

Artikel Penelitian

Peran Hitung Jenis Limfosit dan Monosit sebagai Prediktor Kebocoran Plasma pada Fase Awal Infeksi Dengue

Leonard Nainggolan,^{1*} Deka Larasati,² Nadira P. Sanjaya¹

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSPAD Gatot Soebroto, Jakarta

*Penulis korespondensi: leonard.golan@yahoo.com

Diterima 1 Oktober 2020; Disetujui 2 Januari 2021

DOI: 10.23886/ejki.8.12468.

Abstrak

Kebocoran plasma adalah suatu entitas klinis yang berperan pada derajat keparahan infeksi dengue dan menjadikan dengue sebagai salah satu penyakit infeksi dengan morbiditas tinggi. Oleh karena itu, prediktor awal kebocoran plasma berdasarkan parameter laboratorium sederhana diperlukan dalam konteks klinis. Desain penelitian ini adalah kohort retrospektif yang menggunakan data rekam medis pasien rawat inap di RSUPN Cipto Mangunkusumo, RSP Persahabatan, dan RSPAD Gatot Soebroto pada bulan Agustus hingga November 2015. Pasien dengan diagnosis demam dengue atau demam berdarah dengue yang memiliki data rekam medis lengkap sejak demam hari ke-2 diikutsertakan dalam penelitian. Analisis data menggunakan receiver operating characteristic (ROC) curve berdasarkan data laboratorium pada demam hari ke-2 untuk mendapatkan nilai diskriminasi prognostik dan titik potong. Dari 63 pasien, 51 (80,9%) orang mengalami kebocoran plasma. Analisis profil leukosit menunjukkan pasien dengan kebocoran plasma memiliki jumlah leukosit lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak. Jumlah leukosit terendah dicapai pada demam hari ke-5. Analisis profil limfosit menunjukkan peningkatan yang mencapai puncaknya pada demam hari ke-7, sedangkan monosit mengalami sedikit peningkatan pada demam hari ke-3 dan menurun dengan stabil pada hari berikutnya. Didapatkan area under the curve nilai absolut limfosit dan monosit masing-masing 0,65 (IK95% 0,512-0,789) dan 0,644 (IK95% 0,506-0,782) dengan titik potong ≤ 1323 dan ≤ 770 . Nilai titik potong tersebut menunjukkan performa baik untuk menapis kebocoran plasma pada demam hari ke-2.

Kata kunci: kebocoran plasma, dengue, leukosit, limfosit, monosit.

The Role of Lymphocyte and Monocyte Count as a Predictor for Plasma Leakage in the Early Phase of Dengue Infection

Abstract

Plasma leakage is a clinical entity that plays a role in dengue disease severity, making dengue as one of the infectious diseases with high morbidity. Thus, an early predictor for plasma leakage based on simple laboratory parameters is needed. Using cohort retrospective design, this research was conducted in Cipto Mangunkusumo General Hospital, Persahabatan General Hospital, and Gatot Soebroto General Hospital from August until November 2015. Dengue fever, or dengue hemorrhagic fever patients who had a complete medical record since day-2 of fever were included in this study. Laboratory parameters on day-2 of fever were analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curve to obtain prognostic discrimination values and cut-off values. Out of 63, 51 (80,9%) patients had plasma leakage. Patients with plasma leakage had a lower number of leukocytes compared to those without. Lowest numbers of leukocytes were seen on day-5 of fever. Lymphocytes were seen to increase on day-7 of fever, while monocytes were seen to slightly increase on day-3 and decrease slowly in the next days. Area under the curve (AUC) of absolute lymphocyte count and absolute monocyte count were 0,65 (CI95% 0,512-0,789) and 0,644 (CI95% 0,506-0,782) with a cut-off value of ≤ 1323 and ≤ 770 , respectively. The cut-off values obtained showed a rather remarkable performance to rule out plasma leakage on day-2 of fever.

Keywords: plasma leakage, dengue, leukocyte, lymphocyte, monocyte.

Pendahuluan

Infeksi dengue adalah penyakit infeksi dengan morbiditas dan beban penyakit yang tinggi. World Health Organization (WHO) melaporkan 70% kejadian infeksi dengue di dunia, terjadi di Asia dan setengah dari populasi dunia memiliki risiko mengalami infeksi dengue.¹ Di Indonesia angka kesakitan infeksi dengue mencapai 26,12 per 10.000 penduduk dengan angka kematian 493 jiwa pada tahun 2017.²

Infeksi dengue merupakan penyakit yang kompleks dengan spektrum gejala bervariasi, dari gejala ringan hingga gejala berat. Pada infeksi dengue ringan yang dikenal dengan demam dengue (DD), manifestasi klinis sering menyerupai infeksi virus pada umumnya seperti demam, mialgia, artralgia, nyeri kepala, mual, muntah dan perdarahan ringan (petekie).³ Pada demam berdarah dengue (DBD), dapat terjadi manifestasi lebih berat karena peningkatan permeabilitas endotel yang mengakibatkan kebocoran plasma.^{3,4}

Kebocoran plasma adalah entitas klinis yang membedakan DD dengan DBD dan merupakan peran utama dalam patogenesis DBD. Kebocoran plasma biasanya terjadi pada fase kritis yang ditandai dengan meningkatnya hematokrit (24-48 jam setelah suhu turun), hipoalbuminemia, asites, efusi pleura, dan efusi perikard. Bila tidak ditangani dengan baik kebocoran plasma mengakibatkan hemokonsentrasi, gangguan perfusi, syok hipovolemik, dan kematian. Oleh karena itu, diperlukan prediktor yang dapat memprediksi kebocoran plasma untuk membantu klinisi mengambil keputusan klinis yang tepat.

