

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Infeksi Dengue**

##### **1. Definisi**

Infeksi dengue adalah sekumpulan penyakit yang disebabkan oleh virus dengue pada manusia. Penyakit ini dibagi menjadi tiga bentuk utama, yaitu Demam Dengue (DD), Demam Berdarah Dengue (DBD), dan Sindrom Syok Dengue (SSD). Virus dengue termasuk dalam kelompok virus yang ditularkan oleh arthropoda, dari genus *Flavivirus* dan keluarga *Flaviviridae*. Virus ini memiliki empat serotipe, yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4, yang tersebar di berbagai wilayah dunia, terutama di daerah tropis dan subtropis termasuk Indonesia. Saat ini, sekitar 2,5 miliar orang atau sekitar 40% populasi dunia tinggal di daerah yang berisiko tertular infeksi dengue. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), diperkirakan terdapat antara 50 hingga 100 juta kasus infeksi dengue setiap tahunnya (Fish, 2020).

Istilah infeksi dengue lebih sering digunakan oleh masyarakat luas untuk merujuk pada penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus dengue. Infeksi dengue adalah penyakit virus akut yang ditandai dengan demam selama 2–7 hari, disertai gejala perdarahan dan penurunan jumlah trombosit (trombositopenia), serta tanda-tanda hemokonsentrasi akibat kebocoran plasma, seperti peningkatan hematokrit, asites, efusi pleura, dan

hipoalbuminemia. Infeksi dengue terkadang muncul dengan gejala yang kurang khas, seperti sakit kepala, nyeri pada otot dan tulang, ruam kulit, serta rasa nyeri di bagian belakang mata. (Burhanudin, 2024).

## **2. Jumlah Kasus Infeksi Dengue**

Kejadian Luar Biasa (KLB) Demam Berdarah Dengue (DBD) pertama kali dilaporkan di Indonesia pada tahun 1968 di Jakarta dan Surabaya, dengan 58 kasus dan 24 kematian (CFR 41,3%). Dalam kurun waktu 50 tahun, angka kematian akibat DBD berhasil turun menjadi kurang dari 1%. Pada periode 2008-2017, angka kejadian DBD berkisar antara 26,1 hingga 78,8 kasus per 100.000 penduduk, dengan angka kematian (CFR) sebesar 0,71%. Pada tahun 2018, tercatat sebanyak 65.602 kasus dengan sekitar 467 kematian per tahun, atau sekitar 1,3 kematian per hari (Fish, 2020).

Virus demam berdarah disebarkan melalui gigitan nyamuk betina *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus* yang sudah terinfeksi. Setelah nyamuk menghisap darah dari orang yang terinfeksi, virus akan berkembang biak di usus nyamuk dan dalam waktu 8-12 hari pada suhu 25-28°C, virus tersebut menyebar ke kelenjar ludah nyamuk. Nyamuk dapat menularkan virus sepanjang hidupnya. Angka kejadian demam berdarah meningkat signifikan dalam beberapa dekade terakhir, jumlah kasus yang dilaporkan ke WHO mengalami peningkatan signifikan, yaitu dari 505.430 kasus pada tahun 2000 menjadi 5,2 juta kasus pada tahun 2019. Penyakit ini telah menjadi endemik di berbagai daerah, terutama di

Afrika, Amerika, Timur Mediterania, Asia Tenggara, dan wilayah Pasifik Barat, termasuk Asia menyumbang sekitar 70% dari beban penyakit global (WHO, 2023).

Kasus infeksi dengue pertama di Indonesia dilaporkan pertama kali di Surabaya pada tahun 1968 terus meningkat setiap tahun. Data Kementerian Kesehatan RI tahun 2024, menunjukkan tercatat 88.593 kasus DBD dengan 621 kematian. Kasus kematian akibat DBD tercatat di 174 kabupaten/kota yang tersebar di 28 provinsi.. Total suspek DBD yang dilaporkan melalui Sistem Peringatan Dini (SKDR) hingga minggu ke-17 tahun 2024 mencapai 262.463 kasus (WHO, 2024).

