



Korelasi Antara Rasio Neutrofil Limfosit Dengan Derajat Klinis Anak Terkonfirmasi COVID-19

Raniathia Frieska¹, Amirah Zatil Izzah², Rizki Rahmadian³

¹ S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

² Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

³ Bagian Orthopedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: COVID-19 adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 dan menjadi pandemic sejak kemunculannya pertama pada awal tahun 2020. Di Indonesia, anak di bawah usia 18 tahun merupakan 13% dari kasus konfirmasi dengan 1% kematian. Derajat klinis yang paling banyak ditemukan pada anak tergolong lebih ringan dibandingkan dewasa. Rasio neutrofil limfosit (NLR) adalah biomarker yang digunakan untuk mendeteksi dini beratnya derajat klinis COVID-19.

Objektif: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara NLR dengan derajat klinis anak terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Metode: Penelitian ini merupakan studi analitik retrospektif dengan desain cross-sectional menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien dengan total sampel 41 anak dengan kasus terkonfirmasi COVID-19 periode Maret 2020 – Desember 2021. Korelasi gamma akan digunakan untuk menilai korelasi antara dua variable.

Hasil: Penelitian ini menunjukkan kelompok usia terbanyak pada rentang usia 6-15 tahun (48,8%) dan jenis kelamin perempuan (56,1%). Lebih banyak sampel dengan derajat klinis ringan (51,4%) dengan nilai hitung neutrofil dan limfosit pada umumnya normal. Nilai NLR < 3,13 ditemukan pada 85,7% sampel. Ditemukan korelasi positif yang kuat ($r=0,748$, $p=0,018$) antara NLR dan derajat klinis. Nilai NLR < 3,13 lebih banyak ditunjukkan pada derajat klinis ringan (61,1%) dibandingkan dengan derajat klinis berat (25%). Nilai NLR $\geq 3,13$ lebih banyak ditunjukkan pada derajat klinis berat (60%) dan tidak sama sekali pada derajat klinis ringan.

Kesimpulan: Kesimpulan penelitian ini adalah sebagian besar kasus COVID-19 pada anak di RSUP Dr. M. Djamil Padang berumur 6-15 tahun, perempuan, berderajat klinis ringan, nilai hitung neutrofil dan limfosit normal. Lebih dari sebagian pasien ditemukan dengan nilai NLR < 3,13 serta terdapat korelasi positif yang kuat antara NLR dengan derajat klinis COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, anak, derajat klinis, NLR

Abstract

Background: Coronavirus disease-19 is an infectious disease caused by SARS-CoV-2 and has become a global pandemic ever since its appearance in early 2020. It is estimated that 13% of confirmed COVID-19 cases in Indonesia consist of children from age below 18 with 1% CFR. The most common clinical degree in children confirmed to be milder than adults. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is a potential biomarker for early detection of severe COVID-19.

Objective: This study aims to determine the correlation between NLR with case severity of children with confirmed COVID-19 in Dr. M. Djamil Hospital, Padang.

Method: This study was a retrospective analytic study with cross-sectional design using patient's medical record with total sample of 41 pediatric patients with confirmed case of COVID-19 for the period March 2020 – December 2021. Gamma correlation will be used to evaluate correlation between two variables.

Results: The results of this study indicate that the largest age group is in the age range of 6-15 years old (48.8%) and are female (56.1%). There are many samples with mild clinical degree (51.4%) and most of them have normal neutrophil and lymphocytes count. NLR < 3.13 found in 85.7% sample. There is a significant positive strong correlation ($r=0.748$, $p<0.05$) of NLR with COVID-19's case severity. NLR values of < 3.13 were more shown in mild clinical degrees (61.1%) compared to severe clinical degrees (25%). NLR values ≥ 3.13 were more shown at severe clinical degrees (60%) and not at all at mild clinical degrees.

Conclusion: This study concludes that most of the COVID-19 cases in children at RSUP Dr. M. Djamil Padang aged 6-15 years, female, with mild clinical degree, also normal neutrophil and lymphocytes count. More than a subset of patients were found with an NLR value of < 3.13 and there was a strong positive correlation between NLR and case severity of COVID-19.

