

## Laporan Kasus Berbasis Bukti

## Limfosit Atipikal Sebagai Uji Diagnostik Demam Dengue pada Pasien Dewasa

Azzahra Fadhilah,<sup>1</sup> Sharifah Shakinah,<sup>2</sup> Erni J. Nelwan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Umum Pusat Nasional dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

\*Penulis korespondensi: e.nelwan@gmail.com

Diterima 24 Januari 2024; Disetujui 12 November 2024

<https://doi.org/10.23886/ejki.12.743.318>

### Abstrak

*Demam dengue adalah infeksi virus akut dengan manifestasi klinis yang luas, dari asimptomatis hingga mengancam jiwa yakni sindrom syok dengue. Ketepatan diagnosis demam dengue berdasarkan pemeriksaan klinis dan laboratorium. Laporan kasus berbasis bukti ini membahas sensitivitas dan spesifitas deteksi limfosit atipikal untuk mendiagnosis demam dengue. Pencarian artikel dilakukan terhadap terbit pada tahun 2015 sampai 2023 di basis data Scopus, PubMed, dan Wiley Online Library serta diseleksi berdasarkan PICO, kriteria inklusi dan eksklusi. Telaah kritis artikel dinilai dengan CEBM Oxford Diagnostic Worksheet. Dua penelitian case-control ditelaah pada laporan kasus berbasis bukti ini. Kedua studi menunjukkan bahwa deteksi limfosit atipikal dalam darah memiliki sensitivitas (>75%) dan spesifitas (>80%) yang dianggap tinggi sebagai uji diagnostik. Limfosit atipikal dapat digunakan sebagai modalitas diagnostik demam dengue di layanan yang memiliki keterbatasan pemeriksaan berbasis antigen.*

**Kata kunci:** demam dengue, limfosit atipikal, diagnosis, dewasa.

## Atypical Lymphocyte as A Diagnostic Test for Dengue Fever in Adult Patients

### Abstract

*Dengue fever is an acute viral infection with many clinical entities, from asymptomatic to life-threatening conditions such as dengue shock syndrome. The accurate diagnosis of dengue fever depends on clinical and laboratory examinations. This evidence-based case report discusses the sensitivity and specificity of atypical lymphocyte detection for diagnosing dengue fever. Literature searches were conducted on publications from 2015 to 2023 on Scopus, PubMed, and Wiley Online Library databases and selected based on PICO and inclusion and exclusion criteria. Critical reviews for the articles were evaluated using the CEBM Oxford Diagnostic Worksheet. Two case-control studies were appraised for this evidence-based case report. Both studies showed that the sensitivity (>75%) and specificity (>80%) for the detection of atypical lymphocytes in peripheral blood were considered high as a diagnostic test. Atypical lymphocytes can be a diagnostic modality for dengue fever in services with limited antigen-based testing.*

**Keywords:** dengue fever, atypical lymphocytes, diagnosis, adult.

## Pendahuluan

Demam dengue adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue dan ditularkan melalui vektor nyamuk *Aedes aegypti*; pertama kali ditemukan pada abad ke-19 di Kepulauan Karibia. Penyakit tersebut menyebar ke berbagai negara dan hingga sekarang menjadi penyakit endemis di negara tropis dan subtropis. Setiap tahunnya, diperkirakan kasus baru demam dengue mencapai 100 hingga 400 juta.

Indonesia merupakan salah satu negara dengan kejadian demam dengue terbanyak bersama negara tropis lainnya.<sup>1</sup> Dalam 50 tahun terakhir, kasus demam dengue terus meningkat, disertai bertambahnya angka kematian dengan *case fatality rate* 0,67% pada tahun 2019.<sup>2</sup> Manifestasi klinis demam dengue beragam, mulai dari tidak bergejala sama sekali (asimptomatik), demam akut, gejala flu ringan, hingga menjadi demam berdarah dengue dan sindrom syok dengue. Deteksi dini, terutama selama fase kritis, dan resusitasi cairan yang adekuat merupakan faktor kunci dalam penatalaksanaan efektif yang menentukan prognosis pasien demam dengue.<sup>1</sup>