Pada tahun 2023, Provinsi Jawa Tengah mencatat sebanyak 6.157 kasus DBD dengan angka insiden (Incidence Rate/IR) sebesar 17,86 per 100.000 penduduk. Angka ini menunjukkan penurunan sebesar 48,3% dibandingkan tahun 2022, yang mencatat 12.746 kasus dengan IR sebesar 33,68 per 100.000 penduduk. Sementara itu, jumlah kematian akibat DBD pada tahun 2023 tercatat sebanyak 144 kasus dengan angka kematian (Case Fatality Rate/CFR) sebesar 2,2%. Jumlah kematian ini menurun dibandingkan dengan tahun 2022 yang mencatat 260 kasus, namun angka CFR pada 2023 sedikit lebih tinggi dibanding tahun sebelumnya yang mencapai 2,08% (Burhanudin, 2024).

### **3. Klasifikasi Klinis Infeksi Dengue**

Berdasarkan klasifikasi WHO tahun 1997, infeksi dengue dibagi menjadi tiga kategori utama yang disusun berdasarkan tingkat

keparahannya, mulai dari yang paling ringan hingga yang paling parah, yaitu:

**a. Demam Dengue (DD / DF – *Dengue Fever*)**

Demam dengue adalah bentuk klasik dan paling ringan dari infeksi dengue, yang biasanya ditandai dengan demam dengue ditandai dengan demam tinggi yang muncul secara tiba-tiba dan berlangsung antara 2 hingga 7 hari, disertai gejala khas seperti sakit kepala hebat, terutama di area belakang mata (nyeri retro-orbital), nyeri otot dan sendi yang intens (*breakbone fever*), serta kemunculan ruam kulit yang biasanya muncul pada hari ke-3 atau ke-4 sejak demam dimulai. Selain itu, penderita DD mungkin juga mengalami mual, muntah, dan malaise, tetapi pada kondisi ini tidak ditemukan tanda-tanda perdarahan signifikan maupun kebocoran plasma. Pada DD, jumlah trombosit darah mungkin tetap normal atau hanya sedikit menurun, dan pasien biasanya pulih tanpa komplikasi serius jika mendapat perawatan suportif yang memadai.

**b. Demam Berdarah Dengue (DBD / DHF – *Dengue Hemorrhagic Fever*)**

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah bentuk infeksi dengue yang ditandai dengan adanya gejala perdarahan serta kebocoran plasma dari pembuluh darah kapiler. Untuk mendiagnosis DBD menurut WHO 1997, terdapat empat kriteria utama yang harus terpenuhi secara simultan, yaitu: pertama, demam akut yang

berlangsung selama 2 hingga 7 hari; kedua, adanya manifestasi perdarahan spontan minimal satu dari beberapa bentuk, seperti mimisan, perdarahan gusi, perdarahan saluran cerna, atau perdarahan di bawah kulit yang tampak sebagai petekie atau purpura; ketiga, trombositopenia dengan kadar trombosit di bawah 100.000 sel per milimeter kubik ( $\text{mm}^3$ ) darah; dan keempat, bukti kebocoran plasma yang ditandai dengan kenaikan kadar hematokrit setidaknya 20% dibandingkan nilai awal (*baseline*) pasien atau adanya efusi cairan di rongga pleura atau rongga perut yang bisa dideteksi melalui pemeriksaan fisik atau radiologis. Gejala tambahan yang sering menyertai DBD adalah pembesaran hati (hepatomegali), nyeri perut yang intens, dan muntah berulang. Kebocoran plasma yang terjadi akibat peningkatan permeabilitas pembuluh darah dapat menyebabkan penumpukan cairan di rongga tubuh yang jika tidak segera ditangani bisa menyebabkan komplikasi serius.

