

# Korelasi Temuan Limfosit Plasma Biru dengan Kadar C-Reaktif Protein sebagai Penunjang dalam Diagnosis Demam Berdarah Dengue

Ayu Safitri Sholihah, I Gusti Ayu Nyoman Danuyanti, Siti Zaetun, Pancawati Ariami, Ersandhi Resnhaleksmana

## Abstrak

Diagnosis Demam Berdarah Dengue (DBD) didukung oleh pemeriksaan Limfosit Plasma Biru dan *C-Reaktif Protein* (CRP), dimana Limfosit Plasma Biru dapat membedakan infeksi dengue dan non dengue, sedangkan pemeriksaan *C-Reaktif Protein* digunakan untuk melihat adanya inflamasi karena infeksi seperti infeksi Virus Dengue. **Tujuan:** Menganalisis korelasi jumlah limfosit plasma biru dengan kadar *C-Reaktif Protein* (CRP) pada pasien Demam Berdarah Dengue. **Metode:** Penelitian ini adalah studi observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Sampel yang digunakan adalah pasien yang didiagnosis menderita DBD dengan hasil Nonstruktural protein 1 (NS1) atau *Rapid Diagnostic Test* (RDT) IgG/IgM positif. Data dikumpulkan dan dianalisis menggunakan uji statistik *Spearman's Rank*. **Hasil:** Rerata jumlah Limfosit Plasma Biru pada sampel positif adalah 8% dengan jumlah hasil negatif yakni 4 (13,33%) sampel dan 26 (86,67%) sampel dengan hasil Limfosit Plasma Biru positif. Rerata kadar *C-Reaktif Protein* pada sampel positif adalah 29,36 mg/L dengan hasil yang memiliki kadar normal adalah 11 (36,67%) sampel dan 19 (63,33%) sampel dengan kadar *C-Reaktif Protein* abnormal. Hasil uji statistik *Spearman's Rank* diperoleh nilai  $p = 0,000 < 0,05$  yang artinya terdapat korelasi antara jumlah Limfosit Plasma Biru dengan kadar *C-Reaktif Protein* pada pasien Demam Berdarah Dengue. **Simpulan:** Semakin banyak jumlah Limfosit Plasma Biru maka semakin tinggi kadar *C-Reaktif Protein* pada pasien Demam Berdarah Dengue.

**Kata kunci:** C-reaktif protein, demam berdarah dengue, limfosit plasma biru

## Abstract

*Dengue Hemorrhagic Fever diagnosis is supported by examining Blue Plasma Lymphocytes and C-Reactive Protein, in which Blue Plasma Lymphocytes can distinguish Dengue and Non-Dengue infections. At the same time, the C-Reactive Proteins are used to see the presence of inflammation due to infections such as Dengue Virus infection.* **Objectives:** To analyzed the correlation of the number of Blue Plasma Lymphocytes with C-Reactive Protein (CRP) levels in Dengue Hemorrhagic Fever patients. **Methods:** This study was analytical observational research with a cross-sectional design. The sample used was a patient diagnosed with DHF with a positive Nonstructural protein 1 (NS1) or Rapid Diagnostic Test (RDT) IgG/IgM result. The data was collected and analyzed using Spearman's rank statistical test. **Results:** The average number of Blue Plasma Lymphocytes in positive samples was 8%, with the number of negative results, namely 4 (13.33%) samples and 26 (86.67%) samples with positive Blue Plasma Lymphocyte results. The average level of C-Reactive Protein in the positive samples was 29.36 mg/L, with results that had normal levels were 11 (36.67%) samples and 19 (63.33%) samples with abnormal C-Reactive Protein levels. Spearman's Rank statistical test results obtained a value of  $p = 0.000 < 0.05$ , indicating a correlation between the number of Blue Plasma Lymphocytes and C-Reactive Protein levels in Dengue Hemorrhagic Fever patients. **Conclusion:** The more Blue Plasma Lymphocytes, the higher C-Reactive Protein levels in Dengue Hemorrhagic Fever.