Diagnosis demam dengue ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis dan pemeriksaan penunjang. Manifestasi klinis meliputi gejala akut, seperti demam tinggi selama 2-7 hari disertai nyeri kepala, nyeri otot, mual, muntah, serta pembesaran kelenjar getah bening.<sup>3</sup> Pemeriksaan penunjang meliputi tes virologi dan serologi. Tes virologi mendeteksi antigen protein non-struktural 1 (NS1) dalam serum untuk mengidentifikasi keberadaan virus dengue.<sup>3</sup> Sementara itu, pemeriksaan serologi dengan mendeteksi imunoglobulin M (IgM) dan IgG untuk membedakan infeksi primer dan sekunder.<sup>4</sup>

Infeksi virus dengue dapat dibedakan dari infeksi virus lain melalui karakteristik hematologi. Penilaian karakteristik hematologi pada demam dengue dapat dilakukan dengan pemeriksaan darah rutin dengan kemungkinan ditemukan leukopenia, trombositopenia, dan kenaikan rerata hematokrit pada hari ke-3 sejak *onset* gejala.<sup>5</sup> Pada pasien demam dengue umumnya ditemukan limfosit atipikal atau reaktif, yaitu limfosit yang dihasilkan karena respons imun nonspesifik. Limfosit tersebut memiliki karakteristik khas yaitu ukurannya lebih besar dari limfosit normal dengan sitoplasma berwarna biru.<sup>6</sup> Meskipun pemeriksaan yang dilakukan relatif lebih mudah dan murah dibandingkan pemeriksaan serologi, belum banyak penelitian yang mempelajari akurasi, sensitivitas, dan spesifisitas deteksi limfosit atipikal atau reaktif sebagai parameter diagnostik demam dengue.

## Skenario Klinis

Pasien laki-laki berusia 22 tahun datang dengan keluhan demam tinggi mendadak sejak dua hari sebelumnya, disertai menggigil, lelah, dan pusing. Demam berlangsung terus-menerus dengan rasa pusing yang memberat disertai mual dan penurunan napsu makan. Terdapat bintik-bintik kemerahan di lengan sejak sehari sebelumnya. Meskipun tidak ada keluhan buang air kecil, pasien mengalami kesulitan buang air besar yang lebih jarang dari biasanya. Selama perawatan, pasien mengeluh nyeri perut kanan, disertai nyeri dada seperti tertusuk. Tidak terdapat keluhan lain seperti nyeri sendi, mimisan, batuk pilek, sesak, dan perdarahan di tempat lain. Pasien tidak memiliki riwayat perjalanan keluar kota sebelumnya. Pada pemeriksaan fisik, pasien tampak dalam kondisi umum yang baik, dengan kesadaran kompos mentis, tekanan darah 120/80 mmHg, nadi 80x/menit, pernapasan 24x/menit, dan suhu 36,6°C. Pada pemeriksaan status generalis ditemukan petekie di lengan atas. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan kadar Hb 17 mg/dL, hematokrit 50,1%, leukosit 3.040/ $\mu$ L, dan trombosit 17.000/ $\mu$ L. Ditemukan pola penurunan jumlah trombosit secara bertahap, yaitu dari 149.000/ $\mu$ L, turun menjadi 101.000/ $\mu$ L, dan akhirnya 40.000/ $\mu$ L. Pasien didiagnosis demam berdarah dengue berdasarkan temuan klinis. Dokter kemudian mempertimbangkan pemeriksaan penunjang tambahan yang sederhana dan dapat dilakukan di fasilitas terbatas untuk menegakkan diagnosis demam berdarah dengue. Berdasarkan kasus tersebut, penulis mengajukan pertanyaan mengenai potensi deteksi limfosit atipik atau limfosit plasma biru sebagai modalitas diagnostik demam berdarah dengue serta menilai spesifisitas dan sensitivitas modalitas tersebut dibandingkan pemeriksaan NS1 dan serologi IgM serta IgG.