**c. Syok Sindrom Dengue (SSD / DSS – *Dengue Shock Syndrome*)**

Bentuk yang paling parah dan mengancam jiwa adalah c.Syok Sindrom Dengue (SSD), yang merupakan komplikasi dari DBD. Syok Sindrom Dengue terjadi ketika kebocoran plasma menjadi sangat masif sehingga volume darah yang beredar di dalam tubuh menurun drastis dan menyebabkan syok kardiovaskular. Kondisi ini ditandai dengan tanda-tanda klinis syok, seperti tekanan darah yang sangat rendah (hipotensi), denyut nadi yang cepat dan lemah, kulit menjadi

dingin, lembab, dan sianotik (berwarna kebiruan), serta penurunan kesadaran atau bahkan kehilangan kesadaran. SSD adalah keadaan darurat medis yang membutuhkan penanganan intensif dengan pemberian cairan intravena yang cepat dan tepat untuk mengembalikan volume darah serta menjaga fungsi organ vital. Jika tidak ditangani segera, SSD dapat menyebabkan kematian.

#### **4. Jenis Leukosit Terkait Infeksi Dengue**

Leukosit, atau sel darah putih, merupakan bagian penting dari sistem imun yang berfungsi melindungi tubuh dari infeksi, penyakit, dan berbagai ancaman lainnya. Sel-sel ini diproduksi di sumsum tulang dan beredar ke seluruh tubuh melalui aliran darah, serta terdapat di jaringan limfoid seperti kelenjar getah bening, limpa, dan sumsum tulang. Peran utama leukosit adalah melawan mikroorganisme penyebab penyakit, merespons peradangan, serta mengenali dan menghancurkan sel yang terinfeksi atau bersifat kanker. Meskipun jumlahnya lebih sedikit dibandingkan sel darah merah, leukosit memiliki peran yang sangat penting dalam menjaga keseimbangan dan kesehatan tubuh. Secara umum, leukosit terbagi menjadi dua kelompok utama, yaitu sel agranular dan sel granular. Leukosit agranular mencakup limfosit, yang berukuran kecil dengan sedikit sitoplasma, dan monosit, yang lebih besar dengan sitoplasma yang lebih banyak. Sementara itu, leukosit granular terdiri dari neutrofil, eosinofil, dan basofil, yang memiliki granula dalam

sitoplasmanya dan terlibat dalam berbagai mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi dan proses peradangan (Tanjung *et al.*, 2016).

**a. Neutrofil**

Neutrofil merupakan salah satu jenis leukosit granular yang telah matang dan memiliki inti berbentuk banyak (polimorfonuklear). Sel ini mampu berikatan dengan kompleks imun serta melakukan proses fagositosis. Neutrofil adalah jenis sel darah putih yang paling dominan dalam sirkulasi darah manusia dan berperan penting sebagai garis pertahanan utama dalam sistem imun, khususnya dalam merespons infeksi. Neutrofil memiliki peran yang sangat penting dalam melawan infeksi yang disebabkan oleh bakteri, jamur, serta patogen lainnya melalui berbagai mekanisme. Sel-sel ini termasuk dalam kategori leukosit granular karena memiliki butiran-butiran di dalam sitoplasmanya, yang mengandung berbagai enzim dan molekul penting yang digunakan dalam pertahanan tubuh. Enzim-enzim ini berfungsi untuk menghancurkan patogen yang berhasil terfagositosis oleh neutrofil. Neutrofil juga memiliki kemampuan untuk mengenali dan menanggapi infeksi dengan berinteraksi langsung dengan patogen melalui proses pengenalan yang disebut kemotaksis. Dalam aliran darah manusia, jumlah neutrofil bervariasi antara 4.000 -10.000 sel per  $\text{mm}^3$ , menjadikannya sebagai sel darah putih yang paling banyak ditemukan, yang memungkinkan tubuh merespons infeksi dengan cepat dan efektif (Nusa *et al.*, 2015). Morfologi neutrophil terdiri dari:

1) Neutrofil batang :

