

Analisis Komparatif *Neutrophil-to-Lymphocyte*, *Platelet-to-Lymphocyte Ratio*, *Monocyte-to-Lymphocyte Ratio* dan *Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* Terkait Derajat Keparahan COVID-19 pada Pasien Anak di Rumah Sakit Umum Daerah Ulin Banjarmasin

Edi Hartoyo, Debbie Rose Komala Hadi

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin

Latar belakang: Mayoritas COVID-19 pada anak memiliki luaran klinis yang baik, tetapi angka mortalitas COVID-19 di Indonesia tergolong tinggi. Identifikasi pasien dengan risiko mortalitas penting dilakukan sedini mungkin untuk mencegah luaran klinis yang buruk. Beberapa parameter pemeriksaan darah rutin terbukti pada dewasa, tetapi pada populasi anak masih belum diketahui.

Tujuan. Menilai hubungan antara parameter laboratoris dengan derajat keparahan COVID-19 (*severe vs non-severe*) pada anak usia 0-<18 tahun.

Metode. Studi *cross-sectional* dengan data sekunder retrospektif, diambil dari rekam medis pasien usia 0-<18 tahun yang terkonfirmasi *transcription polymerase chain reaction* dan dirawat inap di ruang isolasi RSUD Ulin Banjarmasin, Kalimantan Selatan, dari satu Januari 2020 – 31 Desember 2021.

Hasil. Total 77 orang subjek studi, terdiri dari 66 kasus *non-severe* dan 11 kasus *severe*. Median usia 10 tahun, perbandingan jenis kelamin laki-laki dan perempuan = (1,48:1). Angka mortalitas sebesar 7,79%. Perbedaan nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, *platelet-to-lymphocyte ratio*, *monocyte-to-lymphocyte ratio* dan *derived neutrophil-to-lymphocyte ratio* yang bermakna tidak ditemukan antara kelompok anak dengan COVID-19 *non-severe* dan *severe*. Korelasi positif bermakna ditemukan antara *neutrophil-to-lymphocyte ratio* ($p<0,001$, $r=0,453$), *monocyte-to-lymphocyte ratio* ($p<0,001$, $r=0,456$) dan *derived neutrophil-to-lymphocyte ratio* ($p=0,002$, $r=0,413$) dengan kadar CRP; dan adanya korelasi negatif bermakna antara PLR ($p=0,027$, $r= -0,274$) dengan kadar LDH.

Kesimpulan. Tidak ditemukan perbedaan signifikan antara kelompok *non-severe* dan *severe*. Prognosis COVID-19 lebih baik pada populasi anak, jumlah kasus *severe* lebih jarang dan angka mortalitas lebih rendah dibandingkan populasi dewasa. **Sari Pediatri** 2023;24(6):359-69

Kata kunci: COVID-19, derajat keparahan, anak

Comparative Analysis of *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*, *Platelet-to-Lymphocyte Ratio*, *Monocyte-to-Lymphocyte Ratio*, and *Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* Related to the Severity of COVID-19 in Pediatric Patients at Ulin Banjarmasin General Hospital

Edi Hartoyo, Debbie Rose Komala Hadi

Background. The majority of COVID-19 in children have good clinical outcomes, but the mortality rate of COVID-19 in children in Indonesia is relatively high. It is important to identify patients at risk of mortality as early as possible to prevent poor clinical outcomes. Several parameters of routine blood tests have been shown to have potential as early predictors of severity and mortality from COVID-19 in adults, but their use in the pediatric population is still unknown.

Objective. Assessing the relationship between laboratory parameters and the severity of COVID-19 (*severe vs non-severe*) in children aged 0-<18 years.

Method. Cross-sectional study with retrospective secondary data, taken from medical records of patients aged 0-<18 years who were confirmed *transcription polymerase chain reaction* and hospitalized in the isolation room of RSUD Ulin Banjarmasin, South Kalimantan, Indonesia, from one January 2020 – 31 December 2021.

Results. A total of 77 study subjects, consisting of 66 non-severe cases and 11 severe cases. Median age 10 years, sex ratio of male and female = (1.48:1). The mortality rate is 7.79%. Significant differences in the values of the *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, *platelet-to-lymphocyte ratio*, *monocyte-to-lymphocyte ratio* and *derived neutrophil-to-lymphocyte ratio* were not found between groups of children with non-severe and severe COVID-19. Significant positive correlations were found between *neutrophil-to-lymphocyte ratio* ($p<0.001$, $r = 0.453$), *monocyte-to-lymphocyte ratio* ($p<0.001$, $r=0.456$) and *derived neutrophil-to-lymphocyte ratio* ($p=0.002$, $r=0.413$) with CRP levels; and there was a significant negative correlation between PLR ($p=0.027$, $r= -0.274$) and LDH levels.

Conclusion. No significant difference was found between the non-severe and severe groups. The prognosis for COVID-19 is better in the pediatric population, with fewer severe cases and a lower mortality rate than the adult population. **Sari Pediatri** 2023;24(6):359-69

Keywords: COVID-19, degree of severity, children

Alamat korespondensi: Edi Hartoyo, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin. Jalan I. Veteran Sungai Bilu No.128, Melayu, Kec. Banjarmasin Tengah, Kota Banjarmasin, Kalimantan Selatan 70122. Email: edihartoyo@yahoo.com

Sejak pertama kali ditemukan pada bulan Desember 2019 di provinsi Hubei, Wuhan, Cina, infeksi SARS-CoV-2 telah menyebabkan lebih dari 750 juta kasus global dengan 6,8 juta (0,9%) diantaranya meninggal, tidak terkecuali anak-anak.^{1,2,4} Berdasarkan data Centers and Disease Control and Prevention (CDC), pada anak ditemukan infeksi SARS-CoV-2 dengan insidens yang lebih rendah.³ Di Indonesia, saat ini tercatat total lebih dari 6.7 juta kasus konfirmasi dengan angka kematian cukup tinggi dibandingkan global, yaitu sebesar 160.852 kasus (2,4%).⁵ Pada anak, infeksi SARS-CoV-2 diketahui memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan pasien dewasa, karena jarang terjadi kasus yang berat atau menimbulkan kematian.^{6,7}

