (neutrofilia) dan sistem imunitas adaptif tubuh akan teraktivasi akibat dari badai sitokin dan reaksi inflamasi tubuh lainnya, limfosit akan mengalami apoptosis dan menurun (limfopenia), sehingga nilai NLR meningkat. Pada saat pasien sudah menunjukkan tanda pemulihan, neutrofil akan mengalami apoptosis dan limfosit meningkat (reactive or atypical lymphocytosis), menyebabkan NLR menurun.⁵

Pada infeksi dengue, nilai NLR yang tinggi memberikan gambaran klinis yang lebih ringan (akut) dan nilai NLR yang rendah akan memberikan gambaran klinis yang lebih berat, seperti kebocoran plasma dan kerusakan sel endotelium pembuluh darah. Berbeda dengan penyakit lain yang akan memproyeksikan hasil yang sebaliknya. Hal ini disebabkan oleh sistem imunitas tubuh yang kelelahan dan disregulasi akibat dari melawan infeksi dengue. Tubuh akan fokus dalam mengaktivasi sistem imunitas sekunder.^{6,7}

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif analitikal dengan pendekatan *cross-sectional*, tidak ada dilakukannya intervensi pada subjek. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat apakah ada hubungan yang

bermakna antara nilai NLR dengan tingkat keparahan infeksi dengue.

Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Murni Teguh dan waktu pelaksanaan penelitian dilakukan pada periode November hingga Desember 2025. Terdapat 41 dari 131 sampel yang dapat digunakan untuk penelitian ini yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi berupa pasien yang berusia ≤ 18 tahun, telah didiagnosis infeksi dengue, pasien rawat inap, dan hasil pemeriksaan darah lengkap telah menunjukkan NSI (+) atau IgM (+) dan kriteria eksklusi adalah pasien > 18 tahun, memiliki penyakit inflamasi, baik infeksi maupun non-infeksi lainnya, sedang dalam pengobatan selain pengobatan infeksi dengue, dan memiliki rekam medis yang tak lengkap.

Data NLR berasal dari pemeriksaan darah lengkap yang pertama dari pasien infeksi dengue yang dirawat inap di Rumah Sakit Murni Teguh periode Juli 2024 hingga Juli 2025. Informasi tingkat keparahan infeksi dengue diperoleh dari rekam medis Rumah Sakit Murni Teguh yang pengajuan permintaan ditujukan kepada pihak rekam medis. Pengambilan data dilakukan menggunakan perangkat elektronik milik rumah sakit yang kemudian dikirimkan oleh rumah sakit kepada peneliti via email.

Data yang dibutuhkan untuk analisis univariat adalah usia, jenis kelamin, diagnosis pasien infeksi dengue yang berupa tingkat keparahan, dan nilai NLR dari pemeriksaan darah lengkap pasien. Pada analisis univariat akan dilakukan perhitungan frekuensi data menggunakan perangkat lunak SPSS. Nilai NLR didapatkan dari nilai neutrofil dan limfosit yang akan dilakukan perhitungan oleh peneliti menggunakan rumus (neutrofil:limfosit) pada perangkat lunak komputer berupa *microsoft excel*. Pengelolaan data untuk analisis bivariat digunakan Fisher's Exact yaitu uji alternatif Chi-Square karena ukuran sampel yang kecil dan $>20\%$ sel memiliki *expected count* <5 . Apabila hasil $p < 0,05$ maka hasil penelitian dianggap bermakna secara statistik.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan 41 sampel pasien dengan diagnosis infeksi dengue di Rumah Sakit Murni Teguh yang sedang menjalani rawat inap pada periode bulan Juli 2024 hingga Juli 2025.

Usia (Tahun)	Jumlah	Persentase (%)
<1 tahun	3	7,3
1-4 tahun	4	9,8
5-9 tahun	10	24,4
10-14 tahun	15	36,6
15-18 tahun	9	22,0

Total	41	100
Jenis Kelamin		
Laki-laki	28	68,3
Perempuan	13	31,7
Total	41	100

Tabel 1 Distribusi Frekuensi Responden

Merujuk pada data tabel di atas, jumlah sampel berdasarkan usia tertinggi adalah pada 10-14 tahun. Berdasarkan jenis kelamin, kelompok pasien laki-laki memiliki angka yang lebih dominan dibandingkan dengan kelompok pasien perempuan sampel.