Neutrofil memiliki ukuran rata-rata sekitar 12 mikrometer. Sitoplasmanya tampak tidak berwarna dan dipenuhi granula-granula sangat kecil yang berwarna merah muda hingga coklat kemerahan. Sekitar dua pertiga dari granula tersebut adalah granula spesifik, sementara sepertiga sisanya terdiri dari granula *azurofilik* yang berwarna merah kebiruan atau ungu. Inti sel (nukleus) berbentuk seperti huruf U, lebih tebal, dengan kromatin kasar serta memiliki rongga parakromatin yang batasnya cukup jelas. Neutrofil ini biasanya menyusun sekitar 0–6% dari total leukosit, atau sekitar  $0\text{--}0,7 \times 10^9/\text{L}$  dalam darah (Tanjung *et al.*, 2016).

2) Neutrofil tangkai/segmen :

Neutrofil segmen memiliki ukuran rata-rata sekitar 12 mikrometer. Sitoplasma dan granula yang dimilikinya serupa dengan neutrofil batang. Inti sel tampak gelap dan berbentuk menyerupai huruf E, Z, atau S, yang terbagi menjadi beberapa segmen atau lobus yang saling terhubung melalui filamen-filamen halus. Pada neutrofil normal, jumlah lobus umumnya berkisar antara 2 hingga 5, dengan rata-rata tiga lobus. Neutrofil jenis ini menyumbang sekitar 40–54% dari total leukosit, atau sekitar  $1,3\text{--}7,0 \times 10^9/\text{L}$  dalam darah (Arfan *et al.*, 2024).



**b. Limfosit**

Limfosit berfungsi sebagai bagian dari sistem imun yang bersifat spesifik, yang berarti imunitas ini hanya ditargetkan terhadap antigen tertentu, yaitu antigen yang menjadi ligan mereka. Respons imun spesifik ini juga menghasilkan memori imunologis, sehingga saat tubuh terpapar kembali oleh antigen yang sama di masa depan, respons imun dapat terjadi dengan lebih cepat. Imunitas yang diperoleh ini melibatkan pembentukan antibodi serta limfosit efektor yang khusus terhadap antigen pemicu, sehingga antigen tersebut dapat dieliminasi. Sel-sel yang berperan dalam imunitas yang didapat ini meliputi sel penyaji antigen (*Antigen Presenting Cell* atau APC, seperti makrofag), limfosit T, dan limfosit B. Limfosit T bertanggung jawab dalam imunitas seluler, sementara limfosit B berperan dalam imunitas humoral (Nusa *et al.*, 2015).

**c. Monosit**

Monosit memiliki ukuran yang lebih besar dibandingkan neutrofil dan menyusun sekitar 5-7% dari total sel darah putih. Fungsi monosit meliputi sekresi enzim, pematangan sel, interaksi dengan imunogen, serta bertindak sebagai fagosit yang membersihkan zat-zat asing, sel mati, sisa-sisa sel, dan mikroorganisme patogen. Monosit tidak bertahan lama dalam aliran darah; mereka bergerak menggunakan pseudopodia melewati kapiler dan menembus jaringan ikat. Setelah bermigrasi ke jaringan, monosit berubah menjadi

makrofag yang berperan dalam proses fagositosis dan penyampaian antigen ke limfosit. Makrofag juga mampu melakukan pembelahan. Neutrofil adalah jenis leukosit dengan inti yang terdiri dari 3-5 lobus yang terhubung oleh benang kromatin dan memiliki sitoplasma. Neutrofil berperan sebagai fagosit yang mampu menelan mikroorganisme asing seperti bakteri, sehingga menjadi garis pertahanan utama tubuh terhadap zat asing dan infeksi, terutama oleh bakteri (Shofaroh *et al.*, 2023).