Keyword: COVID-19, children, case severity, NLR

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

COVID-19 adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 dan menjadi pandemi sejak kemunculannya pertama pada awal tahun 2020. Gejala klinis ringan umumnya ditemukan pada pasien anak.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Karakteristik usia, jenis kelamin, derajat klinis, nilai hitung neutrofil dan limfosit, dan nilai NLR serta korelasi antara NLR dengan derajat klinis anak dengan COVID-19.

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: "+62 (821) 69735545"

E-mail: frieska.raniathia@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: July 30th, 2022

Revised: March 10th, 2023

Available online: March 31th, 2023

Pendahuluan

Coronavirus Disease-19 (COVID-19) merupakan penyakit jenis baru yang pertama kali diidentifikasi pada 31 Desember 2019 di Wuhan, China sebagai cluster virus pneumonia. Pada 11 Maret 2020 *World Health Organization* (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai pandemi akibat besarnya tingkat penyebaran dan keparahan yang disebabkan oleh virus ini.^{1,2} Kasus COVID-19 di dunia per 9 September 2021, terdapat lebih dari 219 juta kasus konfirmasi positif COVID-19.³ Indonesia memiliki kasus tertinggi di Asia Tenggara dengan jumlah kasus saat ini mencapai 4,15 juta.⁴ Kasus ini semakin hari masih bertambah hingga sekarang.

Di Indonesia, anak di bawah usia 18 tahun merupakan 13% dari kasus yang dikonfirmasi dengan 1% kematian. Pada September 2021, tercatat sebanyak 4.213.414 kasus konfirmasi COVID-19 dan 547.743 kasus diantaranya terjadi pada anak usia <18 tahun dengan jumlah kematian mencapai 1.418 jiwa.⁵

Coronavirus Disease 19 (COVID-19) disebabkan oleh infeksi virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang termasuk dalam genus β -coronavirus. Infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan penurunan limfosit dan peningkatan sitokin yang berlebihan pada pasien.⁶ Hal ini menyebabkan ketidakseimbangan respons imun sehingga terjadi reaksi hiperinflamasi yang berkontribusi terhadap beratnya gejala penyakit yang dialami pasien.

Diagnosis COVID-19 dapat diklasifikasi berdasarkan derajat klinis pasien, mulai dari sakit ringan hingga sakit berat yang disertai komplikasi. Manifestasi gejala klinis yang terjadi pada anak pada umumnya tergolong lebih ringan, yaitu batuk (48,5%), eritema faring (46,2%) dan demam minimal 37,5°C (41,5%). Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa mortalitas yang terjadi pada anak dengan COVID-19, yaitu

sebanyak 0-0,2%.⁷ Penelitian ini mendapatkan tingkat kematian COVID-19 pada anak lebih rendah dibandingkan dengan tingkat kematian COVID-19 pada anak di Indonesia yaitu sebesar 1%.⁵ Hal ini mungkin disebabkan oleh perbedaan derajat manifestasi klinis yang terjadi.

Pada infeksi SARS-CoV-2 terdapat beberapa biomarker yang dapat digunakan untuk menilai kondisi fisiologis tubuh termasuk menilai berat, progresifitas serta prognosis penyakit. Biomarker pada infeksi SARS-CoV-2 salah satunya diperoleh melalui pemeriksaan laboratorium darah rutin yaitu rasio neutrofil dan limfosit. Neutrofil yang diregulasi oleh sel mast, sel epitel dan makrofag berperan dalam proses inflamatori. Leukosit merespons stres dengan meningkatkan neutrofil dan mengurangi kadar limfosit. Rasio kedua parameter ini, neutrofil-limfosit ratio (NLR), digunakan sebagai penanda inflamasi atau biomarker.^{8,9}

Rasio neutrofil-limfosit umum digunakan untuk memprediksi prognosis dan respons terapi awal pada pneumonia dan juga memiliki spesifitas dan sensitivitas yang tinggi (0,81 dan 0,64) terhadap virus SARS-CoV-2. Infeksi SARS-CoV-2 pada dasarnya merupakan *pneumonia-like-infection* dan memiliki gejala utama gangguan pernapasan menyebabkan NLR menjadi pilihan utama dalam penelitian ini dibandingkan dengan biomarker lainnya.^{10,11}