## Rumusan Masalah

Populasi (P) studi adalah pasien dewasa dengan demam akut. Intervensi (I) adalah keberadaan limfosit reaktif atau atipik di apusan darah tepi; pembanding (C) adalah hasil pemeriksaan antigen NS1 serta serologi IgM dan IgG; luaran (O) adalah spesifisitas dan sensitivitas deteksi limfosit atipik untuk diagnosis demam berdarah dengue.

## Strategi Pencarian

Pencarian literatur dilakukan pada 3 Agustus 2023 pada basis data Pubmed, Scopus, Wiley Online Library. Kata kunci yang digunakan adalah

"adult", "blue plasma lymphocyte" atau "atypical lymphocyte" atau "reactive lymphocyte", serta "dengue fever" atau "dengue hemorrhagic fever"

atau "break-bone fever" dengan rincian di Tabel 1. Pencarian dibatasi dengan artikel yang terbit pada tahun 2019 hingga 2023.

**Tabel 1. Strategi Pencarian Literatur**

Basis Data	Strategi Pencarian	Temuan
Scopus	(( "blue plasma lymphocyte" ) OR ( "atypical lymphocyte" ) OR ( "reactive lymphocyte" )) AND (( "dengue fever" ) OR ( "breakbone fever" ) OR ( "dengue hemorrhagic fever" )) AND ( adult )	83
PubMed	((blue plasma lymphocyte) OR (atypical lymphocyte) OR (reactive lymphocyte) AND ((dengue fever) OR (breakbone fever) OR (dengue hemorrhagic fever)) Filters: in the last 5 years	70
Wiley Online Library	((atypical lymphocyte) OR (reactive lymphocyte) OR (blue plasma lymphocyte)) AND ((dengue fever) OR (break-bone fever)) AND (adult)	4

Kriteria inklusi mencakup studi mengenai keberadaan limfosit plasma biru atau limfosit atipikal/reaktif pada pasien dewasa dengan demam akut, berbahasa Indonesia atau Inggris, dengan jenis penelitian *systematic review of cross-sectional studies, cross-sectional, atau case-control*. Kriteria eksklusi meliputi penelitian yang melibatkan pasien di bawah 18 tahun, koinfeksi demam dengue dengan penyakit lain, penelitian yang dilakukan di hewan, serta penelitian dilakukan lebih dari 5 tahun yang lalu.