## **5. Mekanisme Respon Imun Infeksi Dengue**

### **a. Pengenalan Virus oleh Sistem Imun Bawaan**

Virus dengue masuk ke dalam tubuh melalui gigitan nyamuk *Aedes* dan menyerang berbagai jenis sel, terutama sel endotel (pembuluh darah), sel dendritik, serta makrofag. Pengenalan virus oleh sistem imun dimulai dengan proses pengenalan pola molekuler yang khas pada virus, seperti RNA virus atau komponen permukaan virus. Pengenalan ini dilakukan oleh reseptor pengenal pola (*pattern recognition receptors/PRRs*), seperti *Toll-like receptors* (TLRs) dan *RIG-I-like receptors* (RLRs), yang terdapat di permukaan maupun di dalam sel-sel imun. PRRs mendeteksi virus, sel-sel imun seperti sel dendritik, makrofag, dan neutrofil akan teraktivasi. Aktivasi ini mengarah pada produksi sitokin dan kemokin inflamasi sebagai respons terhadap infeksi. Sitokin, seperti interferon tipe I (IFN- $\alpha$  dan IFN- $\beta$ ), berperan sangat penting dalam membatasi replikasi virus

dengan menghambat kemampuan virus untuk memperbanyak diri di dalam sel. Selain itu, makrofag dan sel dendritik juga melakukan fagositosis, yakni menelan dan menghancurkan partikel virus atau sel yang terinfeksi. Sel dendritik yang telah teraktivasi kemudian membawa informasi tentang virus ke kelenjar getah bening, di mana mereka memperkenalkan antigen kepada limfosit T dan B, sehingga memulai respons imun adaptif untuk melawan infeksi lebih lanjut (Azeredo *et al.*, 2022).

#### **b. Respon Imun Adaptif**

Respon imun adaptif mulai teraktivasi untuk memberikan perlindungan yang lebih spesifik dan jangka panjang terhadap infeksi dengue yang berlangsung. Sel dendritik yang telah mengenali dan memproses virus akan membawa antigen ke kelenjar getah bening, di mana mereka memperkenalkan antigen kepada limfosit T. Limfosit *T-helper* (Th) akan mengaktivasi limfosit B dan sel imun lainnya, sedangkan limfosit *T-sitotoksik* (CTL) berfungsi untuk membunuh sel-sel yang terinfeksi virus. Selain itu, limfosit *T-helper* juga melepaskan sitokin yang mendukung aktivitas limfosit B dan makrofag. Limfosit B yang teraktivasi akan memproduksi antibodi spesifik terhadap virus dengue. Antibodi ini berperan penting dalam menetralkan virus, sehingga mencegah virus untuk memasuki sel-sel tubuh. Selain itu, antibodi juga dapat mengaktifkan sistem komplemen untuk membantu penghancuran virus dan sel yang

terinfeksi. Proses ini juga meningkatkan fagositosis virus oleh sel-sel imun seperti makrofag, yang dikenal dengan istilah opsonisasi. Setelah infeksi, limfosit B dan T akan berkembang menjadi sel memori, yang memungkinkan sistem kekebalan tubuh untuk merespons lebih cepat jika tubuh terpapar virus dengue yang sama di kemudian hari. Namun, terdapat kemungkinan terjadinya fenomena *antibody-dependent enhancement* (ADE), yaitu suatu kondisi di mana antibodi yang terbentuk akibat infeksi dengue sebelumnya justru dapat memperparah manifestasi penyakit apabila individu tersebut terinfeksi kembali oleh serotipe virus dengue yang berbeda (Azeredo *et al.*, 2022).