**Keywords:** blue plasma lymphocytes, C-reactive protein, dengue hemorrhagic fever

## PENDAHULUAN

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit yang disebabkan melalui gigitan nyamuk *Aedes* yang mengandung virus dengue akibat menggigit mereka yang telah terinfeksi dan menularkannya pada orang lain. Vektor primer nyamuk *Aedes aegypti* telah menyebar secara luas di daerah tropis dan subtropis, sedangkan vektor sekunder adalah *Aedes albopictus*.<sup>1</sup>

Demam Berdarah Dengue juga dikenal dengan *Dengue Haemorrhagic Fever* (DHF) ini ditandai dengan terjadinya perembesan plasma yang dapat menuju kepada kondisi berat yang disebut dengan *Dengue Shock Syndrome* (DSS), sehingga menyebabkan kematian atau dapat sembuh jika diterapi dengan cepat dan adekuat. Derajat keparahan DBD dibagi menjadi kasus *shock* dan *non shock*.<sup>2</sup>

Derajat keparahan pada infeksi *Dengue* dipengaruhi oleh faktor usia, status gizi, dan jenis kelamin. SSD lebih sering terjadi pada anak-anak dikarenakan respon imun yang belum sempurna.<sup>3</sup> Anak dengan status gizi buruk memiliki peluang mencapai 9,474 kali lebih besar daripada anak dengan status gizi baik, sedangkan faktor jenis kelamin menunjukkan perempuan mempunyai risiko 1,8 kali mengalami syok dibanding laki-laki.<sup>4,5</sup>

Demam Berdarah Dengue masih menjadi salah satu masalah kesehatan utama masyarakat Indonesia dan sering menyebabkan Kejadian Luar Biasa (KLB).<sup>6</sup> Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan RI (Kemenkes RI) tahun 2020, kasus DBD di Indonesia yang dilaporkan tercatat sebanyak 108.303 kasus. Jumlah ini menurun dibandingkan tahun 2019 yang sebesar 138.127 kasus dengan *Incidence Rate* sebesar 40 per 100.000 penduduk, sedangkan di Nusa Tenggara Barat, kasus DBD mengalami peningkatan dibandingkan tahun sebelumnya.<sup>7</sup> Berdasarkan data dari Dinas Kesehatan (Dikes) NTB (2020) menyatakan bahwa jumlah kasus DBD meningkat 1,32 kali yakni dari 2.971 di tahun 2019 menjadi 3.919 kasus pada tahun 2020 dengan jumlah kasus tertinggi terjadi di Kota Mataram yaitu sebanyak 769 orang.<sup>8</sup>

Penegakan diagnosis Demam Berdarah Dengue menurut WHO yang tertantum dalam penelitian Hidayat *et al.* (2021) dapat dilakukan dengan melihat

gambaran klinis yang khas untuk DBD. Pengelompokan dilakukan sesuai derajat klinis, sehingga dapat melakukan penanganan yang tepat dan prognosis pasien dapat diketahui.<sup>9</sup> Pemeriksaan jumlah trombosit dan nilai hematokri merupakan beberapa pemeriksaan penunjang yang dapat digunakan untuk membantu dalam menegakkan diagnosis dan memantau perkembangan penyakit.<sup>6</sup> Pemeriksaan klinis penunjang yang dapat digunakan adalah uji antibodi IgM, IgG dan deteksi Limfosit Plasma Biru (LPB) melalui gambaran sel darah.<sup>10</sup>

Pemeriksaan Limfosit Plasma Biru merupakan pemeriksaan yang sederhana, cepat, dan murah dalam diagnostik dengue. Limfosit Plasma Biru adalah limfosit reaktif dari limfoid sebagai respon imun dengan persentase 4% di darah tepi yang terdapat pada 98% kasus Demam Berdarah Dengue, sehingga terjadi peningkatan pada hari ketiga sampai hari ketujuh demam.<sup>11</sup> Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan untuk menandakan adanya infeksi *Dengue* yakni dengan pemeriksaan *C-reactive protein* (CRP).<sup>12</sup>