Sebuah studi kohort retrospektif COVID-19 berdasarkan data register Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) hingga bulan Desember 2020 menemukan bahwa *case fatality rate* (CFR) kasus konfirmasi COVID-19 pada anak di Indonesia tergolong tinggi. Dari 37.706 kasus terkonfirmasi COVID-19, ditemukan 175 kasus meninggal (CFR 0,46). Angka mortalitas kasus konfirmasi COVID-19 tertinggi ditemukan pada anak usia 10 - <19 tahun (26%), diikuti kelompok usia 29 hari - <12 bulan (23%), usia 1 - <6 tahun (23%), usia 0 - 28 hari (15%) dan usia 6 - <10 tahun (13%). Sebagian besar kasus meninggal pada anak disertai dengan komorbid malnutrisi (18,0%), keganasan (17,3%), dan penyakit jantung kongenital (9,0%). Diagnosis terbanyak yang dilaporkan pada studi ini adalah gagal napas (54,5%) dan syok sepsis (23,7%).¹⁸

Beberapa biomarker inflamasi dari pemeriksaan darah rutin terbukti dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pada pasien dewasa dengan COVID-19, diantaranya *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR), *platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR), *monocyte-to-lymphocyte ratio* (MLR) dan *derived neutrophil-to-lymphocyte ratio* (dNLR), dan membandingkannya dengan parameter inflamasi *C-reactive protein* (CRP), *laktat dehidrogenase* (LDH), D-dimer, dan lain-lain.^{8,9,14,15} Pada populasi anak dengan sepsis dan dalam kondisi perawatan intensif, NLR dan PLR juga dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas, tetapi penggunaannya pada populasi anak dengan COVID-19 masih belum diketahui pasti.^{10,11}

Jumlah studi deskriptif dan analitik mengenai COVID-19 pada anak di Indonesia masih sangat terbatas. Tujuan dari studi ini adalah mengetahui

hubungan antara nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR), *platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR), *monocyte-to-lymphocyte ratio* (MLR) dan *derived neutrophil-to-lymphocyte ratio* (dNLR) terkait dengan derajat keparahan COVID-19 pada anak.

Metode

Studi ini menggunakan desain potong lintang dengan data retrospektif sekunder. Subjek merupakan pasien anak (usia 0-<18 tahun) yang terkonfirmasi COVID-19 dengan pemeriksaan RT-PCR positif dan dirawat inap di ruang isolasi Rumah Sakit Umum Daerah Ulin Banjarmasin periode satu Januari 2020 – 31 Desember 2021. Pengambilan data menggunakan teknik *total sampling*. Subjek dengan data rekam medis tidak lengkap dieksklusi dari populasi studi. Derajat keparahan COVID-19 diklasifikasikan berdasarkan kasus *non-severe* (asimtomatik, gejala ringan dan sedang) dan *severe* (berat dan kritis) berdasarkan klasifikasi Badan Kesehatan Dunia WHO.

Kriteria kasus *severe* adalah pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas ditambah napas cepat atau retraksi dinding dada) ditambah salah satu kriteria berikut, yaitu SpO₂ <94% room air, laju napas >30 kali/menit (pada anak digunakan batasan peningkatan laju napas sesuai usia; usia < 2 bulan ≥ 60 kali/menit; usia 2-11 bulan ≥ 50 kali/menit; usia 1-5 tahun ≥ 40 kali/menit), atau ditemukan tanda gagal napas (retraksi dada berat, merintih, sianosis sentral, atau ditemukan tanda bahaya lain meliputi tidak bisa makan dan minum, letargis, dan penurunan kesadaran). Bila tidak memenuhi kriteria tersebut, maka subjek digolongkan ke dalam kelompok kasus *non-severe*.¹⁶⁻¹⁸

Data diambil dari rekam medis pasien, meliputi usia, jenis kelamin, status gizi, hasil laboratorium, lama hari perawatan dan luaran klinis. Hasil laboratorium meliputi hemoglobin, hematokrit, trombosit, leukosit, ANC, ALC, monosit, persentase netrofil, persentase limfosit dan persentase monosit. NLR, PLR, MLR dan dNLR dihitung dengan rumus sebagai berikut:

- *Neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) = ANC/ALC
- *Platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR) = trombosit/ALC
- *Monocyte-to-lymphocyte ratio* (MLR) = monosit/ALC

- *derived neutrophil-to-lymphocyte ratio* (dNLR) = ANC/(leukosit – ANC)

Variabel numerik dengan distribusi normal disajikan dalam rerata simpang baku (SB), dan variabel numerik dengan distribusi tidak normal disajikan dalam nilai tengah (nilai minimum – nilai maksimum). Dengan total sampel berjumlah 77, uji distribusi yang digunakan adalah uji Kolmogorov – Smirnov. Upaya normalisasi dilakukan dengan teknik logaritma. Pada variabel numerik yang berdistribusi normal digunakan statistik parametrik yaitu uji T tidak berpasangan,

sedangkan pada variabel numerik dengan distribusi yang tidak normal digunakan statistik non-parametrik yaitu uji Mann-Whitney.

Variabel kategorik disajikan dalam jumlah (n) dan persentase. Proporsi variabel kategorik dibandingkan menggunakan uji *chi-square* atau uji Fisher. Untuk uji variabel kategorik dua kali dua, digunakan uji Kruskal-Wallis yang dilanjutkan dengan analisis post hoc Mann-Whitney untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan bermakna secara statistik. Analisis korelasi dinilai menggunakan uji korelasi Pearson untuk data dengan distribusi normal, dan uji korelasi