### c. Peran Sitokin dalam Infeksi Dengue

Sitokin inflamasi memainkan peran yang sangat penting dalam patogenesis infeksi dengue. Produksi sitokin yang berlebihan, yang sering disebut sebagai *cytokine storm*, dapat menyebabkan komplikasi serius pada infeksi dengue, terutama pada demam berdarah dengue (DBD) dan sindrom shock dengue (DSS). Sitokin seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, dan interferon (IFN- $\alpha$  dan IFN- $\beta$ ) berfungsi untuk mengatur dan memperkuat respons imun terhadap virus. Peningkatan produksi sitokin ini dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah, meningkatkan permeabilitas vaskular, dan menyebabkan kebocoran cairan dari pembuluh darah ke ruang ekstraseluler. Kondisi ini mengarah pada penurunan volume darah dan tekanan darah, yang

dapat memicu syok. Respons imun yang berlebihan ini memperburuk penyakit dan menyebabkan penurunan tekanan darah yang parah serta kerusakan organ. Fenomena ini merupakan salah satu ciri khas dari DBD dan DSS, yang dapat berakibat fatal jika tidak ditangani dengan cepat (Singh *et al.*, 2020).

**d. Komplikasi: *Antibody-Dependent Enhancement* (ADE)**

Pada infeksi dengue pertama, tubuh akan menghasilkan antibodi yang spesifik terhadap serotipe virus dengue yang menginfeksi. Antibodi berperan dalam mengenali serta menetralkan virus, sehingga memberikan perlindungan terhadap infeksi lanjutan oleh serotipe virus yang sama. Namun, apabila individu mengalami infeksi ulang dengan serotipe dengue yang berbeda, antibodi yang terbentuk dari infeksi sebelumnya tidak mampu menetralkan virus secara optimal. Sebaliknya, antibodi yang ada justru dapat memperburuk infeksi melalui fenomena yang dikenal dengan *antibody-dependent enhancement* (ADE). ADE terjadi ketika antibodi yang dihasilkan dari infeksi sebelumnya mengikat virus dan membentuk kompleks virus-antibodi. Kompleks ini kemudian mengikat reseptor Fc pada sel-sel imun, seperti makrofag, sel dendritik, dan monosit. Proses ini memungkinkan virus untuk masuk lebih mudah ke dalam sel-sel imun tersebut, yang pada gilirannya meningkatkan replikasi virus di dalam sel-sel tubuh. Interaksi tersebut juga dapat memicu respons imun yang lebih intens, ditandai dengan

peningkatan produksi sitokin proinflamasi dan aktivasi berlebihan sistem imun. Keadaan ini berisiko menimbulkan komplikasi serius, seperti demam berdarah dengue (DBD) atau Sindrom Syok Dengue (SSD), yang ditandai dengan terjadinya kebocoran plasma dari pembuluh darah, penurunan tekanan darah, serta gangguan fungsi organ. Apabila tidak segera mendapatkan penanganan medis, kondisi ini dapat berujung pada kematian. Fenomena ADE menjadi faktor penting dalam meningkatkan keparahan penyakit pada infeksi dengue berulang, terutama jika serotipe yang berbeda terlibat (Richner, 2021).

## **B. Landasan Teori**

Infeksi dengue terbagi menjadi Demam Dengue (DD), Demam Berdarah Dengue (DBD), dan Sindrom Syok Dengue (SSD) merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus dengue yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus*. DBD merupakan bentuk yang lebih berat dari DD, yang ditandai dengan adanya kebocoran plasma atau perdarahan sebagai pembeda utama antara keduanya. Sementara itu, SSD merupakan bentuk infeksi dengue yang paling berat dan berpotensi mengancam jiwa (Saifudin *et al.*, 2021)

Jenis-jenis leukosit yang terlibat dalam infeksi dengue meliputi neutrofil, yang terdiri dari dua bentuk morfologis yaitu neutrofil batang dan segmen. Jumlah neutrofil dapat berada dalam kisaran normal atau mengalami peningkatan pada awal infeksi, kemudian menurun dan mencapai titik terendah

menjelang akhir fase demam. Sementara itu, limfosit umumnya mengalami peningkatan pada fase akhir demam. Monosit berperan dalam proses sekresi enzim, pematangan sel, serta interaksi dengan imunogen, dan memiliki fungsi fagositik, yaitu membersihkan zat-zat asing, sel-sel mati, sisa-sisa seluler, serta mikroorganisme patogen (Nusa *et al.*, 2015)

Penelitian yang dilakukan oleh Yuntoharjo *et al.* (2018) menunjukkan adanya perbedaan rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) pada masing-masing derajat klinis DBD, di mana semakin berat tingkat keparahan penyakit, maka semakin rendah pula nilai NLR yang ditemukan. Rasio neutrofil-limfosit ini telah dikenal sebagai indikator adanya infeksi dan proses inflamasi yang signifikan. Baik neutrofil maupun limfosit memiliki peran penting dalam respons imun terhadap infeksi virus dengue. (Yuntoharjo *et al.*, 2018).