Penelitian mengenai hubungan NLR dengan derajat klinis dilakukan oleh *Kastamonu Training and Research Hospital*, Kastamonu, Turki terhadap 79 orang anak dengan COVID-19. Penelitian ini menyimpulkan terdapat hubungan yang bermakna antara NLR dengan derajat klinis, yaitu jumlah anak yang bergejala pada anak kelompok NLR tinggi (>3.13) lebih banyak dibandingkan pada anak dengan kelompok NLR rendah.¹²

Di Indonesia, penelitian yang dilakukan di RSUD Tarakan Provinsi Kalimantan Utara

menyimpulkan bahwa terdapat hubungan kuat antara peningkatan NLR dengan derajat klinis pasien. Pada hasil pemeriksaan, didapatkan nilai NLR pada anak yang mengalami infeksi COVID-19 dengan derajat klinis sedang mencapai $\geq 3,13$ dibandingkan dengan anak tanpa gejala/asimtomatik yang tidak mengalami peningkatan NLR.¹⁰

Infeksi COVID-19 pada anak walaupun sebagian besar memiliki gejala yang ringan dapat menyebabkan dampak besar terutama secara psikologis. Proses pembelajaran di rumah, kurangnya aktifitas di luar ruangan, kebiasaan diet dan tidur yang menyimpang cenderung mengganggu gaya hidup anak dan berpotensi menyebabkan agitasi, distres dan manifestasi neuropsikiatri lainnya.¹³ Selain itu, pandemi COVID-19 juga menyebabkan kunjungan pemeriksaan ke puskesmas atau posyandu berkurang sehingga berdampak kepada tumbuh kembang anak.¹⁴

RSUP Dr. M. Djamil Padang merupakan rumah sakit tipe A dan rumah sakit rujukan wilayah Sumatera Bagian Tengah. Sampai saat ini, belum ada penelitian mengenai korelasi rasio neutrofil-limfosit dengan derajat klinis di RSUP Dr. M. Djamil Padang sehingga peneliti ingin mengetahui bagaimana korelasi rasio neutrofil-limfosit dengan derajat klinis anak terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif analitik dengan desain *cross-sectional*. Data diambil dari rekam medik anak dengan diagnosis konfirmasi COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien anak usia 0-18 tahun yang terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang bulan Maret 2020 – Desember 2021.

Penelitian ini dilakukan dengan kriteria eksklusi yaitu pasien dengan komorbid berupa penyakit keganasan darah dan tumor, infeksi sistemik, penyakit autoimun, bronkopneumonia, sindrom nefrotik, serta riwayat penggunaan kortikosteroid jangka panjang (>14 hari).

Besar sampel minimal yang dibutuhkan adalah sebanyak 42 orang. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *consecutive sampling*. Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui karakteristik sampel berupa usia, jenis kelamin,

derajat klinis, nilai hitung neutrofil dan limfosit serta pada nilai NLR pasien. Analisis bivariat dilakukan menggunakan analisis nonparametrik *gamma correlation* pada 2 variabel yaitu NLR sebagai variabel bebas dan derajat klinis COVID-19 sebagai variabel terikat. Analisis ini bertujuan untuk menilai korelasi antara peningkatan NLR ($\geq 3,13$) dan tidak ada peningkatan NLR ($< 3,13$) dengan derajat klinis COVID-19 anak di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Perhitungan statistik dianggap bermakna jika nilai $p < 0,05$.

Penelitian ini telah lulus kaji etik dengan nomor surat LB.02.02/5.7/181/2022 oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Hasil

Penelitian ini dilakukan dengan mengambil data rekam medik pasien anak dengan konfirmasi COVID-19 periode Maret 2020 – Desember 2021. Karakteristik umum responden penelitian dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden

Karakteristik	f (n = 41)	%
Usia (tahun)		
0 – 2	12	29.3
3 – 5	4	9.8
6 – 15	20	48.8
16 – 18	5	12.2
Jenis Kelamin		
Laki-laki	18	43.9
Perempuan	23	56.1

Berdasarkan tabel 1 dapat disimpulkan bahwa sampel terbanyak merupakan anak berusia 6 – 15 tahun (48,8%) dan jenis kelamin perempuan (56,1%).