Tabel 1. Karakteristik populasi studi

Variabel	Total	Derajat keparahan COVID-19		p
		<i>Non-severe</i> (n = 66)	<i>Severe</i> (n = 11)	
Usia [Median (min – max), tahun]	10,0 (0,02 – 17,0)	5,47 (3,91 – 7,65)	2,81 (1,09 – 7,24)	0,141 ^a
Perbedaan rerata (IK95%) = 1,94 (0,79 – 4,72)				
Jenis kelamin (n, %)				
Laki-laki	46 (59,74)	41 (89,10)	5 (10,90)	0,334 ^b (2-tailed)
Perempuan	31 (40,25)	25 (80,60)	6 (19,40)	
Status gizi (n, %)				
Obesitas	2 (2,59)	2 (50,00)	0 (0,00)	0,201 ^c
<i>Overweight</i>	7 (9,09)	7 (100,00)	0 (0,00)	
Gizi cukup	48 (62,33)	42 (87,50)	6 (12,50)	
Gizi kurang	16 (20,77)	13 (81,30)	3 (18,80)	
Gizi buruk	4 (5,19)	2 (50,00)	2 (50,00)	
Komorbiditas (n, %)				
Tanpa komorbid	22 (28,57)	19 (86,40)	3 (13,60)	<0,001 ^d
1 komorbid	38 (49,35)	37 (97,40)	1 (2,60)	
>1 komorbid	17 (22,07)	10 (58,80)	7 (41,20)	
Lama hari perawatan [Median (min – max), hari]	11 (1 – 53)	9,84 (8,36 – 11,58)	10,11 (9,82 – 21,18)	0,555 – 0,277 ^e
Luaran klinis (n, %)				
Hidup	71 (92,20)	64 (90,10)	7 (9,90)	0,003 ^b (1-tailed)
Meninggal	6 (7,79)	2 (33,30)	4 (66,70)	

a: Uji T tidak berpasangan (2-tailed); b: Uji Fisher; c: Uji Kruskal-Wallis, setelah dilakukan penggabungan sel menjadi 3 kategori yaitu gizi lebih, gizi cukup dan gizi kurang didapatkan p=0,178; d: Uji Kruskal-Wallis, dengan analisis *post hoc* Mann-Whitney: Tanpa komorbid vs 1 komorbid, p = 0,102; 1 komorbid vs >1 komorbid, p=<0,001; tanpa komorbid vs >1 komorbid, p=0,054. Dilakukan penggabungan variabel menjadi tanpa komorbid vs dengan komorbid, dengan uji Fisher didapatkan p=0,002; e: Uji Mann – Whitney (2 tailed – 1 tailed)

Spearman untuk data dengan distribusi tidak normal. *Software* SPSS versi 29.0. *for Windows* digunakan untuk seluruh analisis statistik. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik (interval kepercayaan 95% (IK95)).

Hasil

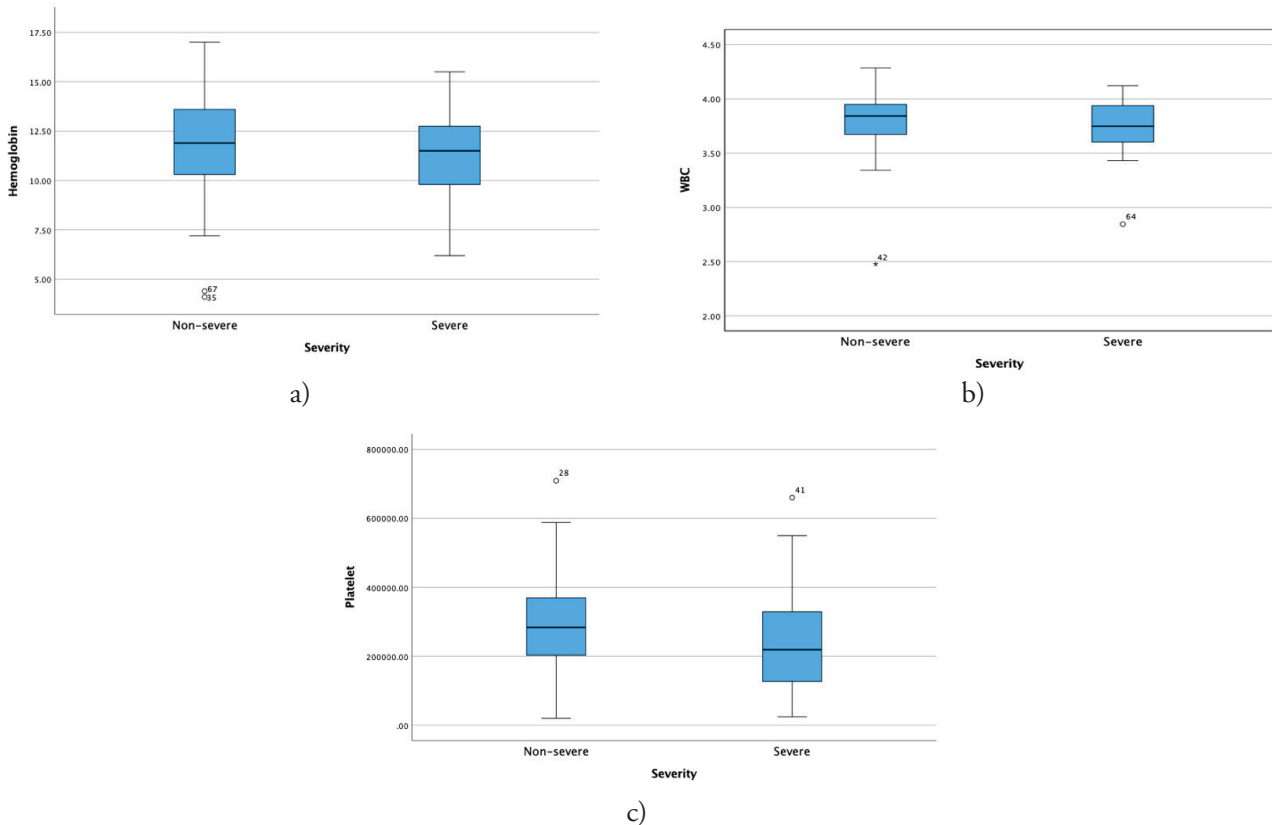
Subjek berusia 0-18 tahun berjumlah 97 terkonfirmasi COVID-19 dengan pemeriksaan RT-PCR dan dirawat inap di ruang isolasi. Tujuh puluh tujuh pasien memenuhi kriteria inklusi dan diambil sebagai sampel penelitian. Dari total 77 pasien, sebanyak 11 (14,28%) pasien tergolong kasus *severe* dan 66 (85,71%) pasien tergolong kasus *non-severe*. Karakteristik populasi studi tertera pada Tabel 1.