Patogenesis kebocoran plasma masih menjadi perdebatan hingga saat ini, namun banyak penelitian menunjukkan bahwa terdapat tiga sistem yang sangat berperan pada kebocoran plasma yaitu sistem imun, hati, dan endotel pembuluh darah.⁵⁻⁸ Pentingnya peran sistem imun dalam patogenesis infeksi dengue menyebabkan banyak penelitian dilakukan untuk melihat hubungan respons imun dengan keparahan infeksi dengue.⁹⁻¹⁴

Respons imun yang masif pada DBD melibatkan berbagai komponen humoral, bawaan, dan adaptif; sel yang banyak terlibat adalah leukosit.^{9,11,15} Berbagai penelitian berhasil memperlihatkan penurunan jumlah leukosit pada fase awal infeksi dengue.^{9,16-19} Leukopenia pada fase awal disebabkan apoptosis sel imun serta supresi sel progenitor mieloid di sumsum tulang.^{16,18,20} Monosit dan limfosit meningkat pada fase demam akut. Aktivasi sel mononuklear memicu produksi sitokin secara masif dan terbentuknya ikatan antibodi antiplatelet yang menginisiasi tahap

patogenesis infeksi dengue selanjutnya.^{9,16} Aktivitas leukosit (monosit dan limfosit) direpresentasikan melalui pemeriksaan hematologi sederhana yang rutin dilakukan. Diharapkan parameter tersebut dapat digunakan sebagai prediktor kebocoran plasma dan membantu menentukan derajat keparahan infeksi dengue. Prediktor tersebut juga diharapkan dapat memprediksi kebocoran plasma ketika infeksi masih pada tahap awal yaitu pada demam hari ke-2 agar tata laksana yang tepat dan efisien dapat diberikan sebelum terjadi kebocoran.

Metode

Desain penelitian ini adalah kohort retrospektif yang menggunakan data rekam medis pasien rawat inap di RSUPN Cipto Mangunkusumo, RSP Persahabatan, dan RSPAD Gatot Soebroto pada bulan Agustus hingga November 2015. Berdasarkan perhitungan besar sampel didapatkan jumlah sampel minimal adalah 60. Sampel dipilih secara consecutive sampling dengan memenuhi kriteria inklusi yaitu berusia >15 tahun; menderita infeksi dengue menurut kriteria diagnosis WHO tahun 1997 dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan NS-1 atau serologi antidengue; data klinis setiap hari selama perawatan lengkap, data darah perifer lengkap, hitung jenis mulai demam hari ke-2 disertai USG abdomen, dan atau albumin yang diperiksa pada fase kritis. Diagnosis DBD berdasarkan WHO tahun 1997 meliputi empat gejala dan tanda berikut: demam atau riwayat demam selama 2-7 hari, terdapat perdarahan, trombosit <100.000 /mm³, dan terdapat bukti kebocoran plasma. Definisi kebocoran plasma adalah bila didapatkan peningkatan hematokrit $\geq 20\%$ atau penurunan hematokrit $\geq 20\%$ setelah menerima terapi cairan dibandingkan nilai hematokrit dasar dan atau terdapat efusi pleura dan atau asites dan atau hipoalbuminemia.

Data dianalisis secara deskriptif untuk mendapatkan karakteristik subjek penelitian dilanjutkan *receiver operating characteristic* (ROC) *curve* dengan interval kepercayaan (IK) 95%. Nilai diskriminasi prognostik ditentukan melalui *area under the curve* (AUC) untuk memprediksi kebocoran plasma berdasarkan data monosit dan limfosit pada demam hari ke-2. Dari analisis AUC didapatkan nilai titik potong (*cut off value*) untuk variabel dengan kemampuan prediksi optimal.

Kajian etik pada penelitian ini sesuai dengan nomor surat: 625/UN2.F1/RTIK/2015 yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Data rekam medis yang digunakan pada penelitian ini dijaga kerahasiaannya.

Hasil

Penelitian ini melibatkan 63 subjek penelitian (Tabel 1). Sebanyak 51 (80,9%) subjek mengalami DBD atau mengalami kebocoran plasma dan 12 (19,1%) subjek mengalami DD (tanpa kebocoran plasma). Rentang usia subjek 15-49 tahun dengan

median usia 21 tahun. Pada hari ke-2 demam, gejala klinis paling banyak adalah nyeri kepala pada 57 subjek (90,3%) diikuti dengan gejala gastrointestinal dan nyeri otot/sendi masing-masing pada 55 subjek (87,3%). Sebanyak 50% subjek mengalami infeksi sekunder.