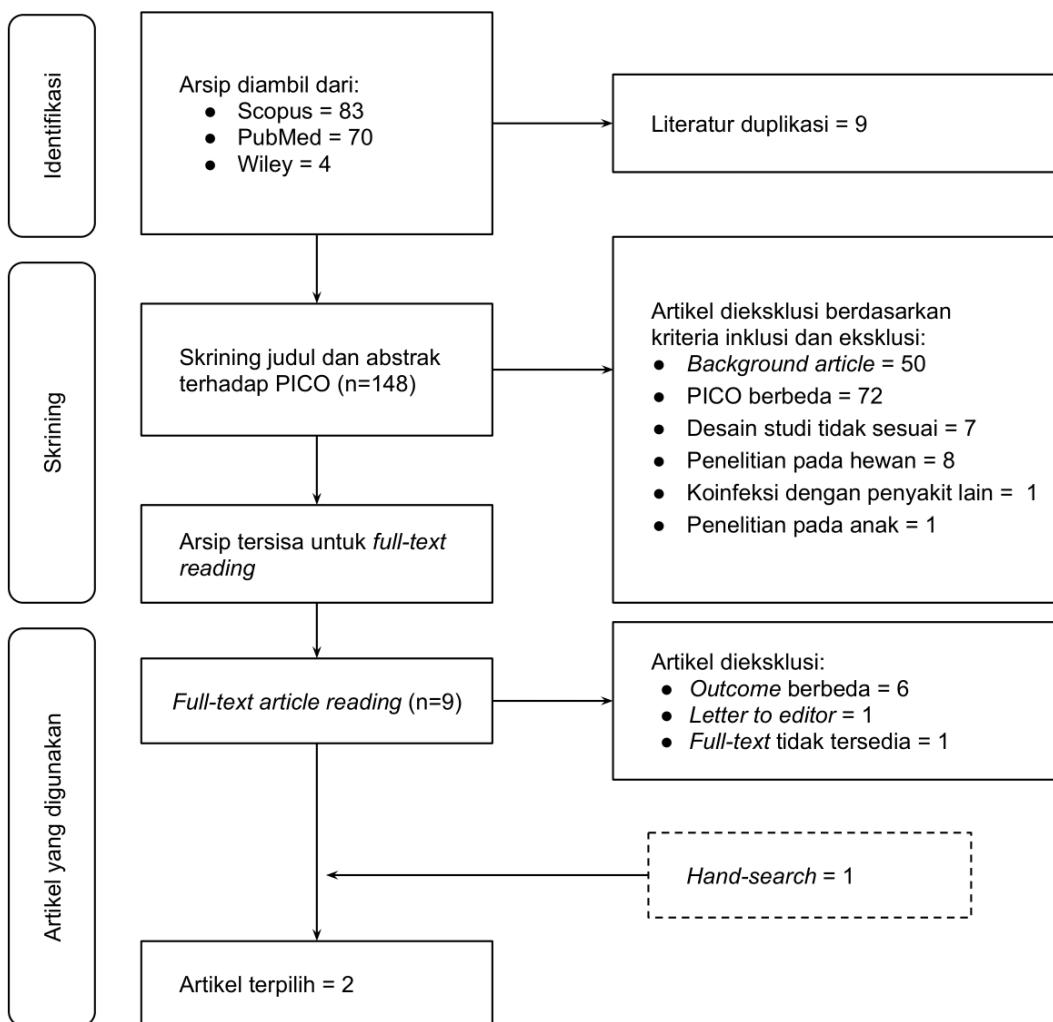
### Hasil Pencarian

Seleksi artikel dilakukan melalui proses penyaringan judul dan abstrak, penghapusan duplikasi, evaluasi kecocokan desain studi, serta pengecekan ketersediaan literatur atau luaran yang sesuai (Gambar 1). Terdapat dua literatur dengan desain studi potong lintang yang dilakukan oleh Hidayanti<sup>7</sup> dan Ningombam et al<sup>8</sup>. Tabel 2 menyajikan karakteristik tiap studi yang digunakan

pada laporan kasus berbasis bukti ini. Kedua studi menggunakan pemeriksaan *gold standard* demam dengue terhadap seluruh subjek penelitian, yaitu NS1, IgM, dan IgG anti-dengue sebagai dasar untuk menentukan subjek yang positif atau negatif terinfeksi virus dengue. Pemeriksaan serologi tersebut dianggap sebagai *gold standard* untuk diagnosis demam dengue. Studi yang mengevaluasi sensitivitas dan spesifitas keberadaan limfosit atipikal pada pasien demam dengue menggunakan dua pendekatan yang berbeda. Studi yang dilakukan oleh Hidayanti<sup>7</sup> menghitung persentase limfosit atipikal setiap 100 lapang pandang melalui pemeriksaan mikroskopis dengan hasil positif jika ditemukan lebih dari 4%. Ningombam et al<sup>8</sup> menggunakan alat XN-1000 *cell analyzer* untuk mendeteksi *high fluorescent lymphocyte count* (HFLC) pada pasien demam dengue. Keberadaan HFLC memiliki korelasi dengan keberadaan limfosit atipikal atau reaktif, yang umumnya ditemukan pada pasien dengan infeksi virus dengue.

**Tabel 2. Karakteristik Studi yang Digunakan**

Penulis	Desain Studi	Populasi	Intervensi	Comparison	Outcome
Hidayanti <sup>7</sup>	Case control study	n = 26	Limfosit atipikal (limfosit plasma biru)	Pemeriksaan NS1, IgM dan IgG	Sensitivitas dan spesifitas
Ningombam et al <sup>8</sup>	Case control study	n = 112	Limfosit atipikal dihitung menggunakan <i>high fluorescent lymphocyte count</i> (HFLC)	Pemeriksaan NS1, IgM dan IgG	Sensitivitas dan spesifitas