Sebagian besar subjek studi berjenis kelamin laki-laki, yaitu sejumlah 46 (59,74%) pasien; dengan rasio laki-laki : perempuan adalah 1,48:1. Mayoritas pasien tergolong

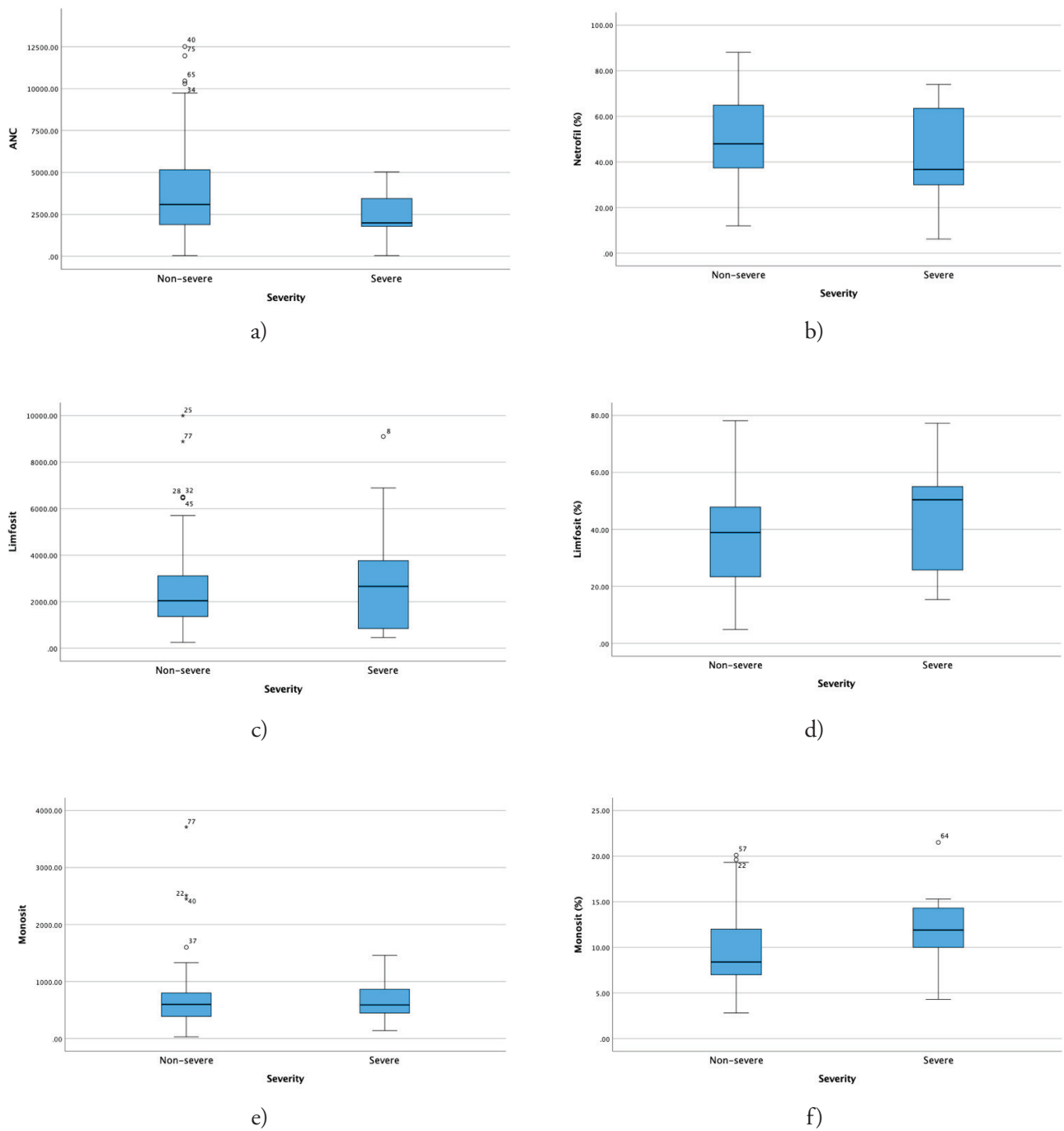
kelompok usia 11-18 tahun, yaitu 35 (45,45%) pasien. Berdasarkan analisis, secara statistik tidak ditemukan adanya perbedaan bermakna rerata usia, jenis kelamin, kategori status gizi dan rerata lama hari perawatan antara kelompok *non-severe* dengan *severe*.

Sebaliknya, analisis terhadap komorbiditas dan luaran klinis dengan derajat keparahan COVID-19 menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik. Enam (7,79%) kasus berakhir dengan kematian. Pada analisis terhadap komorbiditas, paling tidak ditemukan perbedaan antara dua kelompok, yang dilanjutkan dengan analisis *post hoc* Mann-Whitney dan didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok dengan satu komorbid vs >1 komorbid ($p < 0,001$).

Berdasarkan analisis, tidak ditemukan perbedaan statistik yang bermakna antara rerata parameter laboratorium darah rutin dan hitung jenis dengan derajat keparahan COVID-19 pada anak. Hasil analisis tertera pada Tabel 2.



Gambar 1. Distribusi data laboratorium darah rutin: (a) hemoglobin, (b) leukosit, (c) trombositis pada pasien anak dengan COVID-19 *non-severe* dan *severe*



Gambar 2. Distribusi data laboratorium hitung jenis (a) ANC, (b) persentase neutrofil, (c) ALC, (d) persentase limfosit, (e) monosit, (f) persentase monosit pada pasien anak dengan COVID-19 *non-severe* dan *severe*

Tabel 2. Hasil laboratorium pada saat pasien masuk rawat inap

	Derajat keparahan COVID-19		p
	<i>Non-severe</i> (n=66)	<i>Severe</i> (n=11)	
Hemoglobin (g%) (Rerata ± SB)	11,71±2,62	11,09±2,53	0,468 ^a
	Perbedaan rerata (IK 95%) = 2,14 (-2,69-6,98)		
Leukosit (/μL) [Median (min – max)]	6.440,21±1,831,34	5.098,00±2.262,30	0,264 ^a
	Perbedaan rerata (IK95%) = 1.263,16 (1.197,01-1909,94)		
Trombosit (/μL) (Rerata± SB)	284.636,36±136.039,65	262.454,54±200.730,34	0,643 ^a
	Perbedaan rerata (IK95%) = 22.181,81 (-72.750,25-117.113,87)		
ANC* (/L) [Median (min – max)]	3.090,00 (40,00-12.520,00)	1.990,00 (40,00-5.030,00)	0,147-0,073 ^b
Persentase netrofil (%)	49,60±18,65	42,40±22,76	0,254 ^a
	Perbedaan rerata (IK 95%) = 7,20 (-5,28 – 19,70)		
ALC [§] (/L) [Median (min – max)]	2.040,00 (250,00-10.000,00)	2.660,00 (460,00-9.100,00)	0,977-0,488 ^b
Persentase limfosit (%)	37,80±18,26	44,42±20,93	0,279 ^a
	Perbedaan rerata (IK95%) = -6,62 (-18,72-5,47)		
Monosit (/L) [Median (min – max)]	600,00 (30,00-3.710,00)	590,00 (140,00-1.460,00)	0,994-0,497 ^b
Persentase monosit (%)	8,86 (7,94-9,88)	10,83 (7,87-14,89)	0,174 ^a
	Perbedaan rerata (IK95%) = 0,81 (0,61-1,09)		