Suatu infeksi dapat mengakibatkan terjadi proses inflamasi yang menghasilkan sitokin yang merupakan stimulator inti dari produksi protein fase akut, termasuk *C-Reaktif Protein* dengan kenaikan konsentrasi komponen yang berbeda sesuai dengan penyebab yang mendasari dan tergantung pada perbedaan sitokin spesifiknya. Dengan demikian, pasien demam juga dapat memiliki kadar CRP yang berbeda. CRP mungkin dapat digunakan dalam diagnosis pada demam akut yang terjangkau, cepat, dan murah.<sup>12</sup> Pemeriksaan CRP juga dapat digunakan untuk menentukan peradangan yang ditimbulkan karena adanya infeksi virus seperti penyakit DBD maupun karena infeksi bakteri seperti tifoid. Hal ini dapat membantu dalam menentukan perkembangan penyakit serta melihat efektivitas pengobatan/terapi yang telah diberikan oleh klinisi.<sup>13</sup>

Penelitian yang telah dilakukan oleh Bedah *et al.* (2019) diperoleh distribusi frekuensi 66% yakni sebanyak 33 pasien dengan kadar CRP normal pasien DBD pada usia 3 tahun dan didapatkan distribusi frekuensi 34% yakni sebanyak 17 pasien dengan kadar CRP diatas normal pasien DBD pada usia 3 tahun.<sup>13</sup> Pada hasil uji beda rerata CRP antara infeksi Demam *Dengue* dengan demam tifoid yang dilakukan

oleh Idhayu *et al.* (2016), menunjukkan bahwa berdasarkan derajat berat infeksi, pada demam dengue didapatkan rerata CRP 11,65 mg/L (1 mg/L – 46 mg/L) dan 53 mg/L (8 mg/L – 150 mg/L) untuk demam tifoid.<sup>12</sup>

Pemeriksaan jumlah trombosit dan nilai hematokrit juga merupakan pemeriksaan penunjang dalam diagnosis DBD, namun telah banyak penelitian yang telah membahasnya. Penelitian sebelumnya memang telah membahas tentang Limfosit Plasma Biru maupun pemeriksaan CRP pada DBD secara terpisah, belum terdapat penelitian yang membahas tentang korelasi antara kedua pemeriksaan tersebut. Oleh sebab itu, perlu dilakukan penelitian tentang korelasi temuan limfosit plasma biru dengan kadar *C-Reaktif Protein* sebagai penunjang dalam diagnosis Demam Berdarah Dengue.

## METODE

Penelitian ini adalah studi observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Populasi yang digunakan adalah semua pasien suspek DBD yang melakukan pemeriksaan NS1 atau *Rapid Diagnosis Test* (RDT) IgG/IgM dengan hasil positif di Laboratorium RSUD Kota Mataram. Untuk sampel diambil data pasien DBD dengan pemeriksaan NS1 atau RDT IgG/IgM positif dan tidak memiliki infeksi lain seperti infeksi malaria, demam tifoid, dan penyakit peradangan lainnya. Pengambilan sampel dilakukan pada bulan Februari sampai dengan Maret 2022. Data yang dikumpulkan kemudian dilakukan analisis statistik korelasi menggunakan *Spearman's Rank*.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Poltekkes Kemenkes Mataram dengan nomor keputusan LB.01.03/6/3087/2022.

## HASIL

Hasil penelitian jumlah Limfosit Plasma Biru dan kadar *C-Reaktif Protein* terhadap 30 pasien DBD dengan hasil NS1 atau RDT IgG/IgM positif dapat dilihat pada tabel berikut ini.

**Tabel 1.** Hasil pemeriksaan Limfosit Plasma Biru dan data Kadar *C-Reaktif Protein* (CRP)

No Sampel	Pemeriksaan Demam Berdarah Dengue	
	Jumlah Limfosit Plasma Biru	Kadar CRP (mg/L)
1	8	6
2	8	12
3	15	12
4	5	6
5	13	2
6	7	24
7	3	2
8	20	96
9	17	96
10	15	24
11	8	6
12	0	2
13	0	2
14	0	2
15	8	12
16	2	6
17	6	192
18	5	2
19	12	2
20	2	2
21	2	2
22	10	6
23	5	6
24	3	6
25	5	24
26	5	12
27	10	6
28	0	2
29	3	2
30	5	6
Rerata Positif	7,769 = 8	29,36
Jumlah/Persentase Normal	4 (13,33%)	11 (36,67%)
Jumlah/Persentase Abnormal	26 (86,67%)	19 (63,33%)