Gambar 1. Diagram Alur Strategi Penelusuran

Telaah kritis pada laporan kasus berbasis bukti ini menggunakan *The Center for Evidence-Based Medicine (CEBM) Oxford Diagnosis Worksheet* sebagai acuan dalam menjawab pertanyaan klinis diagnostik. CEBM memberikan panduan untuk mengevaluasi *validity*, *importance*, dan *applicability* dari literatur yang digunakan. Kedua studi yang dianalisis mencakup populasi yang representatif untuk kasus ini, yaitu pada populasi di negara tropis endemik demam dengue (Tabel 3). Pemeriksaan acuan yang dijadikan standar diagnosis demam dengue juga dilakukan pada seluruh subjek penelitian di kedua studi tersebut. Kedua penelitian menjelaskan bahwa pengambilan sampel dan analisis sampel untuk kedua pengujian dilakukan pada hari yang berbeda. Meskipun salah satu

studi kurang menjelaskan apakah pemeriksaan limfosit atipikal dan serologi demam dengue pada subjek dilakukan secara *blinded* atau tidak, kedua studi tetap dianggap *valid* sebagai sumber laporan kasus berbasis bukti ini.

Komponen *importance* pada telaah kritis kedua penelitian dinilai dari sensitivitas, spesifitas, *positive predictive value*, serta *negative predictive value* dari deteksi limfosit atipikal atau reaktif pada populasi dewasa dengan gejala klinis demam dengue. Komponen tersebut juga dinilai dari *level of evidence*. Kedua studi yang digunakan adalah studi *case-control*, sehingga memiliki *level of evidence* setara dengan 3b. Tabel 4 menunjukkan hasil yang didapat dari kedua studi untuk telaah kritis *importance*.

**Tabel 3. Telaah Validitas Studi yang Digunakan**

<b>Pertanyaan</b>	<b>Studi</b>	
	<b>Hidayanti<sup>7</sup></b>	<b>Ningombam et al<sup>8</sup></b>
Apakah uji diagnostik dinilai mencakup pada populasi yang representatif (seperti yang dapat ditemukan pada praktik klinis)?	Ya. Populasi mencakup pasien bertempat tinggal di daerah endemis demam dengue.	Ya. Populasi mencakup pasien bertempat tinggal di daerah endemis demam dengue.
Apakah uji standar yang menjadi acuan dilakukan pada semua subjek tanpa menghiraukan hasil tes indeks?	Ya. Penelitian ini melakukan uji standar pada semua sampel yang digunakan.	Ya. Penelitian ini melakukan uji standar pada semua sampel yang digunakan.
Apakah uji indeks dengan uji standar yang sesuai ( <i>gold standard</i> ) dilakukan secara mandiri dan <i>blinded</i> pada setiap pasien?	Tidak jelas dinyatakan	Ya. Uji indeks dan uji baku emas dilakukan pada seluruh sampel secara mandiri di tempat yang berbeda. Namun, tidak disebutkan secara jelas apakah pengujian dilakukan secara <i>blinded</i> atau tidak.

**Tabel 4. Importance Studi yang Digunakan**

<b>Studi</b>	<b>Jumlah Subjek (n)</b>	<b>Level of Evidence</b>	<b>Importance</b>			
			<b>Sensitivitas</b>	<b>Spesifisitas</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>
Hidayanti <sup>7</sup>	26	3b	76,92%	84,61%	83,3%	78,57%
Ningombam et al <sup>8</sup>	112	3b	86,1%	96%	91,2%	93,6%

PPV: positive predictive value

NPV: negative predictive value

**Tabel 5. Telaah Applicability Studi yang Digunakan**

<b>Pertanyaan</b>	<b>Studi</b>	
	<b>Hidayanti<sup>7</sup></b>	<b>Ningombam et al<sup>8</sup></b>
Apakah metode yang dilakukan pada uji diagnostik digambarkan secara jelas hingga memungkinkan untuk diulang kembali?	Ya. Penelitian ini menjelaskan langkah-langkah pengambilan data, baik cara penanganan sampel dan menggunakan uji baku standar dan uji penggunaan alat penganalisis untuk indeks pada tiap sampel apusan darah tepi.	Ya. Penelitian ini menjelaskan langkah-langkah pengambilan data, baik cara penanganan sampel dan menggunakan uji baku standar dan uji penggunaan alat penganalisis untuk indeks pada tiap sampel apusan darah tepi. mengambil data pada sampel darah.