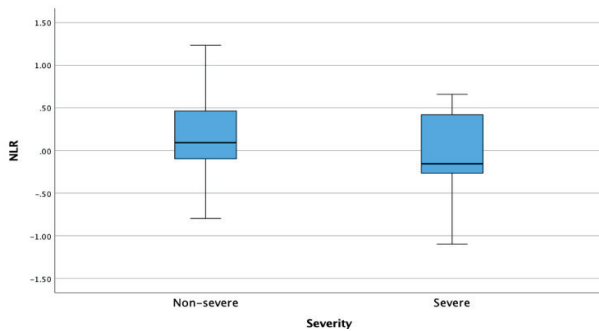
*ANC = *Absolute Neutrophil Count*

§ALC = *Absolute Lymphocyte Count*

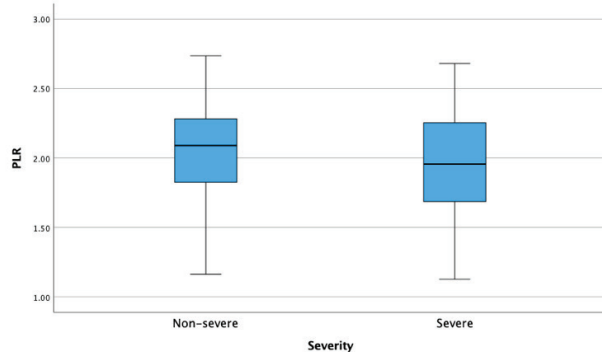
Uji T tidak berpasangan (distribusi normal)

Uji Mann-Whitney (distribusi tidak normal)

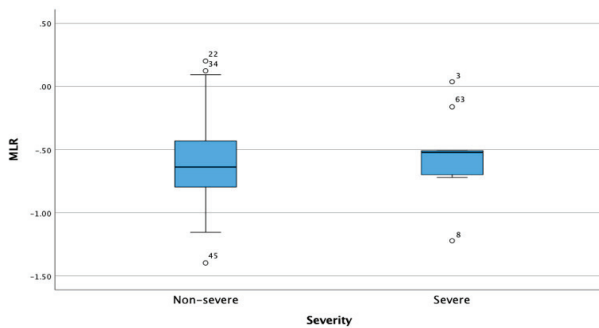
a)



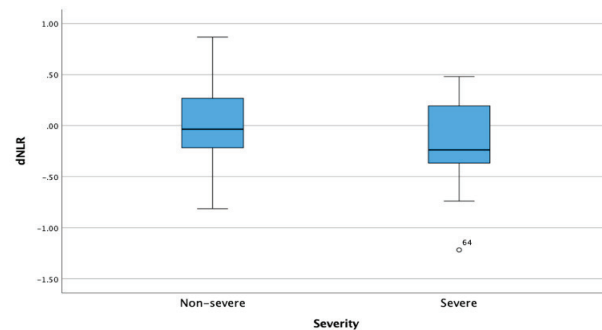
b)

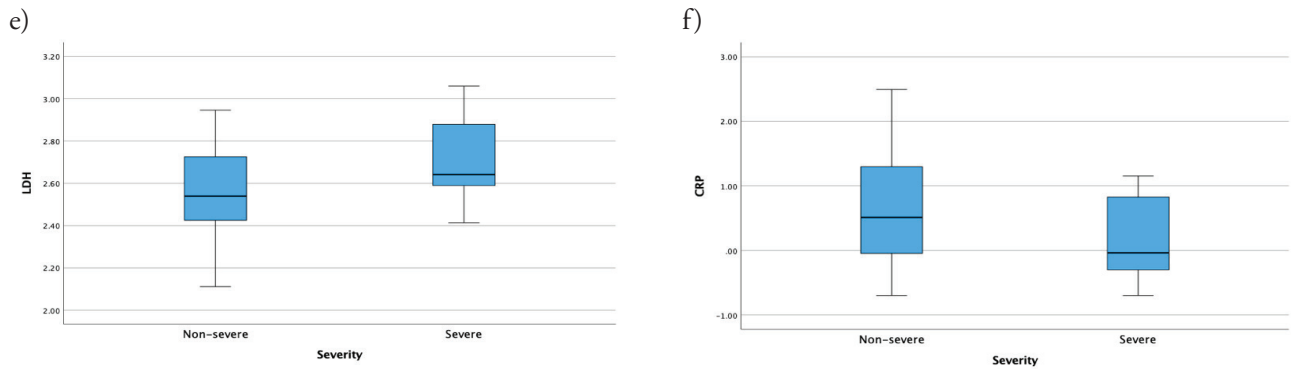


c)



d)





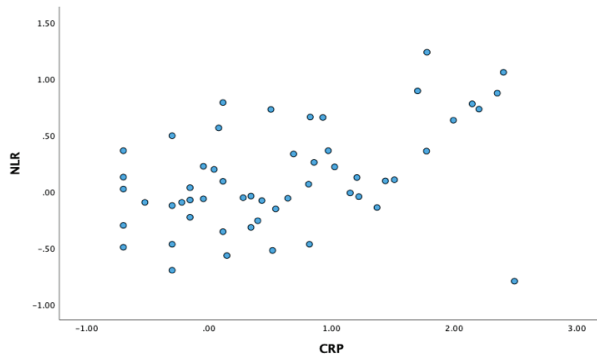
Gambar 3. Distribusi data (a) NLR, (b) PLR, (c) MLR, (d) dNLR, (e) CRP, dan (f) LDH berdasarkan derajat keparahan COVID-19