Keterangan:

Nilai Normal Limfosit Plasma Biru: 0 per 100 Leukosit (0%)

Nilai Normal *C-Reaktif Protein*: <6 mg/L

Sumber : Data primer 2022

Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata jumlah Limfosit Plasma Biru yang positif pada 30 sampel pasien DBD adalah 8 per 100 Leukosit. Jumlah hasil negatif sebanyak 4 (13,33%) sampel yang tidak ditemukan Limfosit Plasma Biru dalam 100 leukosit dan sampel positif Limfosit Plasma Biru sebanyak 26 (86,67%), sedangkan rerata pemeriksaan CRP yang positif adalah 29,36 mg/L. Jumlah hasil negatif sebanyak 11 (36,67%) sampel yang memiliki kadar normal <6 mg/L dan sampel *C-Reaktif Protein* dengan kadar abnormal sebanyak 19 (63,33%).

Data tersebut selanjutnya dilakukan uji *Shapiro Wilk* untuk mengetahui apakah data hasil penelitian berdistribusi normal atau tidak. Hasil uji normalitas disajikan pada tabel berikut ini.

**Tabel 2.** Uji normalitas

Tests of Normality			
	Statistic	Df	Sig
Limfosit Plasma Biru	0,927	30	0,040
C – Reaktif Protein	0,471	30	0,000

Lilliefors Significance Correction  
Significant p  $\geq$  0,05

Pada tabel 2 diperoleh hasil uji normalitas menunjukkan nilai probabilitas pada pemeriksaan Limfosit Plasma Biru sebesar 0,040, sedangkan uji normalitas pemeriksaan *C-Reaktif Protein* sebesar 0,000 yang menunjukkan bahwa kedua data tersebut tidak berdistribusi normal dikarenakan nilai probabilitas (p) kurang dari nilai signifikansi 0,05. Data tersebut tidak memenuhi syarat untuk uji analisis menggunakan *Pearson's Correlation* sehingga analisis data dilakukan menggunakan uji *Spearman's Rank*.

Hasil Uji statistik *Spearman's Rank* dilakukan untuk mengetahui korelasi antara temuan Limfosit Plasma Biru dengan Kadar *C-Reaktif Protein* dapat dilihat pada tabel 3 berikut ini.

**Tabel 3** Uji statistik *Spearman's rank*

Correlations			
		Sig. (2-tailed)	Correlation Coefficient
Spearman's rho	Limfosit Plasma Biru	0,000	0,601**
	<i>C-Reaktif Protein</i>	0,000	0,601**

\*\* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Tabel 3 menunjukkan bahwa hasil analisis statistik menggunakan *Spearman's Rank* didapatkan nilai probabilitas sebesar  $0,000 < 0,05$  maka,  $H_0$  ditolak dan  $H_a$  diterima, artinya terdapat korelasi antara temuan Limfosit Plasma Biru dengan kadar *C-Reaktif Protein* pada pasien Demam Berdarah *Dengue*. Hasil uji statistik tersebut juga menunjukkan arah korelasi bersifat positif, artinya kedua variabel tersebut berjalan paralel dimana bila jumlah temuan Limfosit Plasma Biru meningkat, maka kadar *C-Reaktif Protein* juga meningkat. Nilai *correlation coefficient* sebesar 0,601 berada pada rentang 0,60 – 0,799 yang menunjukkan tingkat korelasi atau kekuatan hubungan kedua variabel tersebut adalah kuat.

## PEMBAHASAN

Limfosit plasma biru merupakan sel berinti satu (mononuklear) dengan sitoplasma berwarna biru dan relatif lebar serta memiliki struktur kromatin halus dan agak padat. Limfosit Plasma Biru telah dapat ditemukan sejak hari ketiga demam.<sup>14</sup> Limfosit Plasma Biru terbentuk karena adanya infeksi virus *Dengue* yang menyebabkan aktivitas sistem imun berupa gangguan respon imun seperti inversi rasio CD4/CD8 tidak hanya mengganggu kemampuan sistem imun untuk membersihkan virus, tetapi juga menyebabkan produksi sitokin berlebih yang akan mempengaruhi limfosit T untuk berdiferensiasi menjadi limfosit atipikal, khususnya Limfosit Plasma Biru.<sup>15</sup>