Penelitian yang dilakukan Priyanto, *et.al* (2018), hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata rasio neutrofil-limfosit (NLR) pada hari ke-4 infeksi dengue adalah  $1,15 \pm 0,74932$ , dengan rentang nilai antara 0,11 hingga 2,88. Pada kelompok pasien dengan syok, rerata NLR tercatat sebesar  $0,4371 \pm 0,28656$  dengan kisaran nilai antara 0,11 hingga 1,19. Sementara itu, kelompok tanpa syok memiliki rerata NLR sebesar  $1,4878 \pm 0,65793$ , dengan rentang antara 0,34 hingga 2,88. Berdasarkan analisis korelasi Spearman, ditemukan adanya hubungan negatif antara nilai NLR dan tingkat keparahan infeksi dengue. Artinya, semakin rendah nilai NLR, maka semakin berat tingkat infeksi yang dialami pasien, yang juga mengindikasikan adanya

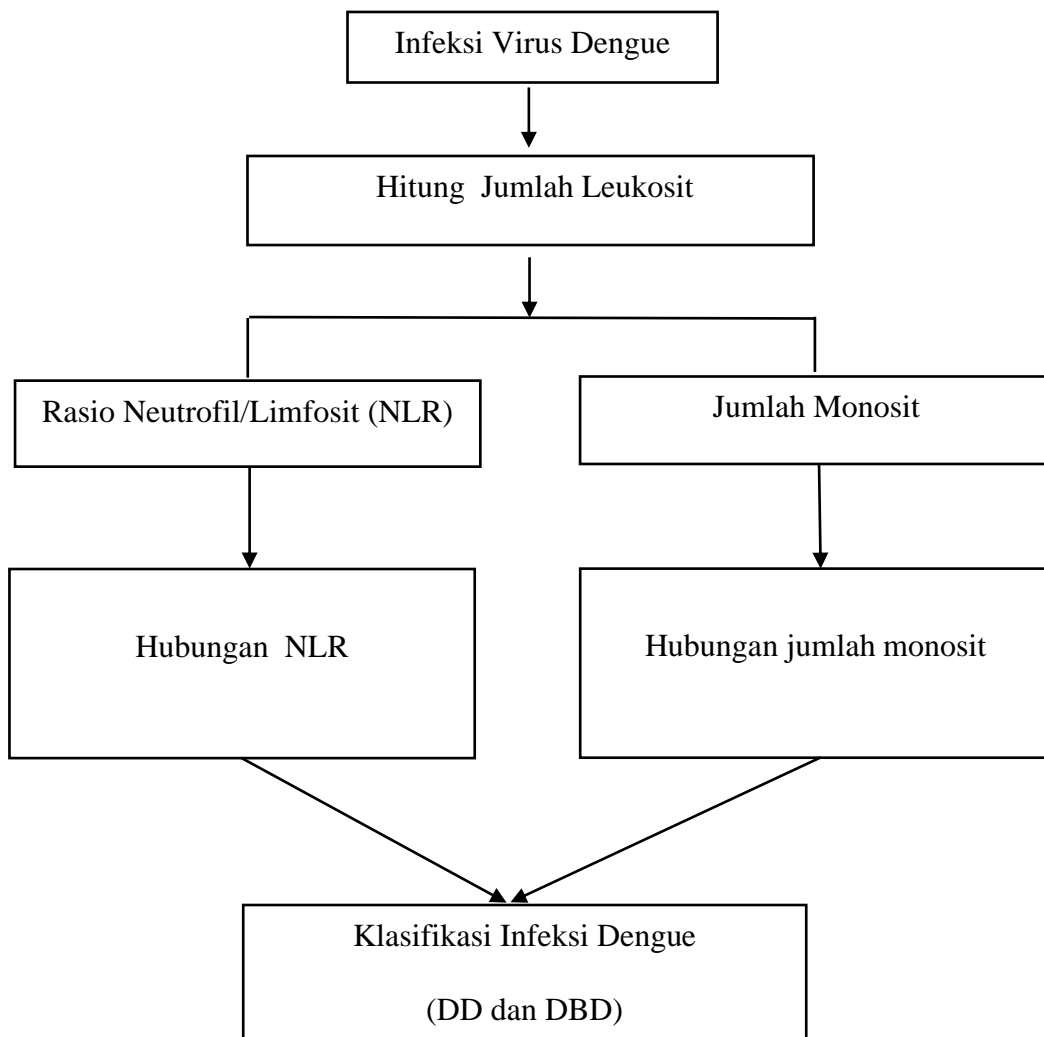
keterkaitan antara NLR dan peningkatan permeabilitas plasma (Priyanto *et al.*, 2023).