Tabel 3. Hasil analisis komparatif antara parameter inflamasi NLR, PLR, MLR, dan dNLR dengan derajat keparahan COVID-19

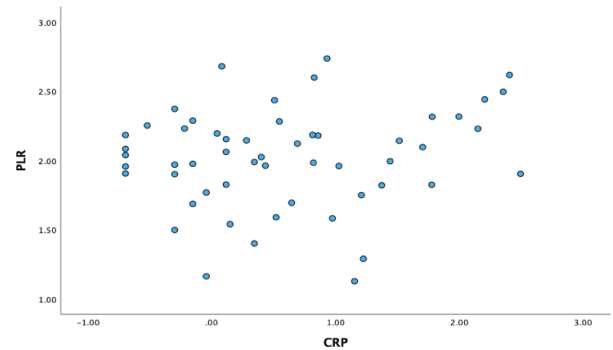
Variabel	Derajat keparahan	N	Mean (IK95%)	p	Perbedaan rerata (IK95%)
NLR	<i>Non-severe</i>	66	1,39 (1,08-1,78)	0,187-0,093 ^a	1,57 (0,79-3,10)
	<i>Severe</i>	11	0,88 (0,37-2,06)		
PLR	<i>Non-severe</i>	66	112,82 (94,58-134,58)	0,421-0,210 ^a	7,72 (0,74-2,03)
	<i>Severe</i>	11	91,93 (44,44-190,19)		
MLR	<i>Non-severe</i>	66	0,23 (0,04-1,59)	0,617-0,309 ^b	
	<i>Severe</i>	11	0,30 (0,06-1,09)		
			<i>Mean rank MLR kelompok Non-severe: 38,47</i>		
			<i>Mean rank MLR kelompok Severe: 42,18</i>		
dNLR	<i>Non-severe</i>	66	0,99 (0,81-1,23)	0,126-0,063 ^a	1,56 (0,87-2,80)
	<i>Severe</i>	11	1,57 (0,29-1,36)		

Uji T tidak berpasangan (2 tailed - 1-tailed)

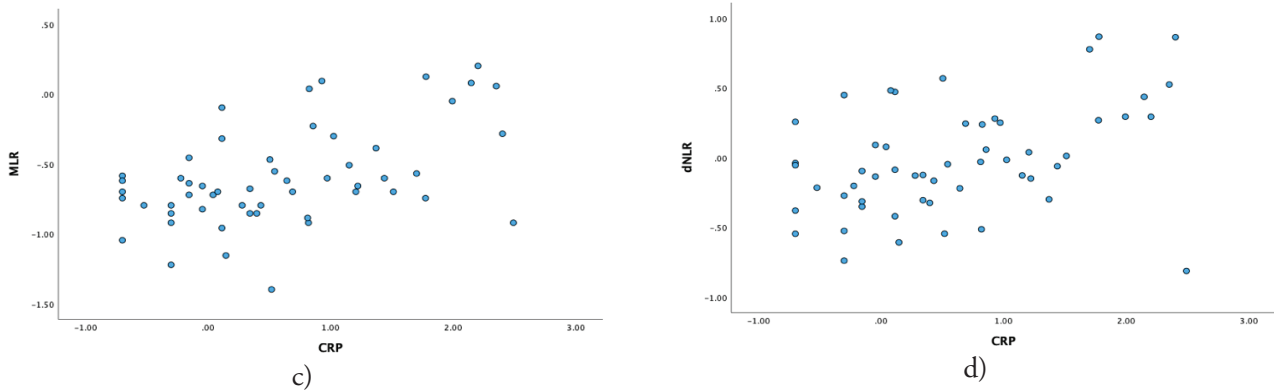
Uji Mann-Whitney (2 tailed – 1 tailed)



a)



b)



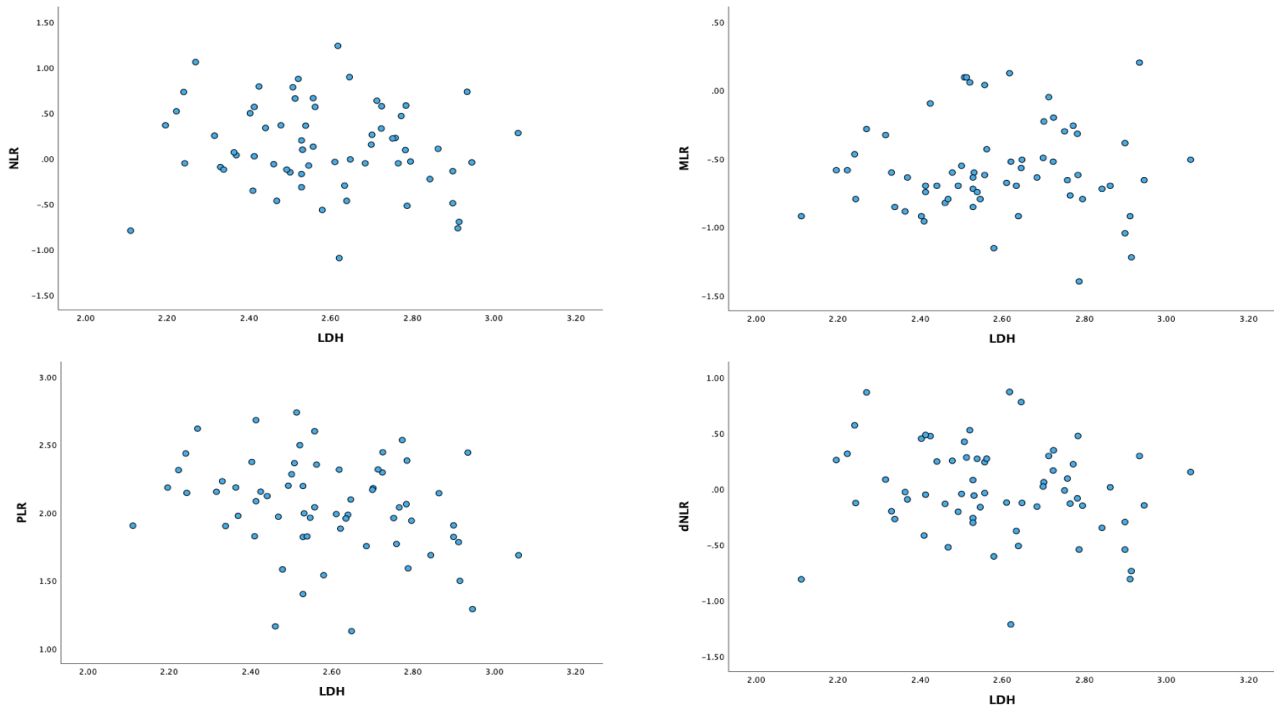
Gambar 4. Grafik *scatterplot* antara nilai (a) NLR, (b) PLR, (c) MLR, dan (d) dNLR dengan kadar CRP