Persentase jumlah Limfosit Plasma Biru yang ditemukan dari 30 sampel pada penelitian ini yaitu 86,67%. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Ayu & Karima (2019) dengan hasil positif LPB kurang dari 50% yakni sebanyak 34,4% dan hasil negatif LPB sebanyak 65,6%, sedangkan penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Nany (2007) dengan hasil temuan Limfosit Plasma biru yang memiliki jumlah LPB  $\geq$ 4% adalah lebih dari 50% yakni 78,88% dengan hasil NS1 positif (+).<sup>16,17</sup>

Adanya perbedaan jumlah Limfosit Plasma Biru dapat dipengaruhi oleh derajat keparahan Demam Berdarah *Dengue* dan lamanya demam. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Irianti *et al.* (2009) diperoleh jumlah rerata LPB pada kelompok DD adalah 4,0 per 100 leukosit, DBD 8,2 per 100 leukosit,

dan SSD 13,5 per 100 leukosit.<sup>15</sup> Penelitian tersebut menunjukkan bahwa jumlah LPB akan semakin tinggi sejalan dengan beratnya spektrum klinis (derajat keparahan). Temuan jumlah Limfosit Plasma Biru juga dipengaruhi oleh lamanya demam. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Azka (2016) menyatakan bahwa rerata jumlah Limfosit Plasma Biru pada hari ketiga demam 2%, hari keempat demam 3%, hari kelima demam 5%. Penelitian tersebut menunjukkan semakin lama demam, maka jumlah LPB akan semakin meningkat.<sup>18</sup> Hasil tersebut sejalan dengan penelitian Nany (2007) yang menyatakan bahwa rerata LPB mulai meningkat pada hari ketiga demam, mencapai puncak pada hari ketujuh, dan mengalami penurunan di hari kedelapan. Hal tersebut seiring dengan peningkatan respon imun yang dimulai hari kelima demam, sehingga LPB diduga muncul sebagai respon imun.<sup>17</sup> Hasil uji statistik menunjukkan adanya korelasi antara Limfosit Plasma Biru dengan kadar *C-Reaktif Protein* pasien DBD dengan tingkat koefisien korelasi kuat (0,601) dan bersifat positif atau searah, artinya secara klinis yakni semakin meningkatnya jumlah temuan Limfosit Plasma Biru, maka semakin tinggi kadar CRP yang terbentuk.

*C-Reactive Protein* adalah salah satu protein fase akut yang terdapat dalam serum normal walaupun dalam jumlah amat kecil. CRP dapat meningkat karena beberapa keadaan tertentu dengan reaksi radang atau kerusakan jaringan (nekrosis), baik yang disebabkan oleh penyakit infeksi maupun yang bukan oleh karena infeksi.<sup>19</sup> Hasil penelitian terkait kadar *C-Reaktif Protein* diperoleh persentase jumlah sampel dengan kadar CRP abnormal adalah 63,33%, sedangkan persentase sampel dengan kadar CRP normal yakni 36,67%. Hasil penelitian tersebut berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Bedah *et al.* (2019) yang hanya memperoleh persentase hasil positif CRP pada pasien DBD yakni 34%.<sup>13</sup>

Kadar CRP dapat dipengaruhi oleh derajat keparahan penyakit. Seperti dijelaskan sebelumnya bahwa kadar CRP akan meningkat dalam waktu yang relatif singkat setelah terjadinya reaksi radang akut atau kerusakan, tetapi akan menurun dengan cepat bila stimulus telah hilang, namun akan terus meningkat bila stimulus tetap berlanjut.<sup>20</sup> Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh

Angriany (2021) yang menyatakan bahwa median kadar CRP kasus berat 96,15 (4,9-436,6) sedangkan kasus tidak berat 3,35 (0,02-263,1) dengan Luas AUC pada pemeriksaan kadar CRP terhadap derajat COVID-19 sebesar 87,3%.<sup>21</sup> Data tersebut dapat digunakan karena masih merupakan infeksi virus, tetapi perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang hubungan kadar CRP dengan derajat keparahan DBD.