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Derajat Klinis

Derajat Klinis	f	%
Ringan	22	53.7
Sedang	7	17.1
Berat	12	29.3
Total	41	100.0

Berdasarkan tabel 2 diketahui bahwa terdapat lebih banyak sampel dengan derajat klinis ringan (51,4%).

Berdasarkan tabel 3 dapat disimpulkan bahwa sebagian besar sampel memiliki nilai hitung jenis neutrofil dan limfosit normal diikuti dengan gambaran neutrofilia (36,6%) dan gambaran limfositopenia (17,1%).

Tabel 3. Interpretasi Nilai Neutrofil Dan Nilai Limfosit

Interpretasi	f (n = 41)	%
Nilai Neutrofil		
Neutropenia	4	9.8
Normal	22	53.7
Neutrofilia	15	36.6
Nilai Limfosit		
Limfositopenia	7	17.1
Normal	31	75.6
Limfositosis	3	7.3

Tabel 4. Gambaran Rasio Neutrofil-Limfosit

NLR	f	%
< 3.13	36	87.8
≥ 3.13	5	12.2
Total	41	100.0

Berdasarkan tabel 4 diketahui bahwa terdapat lebih banyak sampel yang memiliki nilai NLR <3.13 (85.7%).

Tabel 5. Korelasi Antara Rasio Neutrofil-Limfosit Dengan Derajat Klinis

NLR	Derajat Klinis			Total f (%)
	Ringan f (%)	Sedang f (%)	Berat f (%)	
<3.13	22 (61.1)	5 (13.9)	9 (25.0)	36 (100)
≥3.13	0 (.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	5 (100)
Total	22 (53.7)	7 (17.1)	12 (29.3)	41 (100)

Uji statistik yang digunakan pada penelitian ini adalah uji korelasi gamma. Berdasarkan nilai koefisien korelasi (r), kekuatan korelasi antara NLR dengan derajat klinis menunjukkan korelasi positif yang kuat ($r = 0,748$). Selain itu, didapatkan nilai $p = 0,018$ yang menandakan terdapat hubungan yang signifikan antara rasio neutrofil-limfosit dengan derajat klinis ($p < 0,05$). Nilai NLR <3.13 lebih banyak ditunjukkan pada derajat klinis ringan (61,1%) dibandingkan dengan derajat klinis berat (25%) sementara nilai NLR ≥3.13 lebih banyak ditunjukkan pada derajat klinis berat (60%) dan tidak sama sekali pada derajat klinis ringan.

Pembahasan

Karakteristik Responden

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 1, menunjukkan karakteristik responden berdasarkan usia dan jenis kelamin. Rentang usia terbanyak pasien COVID-19 yang dirawat di bangsal anak RSUP Dr. M. Djamil Padang adalah 6-15 tahun (usia sekolah) sebanyak 20 orang (48,8%) dengan rata-rata berusia 8 tahun. Temuan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di wilayah Kalimantan Utara oleh

Kurniawan dengan kelompok usia terbanyak adalah kelompok usia 6-15 tahun sebanyak 56,25%.¹⁰ Data dari meta-analisis yang dilakukan oleh Badal, *et al.*, juga menemukan hasil serupa dengan kelompok usia terbanyak yaitu 6-10 tahun sebanyak 25% diikuti dengan usia 10-14 tahun sebanyak 23% dan yang paling sedikit sebanyak 15% berusia 14-18 tahun dengan rata-rata usia populasi berusia 8 tahun.¹⁵

Temuan banyaknya anak usia sekolah yang terkonfirmasi COVID-19 berhubungan erat dengan kepatuhan pelaksanaan protokol kesehatan. Menurut studi kasus yang dilakukan Imdatul M., siswa kurang menerapkan protokol kesehatan sehari-hari akibat siswa yang memakai masker menjadi bahan tertawaan teman, tidak memiliki masker maupun *hand sanitizer* untuk cuci tangan, dan orang tua tidak memberi contoh atau tidak mengawasi anak dalam menjaga kepatuhan protokol kesehatan.¹⁶