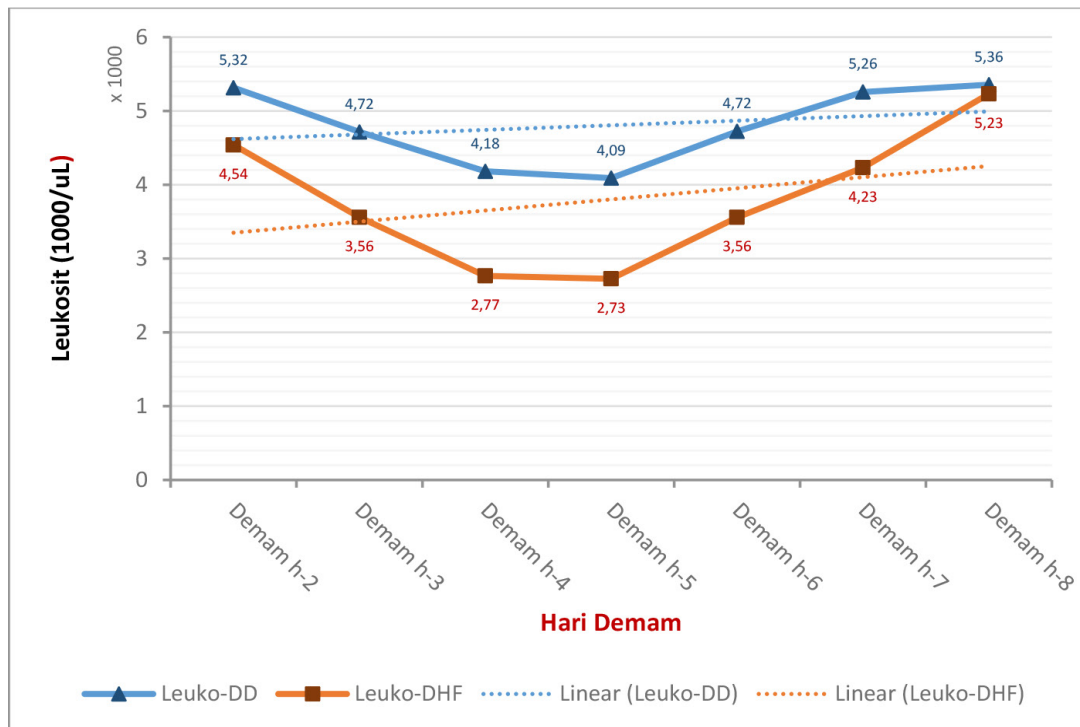
Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	n
Umur (tahun), median (rentang)	21 (15-49)
Jenis kelamin, n (%)	
Laki	28 (44,4)
Perempuan	35 (55,6)
Klasifikasi dengue	
Demam dengue	12 (19,1)
Demam berdarah dengue	51 (80,3)
Lama rawat di rumah sakit, n (%)	
4 hari	2 (3,2)
5 hari	5 (7,9)
6 hari	21 (33,3)
7 hari	29 (46)
8 hari	5 (7,9)
9 hari	1 (1,6)
Gejala klinis, n (%)*	
Mual/muntah/nyeri perut	55 (87,3)
Nyeri kepala	57 (90,5)
Nyeri otot/sendi	55 (87,3)
Nyeri retroorbita	39 (61,9)
Gangguan pernapasan	20 (31,7)
Perubahan pola defekasi	5 (7,9)
Uji torniket, n (%)	
Hasil positif	25 (39,7)
Hasil negatif	27 (42,9)
Tidak ada data	11 (17,5)
Gejala perdarahan, n (%)*	
Perdarahan kulit	20 (31,7)
Perdarahan mukosa	5 (7,9)
Pajanan infeksi dengue, n (%)	
Infeksi primer	23 (36,5)
Infeksi sekunder	32 (50,8)
Tidak ada data	8 (12,7)

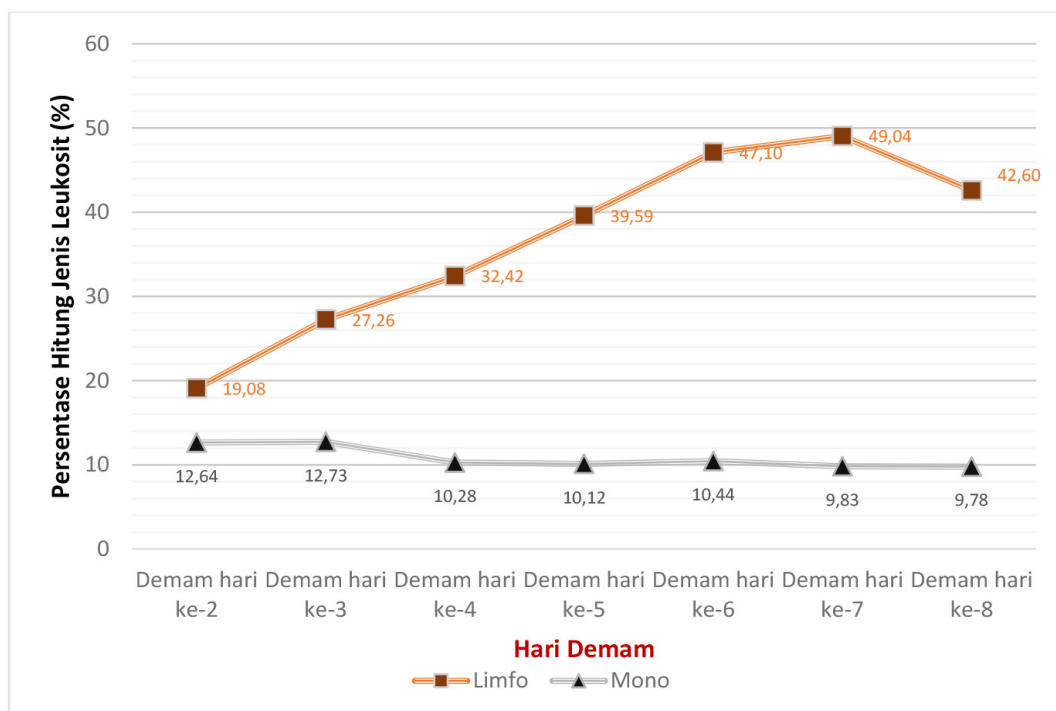
*Dapat lebih dari 1 gejala

Analisis profil leukosit menunjukkan nilai terendah dicapai pada demam hari ke-5. Pasien dengan kebocoran plasma pada hari yang sama memiliki nilai leukosit lebih rendah dibandingkan