Peningkatan jumlah Limfosit Plasma Biru yang diikuti peningkatan kadar *C-Reaktif Protein* secara teori disebabkan oleh virus *Dengue* yang dapat menginfeksi makrofag, monosit, dan sel dendrit melalui proses endositosis yang dimediasi oleh reseptor maupun melalui ikatan kompleks virus antibodi dengan reseptor Fc.<sup>22</sup> Infeksi tersebut akan menyebabkan produksi sitokin berlebih yang akan mempengaruhi limfosit T untuk berdiferensiasi menjadi limfosit atipik, khususnya Limfosit Plasma Biru.<sup>15</sup> Infeksi virus *Dengue* juga dapat mengakibatkan terjadinya inflamasi. Sel makrofag dan sel monosit yang terinfeksi dapat melepaskan sitokin pro inflamasi terdiri dari IL-1b, IL-6, dan TNF  $\alpha$  yang akan merangsang sel hepatosit untuk meningkatkan produksi protein fase akut seperti *C-Reaktif Protein*.<sup>23</sup>

Jumlah Limfosit Plasma Biru akan semakin meningkat seiring dengan meningkatnya spektrum klinis pasien. Hal tersebut dapat terjadi dikarenakan monosit yang terinfeksi virus akan lebih banyak, sehingga mengakibatkan sel limfosit yang berdiferensiasi menjadi limfosit atipik yang khas (Limfosit Plasma Biru) juga menjadi lebih banyak.<sup>15</sup> Sejalan dengan jumlah Limfosit Plasma Biru yang akan semakin bertambah sesuai dengan derajat klinis, maka kadar *C-Reaktif Protein* juga akan meningkat, dikarenakan tubuh akan menghasilkan lebih banyak sitokin pro inflamasi yang dapat merangsang sel hati untuk mensekresi *C-Reaktif Protein*.

## SIMPULAN

Terdapat korelasi jumlah Limfosit Plasma Biru dengan Kadar *C-Reaktif Protein* pada pasien Demam Berdarah *Dengue* dengan tingkat koefisien korelasi kuat dan searah yakni secara klinis menunjukkan semakin tinggi jumlah Limfosit Plasma Biru yang ditemukan diikuti dengan peningkatan kadar *C-Reaktif Protein* yang terbentuk.