Tabel 4. Hasil analisis korelasi parameter laboratorium

Variabel 1	Variabel 2	r	p
NLR	CRP	0,452	< 0,001 ^a
	LDH	-0,142	0,259 ^a
PLR	CRP	0,167	0,227 ^a
	LDH	-0,274	0,027 ^a
MLR	CRP	0,456	< 0,001 ^b
	LDH	0,063	0,616 ^b
dNLR	CRP	0,413	0,002 ^a
	LDH	-0,185	0,140 ^a

a. Uji korelasi Pearson

b. Uji korelasi Spearman



Gambar 5. Grafik *scatterplot* antara nilai (a) NLR, (b) PLR, (c) MLR, dan (d) dNLR dengan kadar LDH

Secara statistik, tidak didapatkan hubungan bermakna antara parameter laboratoris NLR, PLR, MLR dan dNLR dengan derajat keparahan COVID-19 pada anak.

Berdasarkan uji korelasi, didapatkan korelasi positif bermakna antara NLR, MLR, dan dNLR dengan kadar CRP; dan didapatkan korelasi negatif bermakna antara PLR dengan kadar LDH, dapat diinterpretasikan sebagai berikut:

- Terdapat korelasi positif bermakna antara NLR dengan kadar CRP ($p < 0,001$) dengan kekuatan korelasi sedang ($r = 0,452$)
- Terdapat korelasi negatif bermakna antara PLR dengan kadar LDH ($p = 0,027$) dengan kekuatan korelasi lemah ($r = -0,274$)
- Terdapat korelasi positif bermakna antara MLR dengan kadar CRP ($p < 0,001$) dengan kekuatan korelasi sedang ($r = 0,456$)
- Terdapat korelasi positif bermakna antara dNLR dengan kadar CRP ($p = 0,002$) dengan kekuatan korelasi sedang ($r = 0,413$)

Pembahasan

Sebagian besar COVID-19 pada anak tergolong kasus *non-severe*, tetapi beberapa di antaranya mengalami kasus *severe* hingga membutuhkan perawatan intensif bahkan berakhir dengan kematian. Mortalitas dapat dicegah dengan cara mendeteksi dini pasien yang berisiko untuk mengalami COVID-19 *severe*, salah satunya melalui parameter inflamasi yang berasal dari pemeriksaan darah rutin dan hitung jenis. Beberapa studi terdahulu telah meneliti mengenai parameter-parameter tersebut dalam peranannya sebagai prediktor mortalitas pada pasien dewasa, tetapi studi yang meneliti parameter tersebut sebagai prediktor mortalitas pada populasi anak masih sangat terbatas jumlahnya.^{8-11,15}

Berdasarkan analisis studi ini, tidak ditemukan perbedaan rerata NLR, PLR, MLR, dan dNLR antara kelompok anak dengan COVID-19 kasus *severe* dibandingkan *non-severe*. Hasil analisis menunjukkan adanya hubungan faktor komorbiditas lebih dari satu dan peningkatan LDH cenderung mengalami kasus COVID-19 *severe*. Berdasarkan hasil uji korelasi, ditemukan adanya korelasi positif antara peningkatan kadar NLR, MLR, dan dNLR dengan kadar CRP dan adanya korelasi negatif antara PLR dengan kadar LDH.

Sebagai respons dari inflamasi sistemik atau kondisi stres, diduga terjadi peningkatan produksi netrofil dan menyebabkan apoptosis limfosit sehingga menimbulkan netrofilia dan limfopenia yang pada akhirnya meningkatkan NLR.¹² Trombosit berperan dalam proses koagulasi dengan mensekresi sitokin proinflamatorik sehingga menyebabkan migrasi leukosit dan penempelan pada sel endotel, trombosit juga berperan penting dalam proses inflamasi.¹⁹ Beberapa studi terdahulu telah menemukan hubungan antara parameter laboratorium tersebut dengan luaran klinis dan sebagai prediktor mortalitas pada pasien dewasa dengan COVID-19.

Yilmaz dkk,¹⁴ pada bulan Januari 2020 – Januari 2021 melakukan studi dengan menganalisis peran prediktif biomarker NLR, dNLR, MLR, PLR, *systemic inflammation response index* (SII) dan *systemic inflammatory response index* (SIRI) terhadap mortalitas pada COVID-19 pada dewasa. Studi ini menemukan hubungan antara dNLR dengan mortalitas pasien dalam 28 hari, menggunakan nilai *cut-off* 3,64. Studi lain oleh Asghar dkk¹⁵ adalah dengan 1000 orang subjek dengan COVID-19 yang berasal dari senter tunggal, menggunakan nilai *cut-off* NLR 4,23 dan dNLR 2,63 pada analisis ROC. Studi ini menemukan hubungan statistik antara NLR dan dNLR dengan perawatan di ICU, kematian, dan penggunaan ventilasi invasif pada analisis multivariat.

Pada tahun 2020, Yilmaz dkk¹⁴ juga melakukan sebuah studi retrospektif di Istanbul, Turki dengan menganalisis parameter hematologi rutin dan rasio hematologi (NLR, MLR, ELR, BLR, dan MPV/PC, CRP, LDH) pada pasien anak dengan RT-PCR positif dan membandingkannya dengan pasien anak dengan RT-PCR negatif. Dari total 204 subjek (usia 1 bulan – 18 tahun), yang terdiri dari 98 pasien positif dan 106 negatif; studi ini menemukan parameter laboratoris yang bermakna selain leukosit, netrofil, monosit, basofil, trombosit, CRP serta LDH; yaitu *eosinophil-to-lymphocyte ratio* (ELR) dan *basophil-to-lymphocyte ratio* (BLR).¹¹

Mathews dkk,¹² di India pada tahun 2015-2017, melakukan studi kohort retrospektif dengan membandingkan antara peningkatan nilai PLR, NLR, dan sor PELOD-2 sebagai prediktor mortalitas pada pasien anak (usia 1 bulan – 18 tahun) yang dirawat di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU). Dari analisis pada populasi studi yang berjumlah 18 orang, studi ini menemukan bahwa peningkatan PLR dapat

memprediksi mortalitas (77,8%) di PICU dengan ketepatan yang lebih unggul dari segi sensitivitas, spesifisitas, PPV, dan NPV; bila dibandingkan dengan skor PELOD-2 (72,2%) dan peningkatan NLR (61,1%).