pasien tanpa kebocoran plasma (Gambar 1). Limfosit meningkat dan mencapai puncaknya pada demam hari ke-7 sedangkan monosit hanya sedikit meningkat pada demam hari ke-3 dan menurun dengan stabil pada hari berikutnya (Gambar 2).



Gambar 1. Rerata Leukosit DBD dan DD Selama Perawatan



Gambar 2. Rerata Persentase Limfosit dan Monosit Selama Perawatan

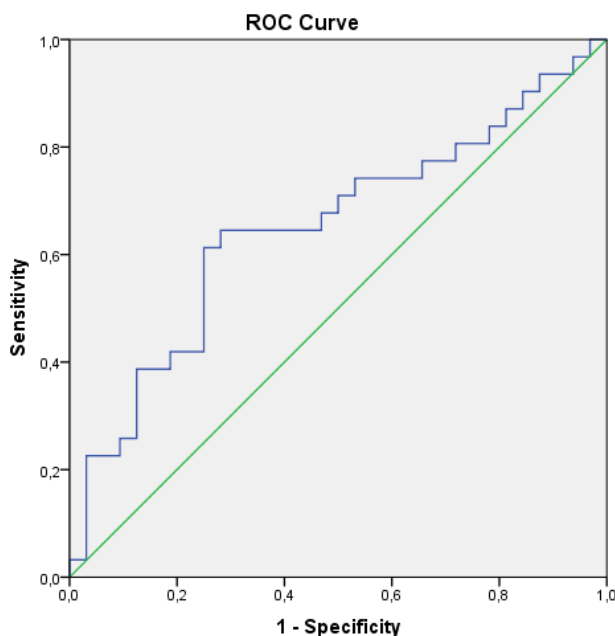
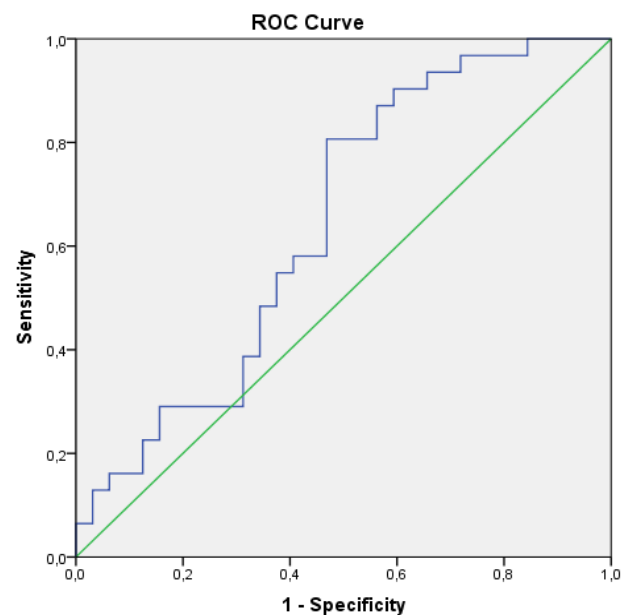
Analisis ROC dilakukan untuk mengetahui kemampuan limfosit dan monosit dalam memprediksi kebocoran plasma pada demam hari ke-2 (Gambar 3 dan Gambar 4). Diperoleh nilai AUC >0,5 pada persentase limfosit dan monosit, nilai absolut limfosit,

serta nilai absolut monosit. Tabel 2 menunjukkan nilai absolut limfosit dan monosit mampu memprediksi kebocoran plasma pada demam hari ke-2. AUC untuk nilai absolut limfosit dan monosit masing-masing 0,65 (IK95% 0,512–0,789) dan 0,644 (IK95% 0,506–0,782).

Tabel 2. Aktivitas Leukosit Berdasarkan AUC

Aktivitas Leukosit	AUC	IK 95%
Persentase limfosit	0,569	0,425-0,712
Persentase monosit	0,59	0,449-0,732
Nilai absolut limfosit	0,65	0,512-0,789
Nilai absolut monosit	0,644	0,506-0,782

Berdasarkan hasil analisis ROC diperoleh titik potong optimal nilai absolut limfosit sebesar 655 dan titik potong optimal nilai absolut monosit 517 sebagai titik potong dengan sensitivitas dan spesifisitas terbaik. Agar dapat digunakan sebagai penapisan terhadap kebocoran plasma, titik potong digeser untuk mendapatkan sensitivitas dan nilai duga negatif terbaik. Didapatkan titik potong baru untuk nilai absolut limfosit adalah 1323 dengan sensitivitas 90% (IK95% 74%–98%), spesifisitas 16% (IK95% 15%–0,33%), nilai duga negatif 63% (IK95% 25%–91%) dan nilai duga positif 51% (IK95% 37%–65%). Titik potong baru untuk nilai absolut monosit adalah 770 dengan sensitivitas 94% (IK95% 79%–99%), spesifisitas 34% (IK95% 19%–53%), nilai duga negatif 85% (IK95% 55%–98%) dan nilai duga positif 58% (IK95% 43%–72%). Nilai yang lebih kecil dari atau sama dengan titik potong dapat digunakan untuk menapis kebocoran plasma pada fase kritis.