Tabel 5 menyajikan telaah kritis *applicability* untuk kedua studi. Metode yang digunakan dijelaskan dengan baik sehingga memungkinkan pembaca untuk mengulang uji diagnostik berdasarkan kedua penelitian.

## Diskusi

Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk mengevaluasi akurasi deteksi limfosit atipikal dari darah tepi sebagai uji diagnostik demam dengue dengan pemeriksaan penunjang *gold standard* sebagai acuan. Saat ini, pemeriksaan penunjang yang menjadi standar diagnosis pasti demam dengue adalah pemeriksaan NS1, serta serologi IgM dan IgG. Pemeriksaan antibodi IgM dan IgG merupakan metode yang paling sering digunakan untuk mendiagnosis infeksi virus dengue, yang tidak hanya menentukan adanya infeksi tetapi juga

membedakan infeksi primer dan sekunder. Namun, pemeriksaan tersebut memiliki keterbatasan, yaitu pada pasien demam dengue, IgM dan IgG anti-dengue hanya terdeteksi pada 80% pasien pada hari ke-5 sejak *onset* demam, dan 99% pasien pada hari ke-7 atau lebih setelah *onset* demam. Pada hari ke-3 hingga ke-5 setelah *onset* demam, hanya sekitar 50% pasien yang menunjukkan deteksi IgM dan IgG anti-dengue. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemeriksaan serologi IgM dan IgG tidak dianjurkan untuk diagnosis demam dengue pada fase akut atau *febrile* (hari ke-1 hingga ke-3 sejak *onset* demam).<sup>9</sup> Sementara itu, pemeriksaan NS1 untuk mendeteksi protein NS1 yang ditemukan pada flavivirus, termasuk virus dengue, dapat mendeteksi infeksi sejak hari pertama hingga hari ke-5 setelah *onset* demam. Protein NS1 dapat bertahan pada sirkulasi hingga

hari ke-14, meskipun kuantitasnya berkurang secara bertahap. Keterbatasan pemeriksaan NS1 adalah ketidakmampuan membedakan infeksi primer dan sekunder, seperti yang dapat dilakukan pada pemeriksaan IgM dan IgG. Meskipun pemeriksaan NS1 relatif cepat dan sederhana, tidak semua fasilitas pelayanan kesehatan mampu menyediakannya, baik karena biaya maupun keterbatasan sumber daya yang tersedia.<sup>9, 10</sup>

Desain pemeriksaan penunjang dalam mendiagnosis demam dengue yang sederhana, cepat, dan tidak memerlukan banyak sumber daya memiliki potensi besar untuk dikembangkan. Deteksi limfosit atipik atau reaktif yang dapat dilakukan bersama dengan pemeriksaan darah perifer lengkap dapat menjadi pilihan diagnostik demam dengue di berbagai tempat pelayanan kesehatan. Limfosit atipik atau reaktif adalah salah satu sel darah putih agranulosit yang berperan dalam respons imun yang teraktivasi terutama saat terjadi infeksi virus. Limfosit atipikal ditemukan paling banyak pada infeksi virus dengue dibandingkan infeksi lainnya, seperti leptospirosis atau demam tifoid.<sup>11</sup> Selain itu, jumlah limfosit atipik dalam darah pasien demam dengue juga berbanding lurus dengan derajat keparahan manifestasi klinis demam dengue serta penurunan kadar trombosit.<sup>12</sup>