Analisis jumlah monosit menunjukkan bahwa sel ini memiliki peran penting dalam patogenesis infeksi dengue terutama pada fase awal penyakit, berbeda dengan jenis leukosit lainnya yang lebih dominan berperan pada fase kritis dan masa penyembuhan. Pola jumlah monosit selama masa perawatan menunjukkan tren yang khas, di mana terjadi peningkatan jumlah monosit (monositosis) yang konsisten, terutama pada hari kedua demam, kemudian mulai mengalami penurunan yang stabil pada hari ketiga. Temuan ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Chaloemwong *et al.* (2018), yang melaporkan bahwa peningkatan jumlah monosit umumnya terjadi pada fase akut dan kritis, yakni antara hari pertama hingga hari keempat demam. Peningkatan jumlah monosit selama fase demam akut disebabkan oleh peran aktif monosit dan makrofag dalam respons imun, termasuk proses fagositosis terhadap mikroorganisme serta penyajian antigen kepada sel T helper. Dengan demikian, monosit memiliki kontribusi yang signifikan dalam respons imun terhadap infeksi dengue. Sivathanu *et al* (2017) penelitian menunjukkan adanya korelasi yang kuat antara monositosis dan trombositopenia, yang mengindikasikan bahwa monositosis berpotensi digunakan sebagai indikator prediktif untuk tingkat keparahan penyakit dengue. Selain itu, jumlah monosit juga dijadikan sebagai salah satu variabel prediktor dalam algoritma penilaian keparahan dengue yang dikembangkan oleh Potts *et al.* (2018). Analisis



menggunakan AUC menghasilkan nilai ambang batas yang tepat untuk variabel tersebut (Nainggolan, *et al.*, 2021).

### C. Kerangka Pikir Penelitian



Gambar 2. 1 Kerangka Pikir Penelitian

#### **D. Hipotesis**

Hipotesis merupakan pernyataan sementara yang mengemukakan dugaan mengenai hubungan antara dua atau lebih variabel. Hipotesis biasanya disusun dalam bentuk kalimat deklaratif yang secara eksplisit mengaitkan satu variabel dengan variabel lainnya.

$H_{01}$  : Tidak terdapat hubungan antara infeksi dengue dengan rasio neutrofil-limfosit pada pasien di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2024.

$H_{i1}$  : Terdapat hubungan antara infeksi dengue dengan rasio neutrofil-limfosit pada pasien di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2024.

$H_{02}$  : Tidak terdapat hubungan antara infeksi dengue dengan jumlah monosit pada pasien di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2024.

$H_{i2}$  : Terdapat hubungan antara infeksi dengue dengan jumlah monosit pada pasien di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2024.