**Gambar 3. Kurva ROC Nilai Absolut Limfosit Demam Hari Ke-2****Gambar 4. Kurva ROC Nilai Absolut Monosit Demam Hari Ke-2**

Diskusi

Dari total 63 subjek, didapatkan 51 (80,9%) subjek mengalami DBD (dengan kebocoran plasma) sedangkan 12 (19,1%) subjek tidak mengalami kebocoran plasma. Perbedaan proporsi antara subjek yang mengalami DD dan DBD cukup besar. Pada studi epidemiologi Utama et al²¹ didapatkan hasil yang berbeda yaitu dari 468 kasus infeksi dengue yang diteliti, 187 (40%) termasuk kategori DD sedangkan 281 (60%) masuk kategori DBD. Perbedaan proporsi tersebut karena penelitian ini dilakukan di rumah sakit tersier dengan lokasi yang mencakup satu kota, sedangkan studi Utama et al²¹ dilakukan di rumah sakit tersier di berbagai kota dan berbagai pulau di Indonesia. Pada kasus infeksi khususnya infeksi dengue, perbedaan lokasi menjadi bermakna karena perbedaan daerah urban dan rural dapat memengaruhi seroprevalensi infeksi dengue.²² DBD berhubungan dengan faktor sosiodemografi dan kepadatan penduduk,²³ oleh karena itu, proporsi DD dan DBD yang berbeda pada penelitian ini dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor khususnya faktor lingkungan dan sosiodemografi.

Tingginya angka DBD pada penelitian ini mencerminkan tingginya angka kejadian kebocoran plasma. Selain karena faktor yang disebutkan sebelumnya, angka yang tinggi dapat disebabkan oleh definisi operasional kebocoran plasma yang mengacu pada WHO 1997 yaitu efusi pleura, efusi

perikard, atau asites; menggunakan hematokrit dengan menelaah penurunan dan peningkatan hematokrit $\geq 20\%$ selama perawatan; atau penurunan nilai protein yang dalam penelitian ini digunakan kadar albumin pada fase kritis. Kriteria diagnosis tersebut semuanya diterapkan pada penelitian ini sehingga lebih inklusif terhadap kebocoran plasma.

Pada penelitian ini gejala klinis yang menyertai demam adalah mual, muntah, nyeri perut, nyeri kepala, nyeri otot, nyeri sendi, dan nyeri retroorbita. Nyeri kepala merupakan gejala paling banyak diikuti nyeri otot/sendi dan gejala gastrointestinal. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Sirivichayakul et al,²⁴ Biswas et al,²⁵ dan Gregory et al,²⁶ yang menyatakan bahwa fase demam diikuti oleh gejala konstitusional non-spesifik meliputi nyeri kepala, malaise, mual, muntah, mialgia, nyeri sendi, dan rasa tidak nyaman di belakang mata. Berdasarkan penelitian Lum et al²⁷ pasien infeksi dengue yang dirawat memiliki gejala gastrointestinal lebih bermakna dibandingkan pasien rawat jalan. Hasil tersebut serupa dengan hasil penelitian ini yaitu gejala gastrointestinal seperti mual, muntah, dan nyeri perut terjadi pada 55 (87,3%) subjek yang dirawat inap sehingga menjadi gejala terbanyak kedua setelah nyeri kepala.

Profil hematologi sederhana yaitu leukosit dianalisis secara deskriptif. Leukosit dipilih sebagai parameter hematologi yang dianalisis karena keterlibatannya yang bermakna dalam patogenesis infeksi dengue.^{9,10,12} Leukopenia (rerata jumlah leukosit $<6000/\mu\text{L}$) terjadi pada DD dan DBD pada kedua kelompok selama perawatan. Hasil tersebut serupa dengan penelitian Chaloemwong et al¹⁸ yang melaporkan bahwa pada infeksi dengue jumlah leukosit lebih rendah selama 10 hari perawatan ($p < 0,001$) dibandingkan pasien demam akut lainnya. Hasil serupa dikemukakan oleh Ho et al²⁸ bahwa leukopenia, khususnya di bawah titik potong 4000 sel/mm³, dapat digunakan sebagai prediktor infeksi dengue dibandingkan infeksi lain pada pasien demam akut (sensitivitas 83,5%, spesifisitas 53,5%). Leukopenia pada infeksi dengue diduga berkaitan dengan destruksi dan apoptosis sel oleh virus serta supresi sel mieloid progenitor di sumsum tulang terutama pada fase awal infeksi.^{16,18,20} Apoptosis dan kerusakan sel endotel juga menyebabkan kebocoran plasma dan infiltrasi leukosit sehingga berkontribusi terhadap leukopenia pada fase kritis.²⁹ Mekanisme tersebut dianggap sebagai patofisiologi yang mendasari rerata leukosit yang lebih rendah pada demam hari ke-3 hingga hari ke-5.