Disisi lain, Yazaki dkk¹³ melakukan studi *cross-sectional* di Brazil pada tahun 2019, dengan total subjek 170 anak (usia > 4 tahun) dan remaja dan menemukan bahwa tidak ada perbedaan nilai NLR dan PLR antara kelompok anak – remaja dengan *overweight* dan tanpa *overweight*. Studi ini menyatakan adanya asosiasi langsung dan independen dari PLR dengan BMI dan *waist-to-height ratio* (WHTR) pada anak dan remaja, tetapi asosiasi tersebut tidak ditemukan pada NLR.

Studi ini merupakan studi pertama di Indonesia yang menganalisis parameter NLR, PLR, MLR, dan dNLR terkait dengan derajat keparahan COVID-19 pada populasi anak. Dalam melaksanakan studi, kami menemukan beberapa keterbatasan. Pertama, total sampel berjumlah relatif sedikit, dapat disebabkan tingginya jumlah kasus asimtomatik dan kasus dengan gejala ringan sehingga jumlah kasus COVID-19 pada anak sulit terdeteksi. Kedua, infeksi SARS-CoV pada anak memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dewasa sehingga jumlah kasus *severe* yang tercatat tidak sebanding dengan kasus *non-severe* dan lebih sulit untuk melakukan analisis pada kelompok *severe*. Ketiga, studi ini dilakukan hanya pada satu senter (RSUD Ulin Banjarmasin) sehingga hasil analisis belum dapat diaplikasikan untuk seluruh populasi anak.

Kesimpulan

Prognosis COVID-19 pada anak sebagian besar baik, meskipun beberapa kasus termasuk kelompok *severe*. Beberapa parameter rasio dari pemeriksaan darah rutin dan hitung jenis telah diteliti dan sebagian besar menunjukkan potensi sebagai penanda mortalitas pada beberapa kondisi klinis, termasuk COVID-19. Studi ini menemukan korelasi positif yang signifikan antara NLR, MLR, dan dNLR dengan kadar CRP pada pasien anak dengan COVID-19, tetapi belum ditemukan perbedaan signifikan antara kelompok *severe* dan *non severe*. Studi lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan analisis yang lebih memadai perlu dilakukan dengan perbandingan jumlah kasus *severe* dan *non severe* yang seimbang.

Daftar pustaka

1. Huang C, Wang Y, Li X, dkk. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
2. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J* 2020;43:328-33.
3. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. national institutes of health. Diakses 18 November 2022. Didapat dari <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
4. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Diakses 16 November 2022. Didapat dari: <https://covid19.who.int/table>.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Dashboard [internet]. 2022. Diakses 7 Februari 2023. Didapat dari: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19>.
6. Mustafa NM, Selim LA. Characterization of COVID-19 pandemic in pediatric age group: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2020;128: 104395.
7. Soebandrio A, Kusumaningrum, Yudhaputri FA, dkk. Characteristics of children with confirmed SARS-CoV-2 infection in Indonesia. *J Clin Virol Plus* 1 (2021): 100027. doi.org/10.1016/j.jcvp.2021.100027.
8. Suhartono, Wijaya I, Dalimoenthe NZ. The correlation of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and monocytes-to-lymphocytes ratio (MLR) with disease severity in hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Bali Med J* 2021;10:653- 8.
9. Citu C, Gorun F, Motoc A, Sas I, Gorun OM, Burlea B, dkk. The predictive role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 mortality. *Diagnostics* 2022;12:122.
10. Pasaribu FM, Setyaningtyas A, Andarsini MR. Neutrophil to lymphocyte ratio, monocyte to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume as a predictor of sepsis mortality in children at Dr. Soetomo General Hospital. *Crit Care Shock* 2021;24: 65-71.
11. Yilmaz S, Uzunoglu I, Inandiklioglu N, Cag Y, Karaaslan A, Cetin C, dkk. The evaluation of complete blood count ratios in children with 2019 novel coronavirus (2019-ncov) infection. *Med Sci* 2022;11: 214-9.
12. Mathews S, Rajan A, Soans ST. Prognostic value of rise in neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) dan platelet to lymphocyte ratio (PLR) in predicting the mortality in paediatric intensive care. *Int J Contemp Pediatr*. 2019;6:1052-8.
13. Yazaki LG, Faria JCP, Suano de Souza FI, Sarni ROS. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios of overweight children and adolescents. *Rev Assoc Med Bras* 2022;68:1006-10.
14. Yilmaz A, Taskin O, Demir U, Soylu VG. Predictive role of biomarkers in COVID-19 mortality. *Cureus* 2023;15:e34173.
15. Asghar MS, Akram M, Yasmin F, Najeeb H, Naeem U, Gaddam M, dkk. Comparative analysis of neutrophil to lymphocyte ratio and derived neutrophil to lymphocyte ratio

- with respect to outcomes of in-hospital coronavirus disease 2019 patients: a retrospective study. *Front Med* 2022;9:95156.
16. WHO. *Clinical management of COVID-19: living guideline*, 13 January 2023. Geneva: WHO; 2022. h.30-2.
 17. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Diakses 6 Februari 2023. Diunduh dari: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>.
 18. Choi SH, Choi JH, Yun KW. Therapeutics for the treatment of coronavirus disease 2019 in children and adolescents. *Clin Exp Pediatr* 2022;65:377-86.
 19. Türkkän E, Dag ND, Arabaci C, Dikker O, Dag H. Evaluation of inflammatory hematological ratios (NLR, PLR, MLR and Monocyte/HDL-Cholesterol Ratio) in obese adolescents. *Iberoamerican J Med* 2022;1:11-7.