Hidayanti<sup>7</sup> mengevaluasi sensitivitas dan spesifitas keberadaan limfosit atipikal dalam mendiagnosis demam dengue. Penelitian tersebut dilakukan di Indonesia dengan jumlah sampel 26 subjek yang dipilih dengan metode *accidental sampling*. Uji indeks dibandingkan dengan uji NS1 dan IgM IgG anti-dengue. Subjek dinyatakan positif demam dengue berdasarkan uji *gold-standard* yaitu memiliki hasil reaktif NS1 dan IgM IgG anti-dengue serta mengalami trombositopenia. Subjek yang dinyatakan negatif adalah subjek dengan hasil NS1 dan IgM IgG anti-dengue non-reaktif. Peneliti tidak menjelaskan mengenai pengambilan data sampel dilakukan secara *blinded*, sehingga terdapat kemungkinan bias pada penelitian ini. Namun, hasil penelitian menunjukkan bahwa deteksi limfosit atipik memiliki sensitivitas 76,92% dan spesifitas 84,61%, dengan nilai PPV dan NPV masing-masing 83,3% dan 78,57%. Hal tersebut menunjukkan kemungkinan hasil positif dan negatif palsu yang cukup besar. Penelitian tersebut juga mengidentifikasi beberapa faktor teknis yang dapat memengaruhi hasil, termasuk pengalaman dan keterampilan pemeriksa yang sangat penting dalam uji mikroskopis. Proses tersebut memerlukan

keahlian khusus untuk menyiapkan preparat dan membedakan limfosit dalam kondisi non-aktif atau reaktif, yang tidak selalu sesuai dengan teori. Selain itu, ukuran sampel yang terbatas dapat memengaruhi *random error* yang mungkin terjadi.<sup>7</sup>

Studi oleh Ningombam et al<sup>8</sup> menggunakan teknik yang lebih canggih dalam mendeteksi limfosit atipikal dalam darah tepi. Penelitian tersebut melibatkan 112 subjek di India. Subjek yang dinyatakan positif demam dengue adalah subjek dengan hasil NS1 dan IgM IgG anti-dengue yang reaktif, sedangkan subjek non-reaktif pada kedua uji tersebut dianggap tidak terinfeksi dengue. Penghitungan limfosit atipik menggunakan alat hematologi Sysmex-XN untuk mendeteksi HFLC sebagai representasi keberadaan limfosit atipik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa deteksi limfosit atipik dalam mendiagnosis demam dengue memiliki sensitivitas 86,1% dan spesifitas 96%, dengan nilai PPV dan NPV masing-masing 91,2% dan 93,6%. Selain itu, akurasi uji indeks dinilai sangat baik, yang ditunjukkan dari nilai *area under the curve* (AUC) sebesar 0,963. Hal tersebut menunjukkan bahwa dibandingkan dengan uji mikroskopis, deteksi limfosit atipik menggunakan teknologi analisis hematologi memberikan hasil yang lebih baik dalam mendiagnosis demam dengue.<sup>8</sup>

Penelitian mengenai akurasi deteksi limfosit atipik atau reaktif sebagai modalitas pemeriksaan penunjang untuk mendiagnosis demam dengue masih terbatas. Selain itu, keberadaan limfosit atipik jarang dilaporkan pada pasien dengan gejala klinis demam dengue yang terbukti reaktif IgM dan IgG anti-dengue atau NS1. Oleh karena itu, sumber penelitian yang digunakan dalam laporan kasus berbasis bukti ini memiliki keterbatasan, terutama dari segi *level of evidence*. Penelitian dalam laporan ini umumnya berskala kecil dilihat dari jumlah subjek yang diteliti. Meskipun penghitungan HFLC dengan teknologi analisis hematologi, seperti Sysmex-XN, merupakan alternatif untuk mendeteksi limfosit atipik, penelitian yang membandingkan perhitungan sel, terutama limfosit atipik, secara manual dan secara otomatis masih terbatas. Studi yang termasuk pada laporan kasus ini memiliki kelebihan yaitu penelitian dilakukan di daerah tropis endemis dengue sehingga relevan dengan insidens infeksi demam dengue yang tinggi. Selain itu, studi mengenai variasi karakteristik limfosit atipik pada infeksi virus terutama dengue sangat terbatas. Penelitian yang berfokus pada tren jumlah limfosit atipik pada infeksi virus dengue

berdasarkan hari sejak *onset* demam berpotensi memberikan wawasan lebih lanjut. Studi tersebut dapat membantu menentukan fase infeksi virus dengue melalui deteksi jumlah limfosit atipik dalam darah tepi.