Analisis leukosit menunjukkan jumlah leukosit pada DBD lebih rendah dibandingkan DD pada hari

yang sama. Serupa dengan hasil penelitian ini, Azin et al¹⁹ menunjukkan leukopenia lebih sering pada pasien DBD atau sindrom syok dengue dibandingkan pasien DD, terutama pada usia >15 tahun. Pengembangan model prediksi kebocoran plasma oleh Potts et al³⁰ menggunakan jumlah leukosit <8500 sel/mm³ sebagai salah satu variabel untuk memprediksi keparahan infeksi dengue dan jumlah leukosit <13800 sel/mm³ untuk memprediksi kebocoran plasma. Hasil yang didapat mengimplikasikan bahwa leukosit memiliki peran dalam memprediksi keparahan dengue meskipun dibutuhkan analisis lebih lanjut.

Analisis hitung jenis monosit dan limfosit menunjukkan bahwa sel tersebut terlibat dalam patogenesis infeksi dengue pada tahap awal; berbeda dengan jenis leukosit lainnya yang lebih banyak berperan pada fase kritis dan konvalesen.³¹ Profil hitung jenis monosit dan limfosit selama perawatan menunjukkan pola berbeda. Limfosit meningkat seiring berlangsungnya demam dan mencapai puncaknya pada demam hari ke-7 sedangkan monositosis selalu terjadi pada masa perawatan dengan jumlah monosit lebih meningkat pada demam hari ke-2 dan mulai menurun konstan pada demam hari ke-3. Hasil penelitian ini serupa dengan laporan Chaloemwong et al¹⁸ yang menunjukkan bahwa jumlah monosit yang lebih tinggi umumnya pada fase akut dan kritis (demam hari ke-1 sampai ke-4) sedangkan jumlah limfosit paling tinggi pada fase konvalesen (demam hari ke-5 hingga ke-9). Meningkatnya monosit pada fase demam akut terjadi akibat keterlibatan monosit dan makrofag dalam respons imun untuk melakukan fagositosis mikroorganisme dan mempresentasikan antigen pada sel T pembantu. Meningkatnya limfosit pada fase konvalesen sesuai dengan teori patogenesis yang melibatkan limfosit, khususnya sel T sitotoksik pada fase konvalesen.⁹

Tsai et al³² yang melakukan penelitian mengenai monositosis pada infeksi dengue menunjukkan hasil berbeda yaitu profil monosit terus meningkat seiring bertambahnya hari sedangkan pada penelitian ini tren profil monosit menurun. Hal tersebut mungkin karena perbedaan angka kejadian infeksi primer dan sekunder pada kedua penelitian. Pada penelitian Tsai et al³² didapatkan lebih dari dua pertiga (67,9%) subjek mengalami infeksi sekunder dengan profil hitung jenis monosit yang terus meningkat (diduga karena respons imun lebih hebat), sedangkan sisanya mengalami infeksi primer dengan profil hitung jenis yang konstan. Pada penelitian ini, hanya setengah (50%) subjek yang mengalami infeksi sekunder sehingga profil monosit tidak meningkat bahkan konstan menurun, serupa dengan tren pada infeksi primer.

Menariknya, Tsai et al³² mengemukakan fenomena monositosis transien yang hanya ditemukan pada kelompok DBD dan ditandai peningkatan monosit secara mendadak, satu hari sebelum kebocoran plasma. Pada penelitian ini, fenomena peningkatan transien tersebut juga dapat diamati pada hari demam ke-2, ketika monosit sedikit meningkat kemudian menurun pada hari demam ke-3 ketika fase kritis dimulai. Hasil tersebut mengimplikasikan bahwa monositosis transien mungkin memiliki peran pada terjadinya kebocoran plasma dan berpotensi sebagai prediktor yang dapat dikembangkan untuk diteliti lebih lanjut.

Tujuan utama penelitian ini adalah mencari variabel prediktor yang dapat memprediksi kebocoran plasma pada infeksi dengue menggunakan pemeriksaan hematologi sederhana. Berdasarkan penelitian Nainggolan,³³ kebocoran plasma sudah terjadi pada demam hari ke-3 sehingga diperlukan variabel yang dapat memprediksi kebocoran plasma sebelum demam hari ke-3. Oleh karena itu, data yang digunakan adalah limfosit dan monosit pada hari ke-2 untuk dianalisis sebagai prediktor kebocoran plasma. Data pada demam hari ke-1 tidak dinilai karena tidak semua pasien berobat pada hari pertama demam sehingga tidak dapat digunakan sebagai prediktor awal jika diterapkan pada konteks klinis.

Berdasarkan analisis ROC, persentase dan nilai absolut limfosit serta monosit memiliki nilai AUC >0,5 yang berarti memiliki kemampuan diferensiasi dalam memprediksi kebocoran plasma pada infeksi dengue. Dari empat variabel, nilai absolut memiliki kemampuan prediksi lebih baik dengan AUC = 0,65 untuk nilai absolut limfosit dan AUC 0,644 untuk nilai absolut monosit.