NL	DTT	DDT	D	N	%
R	B	B	B		
<1,0	10	3	1	1	34,4
1,0-2,0	5	2	2	9	22,0
>2,0	10	6	2	1	43,9
Tota l	25	11	5	4	100

Dengue Tanpa Tanda Bahaya (DTTB), Dengue Dengan Tanda Bahaya (DDTB), Dengue Berat (DB).

Tabel 2 Distribusi Frekuensi Responden

Berdasarkan data yang ditunjukkan tabel 2, mayoritas pasien memiliki nilai NLR $>2,0$ yaitu sebanyak

18 orang (43,9%), diikuti oleh NLR <1,0 sebanyak 14 orang (34,1%), dan NLR 1,0-2,0 sebanyak 9 orang (22,0%). kelompok diagnosis Dengue Tanpa Tanda Bahaya merupakan kelompok dengan jumlah terbanyak dengan 25 sampel, diikuti dengan Dengue Dengan Tanda Bahaya sebanyak 11 sampel, dan Dengue Berat dengan jumlah 5 sampel.

Pada analisis bivariat penelitian ini, dilakukan uji Fisher's Exact karena >20% distribusi sel memiliki *expected count* kurang dari 5. Pengelolaan data menggunakan nilai NLR dan diagnosis tingkat keparahan pasien yang telah dikumpulkan untuk menganalisis hubungan antara kedua variabel. Hubungan ini bermakna apabila *p-value* <0,05.

Variabel	Uji Statistik	p-value	N
NLR dan tingkat keparahan	Fisher's Exact	0,544	41

Tabel 3 Distribusi Frekuensi Responden

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna secara statistik antara nilai NLR dengan tingkat keparahan infeksi dengue (*p-value* = 0,544; *p*>0,05). Oleh

karena itu, nilai NLR tidak dapat digunakan sebagai parameter tunggal untuk menentukan tingkat keparahan infeksi dengue.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara nilai NLR dengan tingkat keparahan infeksi dengue (*p*=0,544). Hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti jumlah sampel yang relatif, distribusi nilai NLR yang tidak merata pada masing-masing kelompok tingkat keparahan infeksi dengue, dan perbedaan gejala klinis pasien pada saat pengambilan sampel laboratorium.

Pada hasil analisis univariat, karakteristik usia menunjukkan bahwa mayoritas pasien berada pada kelompok usia 10–14 tahun, yang memiliki risiko tinggi terpapar oleh vektor dengue karena memiliki tingginya aktivitas luar ruangan.⁸ Pada distribusi jenis kelamin, pasien laki-laki mendominasi, hal ini diduga berkaitan dengan perbedaan respons imun antara laki-laki dan perempuan yang di mana hormon estrogen dan progesteron meningkatkan respon imun sehingga perempuan cenderung memiliki respon imun yang lebih kuat dibandingkan dengan laki-laki.⁹

Berdasarkan tingkat keparahan

infeksi dengue pada pasien, sebagian besar pasien merupakan kelompok Dengue Tanpa Tanda Bahaya. Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa mayoritas kasus 1. dengue pada anak bersifat tidak berat, terutama pada fase awal penyakit.¹⁰

Sebagian besar pasien menunjukkan peningkatan nilai NLR >2,0 yang mencerminkan adanya respons inflamasi sistemik melalui mekanisme neutrofilia dan limfopenia. Nilai NLR yang tinggi mencerminkan dominasi respons imun bawaan dan disfungsi 3. imunitas adaptif.¹¹

Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara nilai NLR dan tingkat keparahan infeksi dengue ($p=0,544$; $p>0,05$). Distribusi nilai NLR yang tumpang tindih antar kelompok sehingga tidak menunjukkan 4. pola peningkatan yang konsisten.¹²

Ketidaksignifikanan hasil ini diduga dipengaruhi oleh variasi fase klinis saat pemeriksaan, keterbatasan 5. pemeriksaan darah lengkap yang hanya dilakukan satu kali, serta perbedaan respons imun setiap individual.^{13,14}

Meskipun demikian, NLR tetap berpotensi untuk dapat digunakan sebagai parameter penentu tingkat 6. keparahan infeksi dengue apabila pengambilan data dilakukan secara serial

atau dikombinasikan dengan evaluasi klinis serta pemeriksaan laboratorium lainnya.