### Kesimpulan

Keberadaan limfosit atipik sebagai respons imun tubuh terhadap patogen pada pasien dengan demam akut disertai gejala klinis khas infeksi virus dapat dipertimbangkan sebagai pemeriksaan penunjang dalam diagnosis demam dengue. Meskipun terdapat keterbatasan pada standarisasi penghitungan jumlah limfosit atipik dalam sampel darah tepi, spesifitas dan sensitivitas diagnostik indeks tersebut menunjukkan potensi yang cukup menjanjikan sebagai modalitas uji diagnostik demam dengue. Penulis merekomendasikan penelitian yang berfokus pada akurasi deteksi limfosit atipik pada apusan darah tepi, serta analisis tren peningkatan jumlah limfosit atipik pada setiap fase infeksi virus dengue dibandingkan dengan uji diagnostik *gold standard* diagnosis demam dengue.

### Daftar Pustaka

1. Kularante SA, Dalugama C. Dengue infection: global importance, immunopathology and management. Clin Med. 2022;22:9-13. doi: 10.7861/clinmed.2021-0791.
2. Kementrian Kesehatan RI. Keputusan menteri kesehatan nomor HK.01.07/MENKES/4636/202 tentang pedoman nasional pelayanan kedokteran tatalaksana infeksi dengue pada anak dan remaja. Jakarta; 2021.
3. World Health Organization. Dengue and severe dengue [Internet]. World Health Organization. 2024. Available from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
4. Wang SM, Sekaran SD. Early diagnosis of dengue infection using a commercial duo rapid test kit for the detection of NS1, IgM, and IgG. Am J Trop Med Hyg. 2010;83:690–5. DOI:10.4269/ajtmh.2010.10-0117.
5. Chaloemwong J, Tantiworawit A, Rattanathammee T, Hantrakool S, Chai-Adisaksotha C, Rattarittamrong E, et al. Useful clinical features and hematological parameters for the diagnosis of dengue infection in patients with acute febrile illness: a retrospective study. BMC Hematol. 2018;18:20. doi: 10.1186/s12878-018-0116-1.
6. Arruan RD, Rambert G, Manoppo F. Limfosit plasma biru dan jumlah leukosit pada pasien anak infeksi virus dengue di Manado. Jurnal e-Biomedik. 2015;3:386-9. doi: 10.35790/ebm.v3i1.7412.
7. Hidayanti L. Sensitivity and specificity of atypical lymphocyte for diagnosis of dengue virus infection at Mataram Hospital, West Nusa Tenggara. ICPH. 2019;599–606. doi: 10.26911/the6thicph-FP.05.05.
8. Ningombam A, Acharya S, Sarkar A, Kumar K, Brijwal M, Routray S, et al. Evaluation of sensitivity and specificity of high fluorescence lymphocyte count percentage of Sysmex XN Analyzer in diagnosis of dengue. J App Hematol. 2022;13:132-8. doi: 10.4103/jah.jah\_204\_20.
9. Casenghi M, Kosack K, Li R, Bastard M, Ford N. NS1 antigen detecting assays for diagnosing acute dengue infection in people living in or returning from endemic countries. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018:CD011155. doi: 10.1002/14651858.CD011155.pub2.
10. Sa-ngamuang C. Accuracy of dengue clinical diagnosis with and without NS1 antigen rapid test: Comparison between human and Bayesian network model decision. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12:e0006573. doi: 10.1371/journal.pntd.0006573.
11. Oehadian A, Michels M, de Mast Q, Prihatni D, Puspita M, et al. New parameters available on Sysmex XE-5000 hematology analyzers contribute to differentiating dengue from leptospirosis and enteric fever. Int J Lab Hematol. 2015;37:861–8. doi: 10.1111/ijlh.12422.
12. Joshi AA, Gayathri BR, Kulkarni S. Correlation of thrombocytopenia with degree of atypical lymphocytosis. Int J Res Med Sci. 2017;5:4041–6. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20173979.