Terdapat hubungan limfosit dengan kebocoran plasma. Irianti et al³⁴ menyatakan bahwa limfosit plasma biru pasien DD pada saat datang dapat menjadi prediktor tingkat keparahan. Hal itu diduga disebabkan respons imunologis pada DBD lebih masif, sehingga banyak melibatkan aktivasi limfosit. Clarice et al³⁵ melaporkan nilai limfosit atipik yang lebih tinggi memiliki korelasi kuat dengan manifestasi klinis DBD yang lebih parah seperti kegagalan pernapasan ($p=0,01$), renjatan ($p=0,001$), dan perdarahan ($p=0,04$). Joshi et al³⁶ mengemukakan korelasi limfosit atipik dengan keparahan infeksi dengue dan potensinya sebagai prediktor infeksi dengue yang parah.

Monosit berperan besar dalam respons imun terkait dengue. Sivathanu et al³⁷ mengemukakan korelasi kuat monositosis dengan trombositopenia yang menunjukkan potensi monositosis sebagai prediktor

untuk keparahan dengue. Selain itu, jumlah monosit juga merupakan prediktor dalam algoritma keparahan dengue yang dikemukakan oleh Potts et al.³⁰ Dari hasil analisis AUC, didapatkan nilai titik potong yang sesuai untuk kedua variabel tersebut. Didapatkan bahwa nilai absolut limfosit ≤ 1323 pada demam hari ke-2 dapat memprediksi kebocoran plasma dengan sensitivitas 90% (IK95% 74%-98%), spesifisitas 16% (IK95% 15% - 0,33%), nilai duga negatif 63% (IK95% 25%-91%) dan nilai duga positif 51% (IK95% 37%-65%). Penentuan nilai titik potong limfosit absolut pada penelitian ini serupa dengan penelitian Eu-Ahsunthornwattana et al,³⁸ yang melaporkan persentase rendah dari limfosit tipikal dapat memprediksi penyakit dengue yang parah (DBD grade II atau lebih). Limfosit tipikal <40% mengeksklusi pasien dengan gejala penyakit ringan dengan sensitivitas 89%, spesifisitas 24%, nilai duga positif 45% dan nilai duga negatif 77%.³⁸

Nilai absolut monosit ≤ 770 pada demam hari ke-2 dapat memprediksi kebocoran plasma dengan sensitivitas 94% (IK95% 79%-99%), spesifisitas 34% (IK95% 19%-53%), nilai duga negatif 85% (IK95% 55%-98%) dan nilai duga positif 58% (IK95% 43%-72%). Hingga saat ini belum ada penelitian yang melakukan analisis kemampuan nilai absolut monosit sebagai prediktor kebocoran plasma sehingga hasil ini belum dapat dibandingkan. Sensitivitas dan nilai duga negatif yang tinggi pada kedua variabel prediktor menunjukkan keduanya memiliki performa yang baik untuk menapis kebocoran plasma pada fase demam akut terutama pada demam hari ke-2.

Kesimpulan

Nilai absolut limfosit dan monosit pada demam hari ke-2 memiliki kemampuan untuk memprediksi kebocoran plasma pada fase kritis. Pada analisis lebih lanjut didapatkan bahwa nilai absolut limfosit ≤ 1323 dan nilai absolut monosit ≤ 770 masing-masing memiliki sensitivitas dan nilai duga negatif yang tinggi sehingga dapat digunakan sebagai prediktor untuk menapis kebocoran plasma.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Utami Susilowati, SKM, M.Epid. atas saran dan masukan yang berarti sehingga peneliti dapat melakukan pengolahan data dengan baik.

Daftar Pustaka

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496:504–7.