REFERENSI

- Postler TS, Beer M, Blitvich BJ, et al. Renaming of the genus Flavivirus to Orthoflavivirus and extension of binomial species names within the family Flaviviridae. *Arch Virol. Springer*. 2023;168(9). doi:10.1007/s00705-023-05835-1
- Kharisma OL, Nanda M. Faktor yang berhubungan dengan sanitasi lingkungan pada kejadian demam berdarah dengue (DBD) di wilayah kerja Puskesmas Selesai Kabupaten Langkat. *Jurnal Kesmas Prima Indonesia*. Published online January 1, 2024.
- CNN Indonesia. Kasus DBD di Sumut Meningkat Hampir Dua Kali Lipat, 56 Orang Meninggal Baca artikel CNN Indonesia "Kasus DBD di Sumut Meningkat Hampir Dua Kali Lipat, 56 Orang Meninggal. CNN. January 10, 2025. Accessed June 1, 2025. <https://www.cnnindonesia.com/nasional/20250110194044-20-1185965/kasus-dbd-di-sumut-meningkat-hampir-dua-kali-lipat-56-orang-meninggal>
- World Health Organization (WHO). World Health Organization. Dengue and Severe Dengue. World Health Organization. April 23, 2024. Accessed June 1, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- Akhil Koundinya M, Dasari D, Kumar SA, Manjula B, Vinaya 5 1 Post D, Resident S. Neutrophil To Lymphocyte Ratio As Prognostic And Predictor Factor For Severity Of Dengue Fever-A Retrospective Observational Study In A Tertiary Care Centre. 2021;8(12):46-52. <http://iaimjournal.com/>
- Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislava Medical Journal*. 2021;122(7):474-488.

- doi:10.4149/BLL_2021_078
7. Yong YK, Wong WF, Vignesh R, et al. Dengue Infection - Recent Advances in Disease Pathogenesis in the Era of COVID-19. *Front Immunol. Frontiers Media* S.A. 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.889196
 8. Deng J, Zhang H, Wang Y, et al. Global, regional, and national burden of dengue infection in children and adolescents: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *EClinicalMedicine*. 13. 2024;78. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102943
 9. Vadakedath S, Kandi V, Mohapatra RK, et al. Immunological aspects and gender bias during respiratory viral infections including novel Coronavirus disease-19 (COVID-19): A scoping review. *J Med Virol. John Wiley and Sons Inc*. 2021;93(9):5295-5309. doi:10.1002/jmv.27081
 10. Panchanadikar NT, Palkar SH, Lalwani SK. *Outcome of Dengue Infection and Risk Factors for Severe Dengue in Indian Children*.
 11. 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):20-25. doi:10.30994/sjik.v9i1.265
 - Ishaque N, Siddique MU, Imran A, Malik NA. *Utilization of Neutrophil to Lymphocyte Ratio to Assess Recovery in Patients with Dengue*. 2023. Accessed June 1, 2025. <https://jhscr.org/index.php/JHSCR/article/view/52>
 - Pulock OS, Mannan A, Chowdhury AFMN, et al. Clinical spectrum and risk factors of severe dengue infection: findings from the 2023 dengue outbreak in Bangladesh. *BMC Infect Dis*. 2025;25(1). doi:10.1186/s12879-025-10792-y
 - Hasanah AN, Esa T, Bahrin U. Comparison of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients with COVID-19 and Dengue Hemorrhagic Fever Comparison of Neutrophil-Lymphocyte Ratio-Hasanah, et al. *Indonesian Journal of Clinical Pathology And Medical Laboratory*. Published online November 30, 2023. www.indonesianjournalofclinicalpathology.org