## SARAN

Bagi peneliti selanjutnya perlu dilakukan penelitian mengenai korelasi temuan Limfosit Plasma Biru dan Kadar *C-Reaktif Protein* dengan status gizi, usia, jenis kelamin, derajat keparahan DBD dan lamanya infeksi DBD. Perlu juga dikaji apakah asal sampel berasal dari NS1 atau RDT IgG/IgM positif.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada semua pihak yang telah banyak membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Dewi MWU, Herawati S, Subawa AAN. Faktor-faktor yang berhubungan terhadap derajat berat infeksi virus dengue pada pasien dewasa yang dirawat di rumah sakit umum pusat Sanglah Denpasar Bali. *J Med Udayana*. 2020;9(4): 22-8.
2. Leovani V, Sembiring LP, Winarto. Gambaran klinis dan komplikasi pasien demam berdarah dengue derajat III dan IV di bagian penyakit dalam RSUD Arifin Achmad provinsi Riau periode 1 Januari 2012–31 Desember 2013. *J Online Mhs Fak Kedokt Univ Riau*. 2015;2(2):1–15.
3. Salsabila O, Shodikin MA, Rachmawati DA. Analisis faktor risiko terjadinya sindrom syok dengue pada anak di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember. *J Agromedicine Med Sci*. 2017;3(1):56–61.
4. Permatasari DY, Ramaningrum G, Novitasari A. Hubungan status gizi, umur, dan jenis kelamin dengan derajat infeksi dengue pada anak. *J Kedokt Muhammadiyah*. 2015;2(1):24–8.
5. Buntubatu S, Arguni E, Indrawanti R, Laksono IS, Prawirohartono EP. Status nutrisi sebagai faktor risiko sindrom syok dengue. *Sari Pediatri*. 2017;18(3):226–32.
6. Charisma AM. Gambaran jumlah trombosit dan nilai hematokrit pada pasien demam berdarah dengue (DBD) yang cenderung mengalami komplikasi shock di RSUD Anwar Medika periode Februari–Desember 2016. *Journal of Pharmacy and Science*. 2017;9(2):15-9.
7. Kemenkes RI. Profil kesehatan Indonesia. 2020. Tersedia dari: <https://www.kemkes.go.id/.../Profil-Kesehatan-Indonesia-Tahun-2020.pdf>
8. Badan Pusat Statistik Provinsi Nusa Tenggara Barat. Profil kesehatan provinsi Nusa Tenggara Barat 2020 [diakses 2022]. Tersedia dari: <https://ntb.bps.go.id/publication/2021/10/29/84e8b14e6e70ce610e55f109/profil-kesehatan-provinsi-nusa-tenggara-barat-2020.html>
9. Hidayat, Rusmini H, Prasetya T, Setiawan H. Jumlah leukosit dan derajat klinis penderita infeksi dengue di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung. *J Ilmu dan Teknol Kesehat Terpadu*. 2021;1(1):45–52.
10. Aulia S, Hadiyoso S. Deteksi limfosit plasma biru pada citra darah untuk diagnosa pendukung pada kasus demam berdarah dengue. *ELKOMIKA J Tek Energi Elektr Tek Telekomun Tek Elektron*. 2021;9(1):150–60.
11. Arruan RD, Rambert G, Manoppo F. Limfosit plasma biru dan jumlah leukosit pada pasien anak infeksi virus dengue di Manado. *J e-Biomedik*. 2015;3(1):386–9.
12. Idhayu AT, Chen LK, Suhendro, Abdullah M. Perbedaan kadar C-reactive protein pada demam akut karena infeksi dengue dan demam tifoid. *J Penyakit Dalam Indones*. 2016;3(3):138–42.
13. Bedah S, Mahmudah, Putri U. Gambaran titer CRP pada demam akut pasien demam berdarah dengue (DBD) dan demam tifoid pada usia 3 tahun periode Januari 2017-Juni 2018 di rumah sakit Hermina Kemayoran. *Anakes. J Ilm Anal Kesehat*. 2019;5(2):175–82.
14. Apsari PIB, Dewi SR, Supadma IN. Rasio trombosit leukosit sebagai prediktor infeksi dengue. *Medicina (B Aires)*. 2020;51(2):124–7.
15. Irianti DM, Reniarti L, Azhali MS. Hubungan jumlah limfosit plasma biru dengan spektrum klinis dan perannya dalam memprediksi perubahan spektrum klinis infeksi dengue pada anak. *Sari Pediatri*. 2009;10(5):325–30.
16. Ayu PR, Karima N. Gambaran pemeriksaan serologi IgM dan IgG dengue dengan limfosit plasma biru pada pasien demam berdarah dengue di RSUD Pesawaran Lampung. *J Kedokt Unila*. 2019;3(2):247–50.

17. Nany. Limfosit plasma biru nilai diagnostik pada infeksi dengue [tesis]. Medan: Kedokteran Tropis, Universitas Sumatera Utara; 2007.
18. Azka AN. Gambaran jumlah limfosit plasma biru pada tersangka demam berdarah dengue [diploma]. Bandung: Jurusan Analis Kesehatan Politeknik Kesehatan Bandung; 2016.
19. Kalma. Studi kadar C-reactive protein (CRP) pada penderita diabetes melitus tipe 2. *J Media Anal Kesehat*. 2018;1(1):62–8.
20. Purwanto DS, Astrawinata DAW. Pemeriksaan laboratorium sebagai indikator sepsis dan syok septik. *J Biomedik*. 2019;11(1):1–9.
21. Angriany R. Hubungan nilai neutrofil limfosit rasio (NLR) dan C-reactive protein (CRP) terhadap derajat keparahan pasien coronavirus disease 2019 (COVID-19) [tesis]. Makassar: Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin; 2022
22. Rena NMRA, Utama S, Tuty Parwati M. Kelainan hematologi pada demam berdarah dengue. *Journal of Internal Medicine*. 2009;10(3):218–25.
23. Utama IMGDL. Uji Diagnostik C-Reactive protein, leukosit, nilai total neutrofil dan suhu pada anak dengan penyebab yang tidak diketahui. *Sari Pediatri*. 2012;13(6):412–9.