2. Kementerian Kesehatan RI. InfoDatin situasi demam berdarah dengue. *Journal of Vector Ecology*. 2018;31:71–8. Diunduh dari <https://www.kemkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/infodatin/InfoDatin-Situasi-Demam-Berdarah-Dengue.pdf>
3. Murray NEA, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clin Epidemiol*. 2013;5:299–309.
4. Kalayanaroj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis*. 1997;176:313–21.
5. Srikiatkachorn A. Plasma leakage in dengue haemorrhagic fever. *Thromb Haemost*. 2009; 102:1042–9.
6. Noisakran S, Guey CP. Alternate hypothesis on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever (DHF)/dengue shock syndrome (DSS) in dengue virus infection. *Experimental Biology and Medicine*. 2008;233:401–8.
7. Lin CF, Wan SW, Cheng HJ, Lei HY, Lin YS. Autoimmune pathogenesis in dengue virus infection. *Viral Immunology*. 2006;19:127–32.
8. Abdul-Wahid SFS, Sanusi S, Zawawi MM, Ali RA. A comparison of the pattern of liver involvement in dengue hemorrhagic fever with classic dengue fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2000;31:259–63.
9. Lei HY, Huang KJ, Lin YS, Yeh TM, Liu HS, Liu CC. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Am J Infect Dis*. 2008;4:1–9.
10. Green S, Rothman A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19:429–36.
11. Nielsen DG. The relationship of interacting immunological components in dengue pathogenesis. *Virol J*. 2009;6:211.
12. Kurane I. Dengue hemorrhagic fever with special emphasis on immunopathogenesis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2007;30:329–40.
13. Soo KM, Khalid B, Ching SM, Tham CL, Basir R, Chee HY. Meta-analysis of biomarkers for severe dengue infections. *PeerJ*. 2017;5:e3589.
14. John DV, Lin YS, Perng GC. Biomarkers of severe dengue disease - a review. *J Biomed Sci*. 2015;22:1–7. Diunduh dari <http://dx.doi.org/10.1186/s12929-015-0191-6>
15. Navarro-Sánchez E, Després P, Cedillo-Barrón L. Innate immune responses to dengue virus. *Archives of Medical Research*. 2005;36:425–35.
16. Jameel T, Mehmood K, Muftaba G, Choudhry N, Afzal N, Paul RF. Changing haematological parameters in dengue viral infections. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2012;24:3–6.
17. Ralapanawa U, Alawattegama ATM, Gunrathne M, Tennakoon S, Kularatne SAM, Jayalath T. Value of peripheral blood count for dengue severity prediction. *BMC Res Notes*. 2018;11:4–9. Diunduh dari <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3505-4>
18. Chaloeuwong J, Tantiworawit A, Rattanathammethee T, Hantrakool S, Chai-Adisaksopha C, Rattarittamrong E, et al. Useful clinical features and hematological parameters for the diagnosis of dengue infection in patients with acute febrile illness. *BMC Hematol*. 2018;18:1–10.
19. Azin FRFG, Gonçalves RP, Pitombeira MH da S, Lima DM, Branco IC. Dengue: profile of hematological and biochemical dynamics. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34:36–41.
20. Lin SF, Liu HW, Chang CS, Yen JH, Chen TP. Hematological aspects of dengue fever. *Kaohsiung J Med Sci*. 1989;5:12–6.
21. Made Susila Utama I, Lukman N, Sukmawati DD, Alisjahbana B, Alam A, Murniati D, et al. Dengue viral infection in Indonesia: epidemiology, diagnostic challenges, and mutations from an observational cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13:1–19.
22. Chew CH, Woon YL, Amin F, Adnan TH, Abdul Wahab AH, Ahmad ZE, et al. Rural-urban comparisons of dengue seroprevalence in Malaysia. *BMC Public Health*. 2016;16:1–9. Diunduh dari <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-016-3496-9>
23. Nuryunarsih D. Sociodemographic factors to dengue hemorrhagic fever case in Indonesia. *Kesmas Natl Public Heal J*. 2015;10:10.
24. Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, Jiwariyavej V, Chokejindachai W, Pengsaa K, et al. Dengue infection in children in Ratchaburi, Thailand: a cohort study II. Clinical manifestations. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1520.
25. Biswas HH, Ortega O, Gordon A, Standish K, Balmaseda A, Kuan G, et al. Early clinical features of dengue virus infection in Nicaraguan children: a longitudinal analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1562.
26. Gregory CJ, Santiago LM, Argüello DF, Hunsperger E, Tomashek KM. Clinical and laboratory features that differentiate dengue from other febrile illnesses in an endemic area - Puerto Rico, 2007–2008. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82:922–9.
27. Lum LCS, Suaya JA, Tan LH, Sah BK, Shepard DS. Quality of life of dengue patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:862–7.
28. Ho TS, Wang SM, Lin YS, Liu CC. Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection. *J Biomed Sci*. 2013;20:75.
29. Santoso WD. Patofisiologi leukopenia dan model prediksi peningkatan trombosit menggunakan Annexin-V, sN-Cadherin, peningkatan leukosit dan awitan demam pada infeksi dengue [disertasi]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2014.
30. Potts JA, Gibbons R V, Rothman AL, Srikiatkachorn A, Thomas SJ, Supradish P, et al. Prediction of dengue disease severity among pediatric Thai patients using early clinical laboratory indicators. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4:e769.
31. Wells RA, Scott RM, Pavanand K, Sathitsathien V, Cheamudon U, Macdermott RP. Kinetics of peripheral blood leukocyte alterations in Thai children with dengue hemorrhagic fever. *Infect Immun*. 1980;28:428–33.
32. Tsai JJ, Chang JS, Chang K, Chen PC, Liu LT, Ho TC, et al. Transient monocytosis subjugates low platelet count in adult dengue patients. *Biomed Hub*. 2017;2:1–16.
33. Nainggolan L. Pengembangan sistem skor sebagai prediktor kebocoran plasma pada demam berdarah dengue: Peran STNFR-1, VEGF, sVECADHERIN dalam patofisiologi kebocoran plasma [disertasi]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2012.

34. Irianti DM, Reniarti L, MS A. Hubungan jumlah limfosit plasma biru dengan spektrum klinis dan perannya dalam memprediksi perubahan spektrum klinis infeksi dengue pada anak. *Sari Pdiatr*. 2016;10:325–30.
35. Clarice CSH, Abey Suriya V, de Mel S, Thilakawardana BU, de Mel P, de Mel C, et al. Atypical lymphocyte count correlates with the severity of dengue infection. *PLoS One*. 2019;14:1–11.
36. Joshi AA, B. R. G, Kulkarni S. Correlation of thrombocytopenia with degree of atypical lymphocytosis as a prognostic indicator in dengue. *Int J Res Med Sci*. 2017;5:4041.
37. Sivathanu S, Manickam K, Sampath S, Nagaraj P, Kumar SKS, Pachaimuthu RA. To study the clinical profile of dengue fever and to evolve a prognostic marker based on hematological parameters for severe dengue. *Int J Contemp Pdiatr*. 2017;4:538–42.
38. Eu-Ahsunthornwattana N, Eu-ahsunthornwattana J, Thisyakorn U. Peripheral blood count for dengue severity prediction: a prospective study in Thai children. *Pediatrics*. 2008;121 (suppl 2):S127-28.