Tabel 1 juga memperlihatkan pasien dengan jenis kelamin perempuan (56,1%) lebih banyak dibandingkan pasien laki-laki (43,9%) dengan perempuan 1,27 kali lebih banyak dibandingkan laki-laki. Temuan ini sejalan dengan penelitian di Kastamonu, Turki oleh Yildiz, *et al.*, dimana sebanyak 57% sampel adalah perempuan.¹² Berbanding terbalik dengan penelitian Kurniawan yang didominasi oleh laki-laki sebanyak 62,5% dan hasil meta-analisis yang dilakukan Badal, *et al.*, menunjukkan laki-laki 1,34 kali lebih banyak dibandingkan perempuan.^{10,15}

Secara umum, pengaruh jenis kelamin terhadap imunitas berhubungan melalui dosis *immune-related genes* yang ada pada kromosom X, atau efek hormon seks terhadap sel imun.¹⁷ Selain itu, gaya hidup sehari-hari juga dapat berpengaruh terhadap kecenderungan infeksi COVID-19. Penelitian sebelumnya dinilai bahwa wanita cenderung tidak mematuhi protokol kesehatan seperti *social distancing* dan memakai masker saat pertemuan sosial. Sementara itu, pria cenderung terpapar dengan perilaku risiko tinggi seperti merokok dan konsumsi alkohol, lingkungan pekerjaan yang meningkatkan risiko paparan infeksi.¹⁸

Distribusi Derajat Klinis

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 2, dapat disimpulkan bahwa di bangsal anak RSUP Dr. M. Djamil Padang derajat klinis yang paling

banyak ditemukan adalah derajat klinis ringan sebanyak 22 orang (53,7%) diikuti dengan berat sebanyak 12 orang (29,3%) dan sedang sebanyak 7 orang (17,1%). Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa derajat klinis ringan lebih sering ditunjukkan pada anak dengan COVID-19 dibandingkan pasien dewasa.^{15,19,20}

Penelitian Kurniawan menunjukkan derajat klinis ringan mendominasi sebanyak 22 orang (68,75%) diikuti dengan derajat klinis sedang (18,75%), dan anak tanpa gejala/asimtomatik (12,25%). Tidak ada sampel dengan derajat klinis berat.¹⁰ Penelitian Yildiz, *et al.*, menunjukkan dari 79 pasien yang dirawat sebanyak 29 orang merupakan asimtomatik dan 50 pasien simtomatik yang dibagi berdasarkan kelompok gejala dengan rincian sebanyak 43 bergejala ringan, 6 bergejala sedang dan 1 bergejala berat. Disimpulkan sebesar 91,1% kasus merupakan pasien asimtomatik/gejala ringan.¹² Beberapa hasil studi lain juga menunjukkan kecenderungan anak dengan gejala klinis ringan.¹⁵ Dalam meta-analisis yang dilakukan terhadap 20 studi oleh Badal, *et al.*, hanya terdapat 5% kasus dengan klasifikasi *severe* dan mayoritas sebanyak 84% kasus *non-severe*, disertai dengan *case fatality rate* (CFR) sebesar 0,3%.¹⁵

Gejala klinis COVID-19 pada anak cenderung lebih ringan dibandingkan dewasa^{7,19,20} Hal ini disebabkan oleh meningkatnya ekspresi reseptor ACE2 dan TMPRSS2 protease yang bekerja sebagai jalan masuk virus SARS-CoV-2 bersamaan dengan umur. Hal tersebut mengakibatkan sedikitnya replikasi virus atau kerentanan yang lebih rendah terhadap infeksi pulmoner.²¹

Penelitian yang dilakukan oleh Vono M *et al.*, menyimpulkan bahwa respons imun bawaan anak sama kuat dengan dewasa, Namun, respons imun ini berlangsung lebih cepat dibandingkan dewasa yang cenderung persisten.²² Menurut Zhang *et al.*, derajat klinis berat berkaitan dengan rendahnya respons awal IFN yang diikuti dengan respons inflamasi yang tidak terkendali dan persisten.²³ Dimana kecepatan penyelesaian respons inflamasi ini sangat menentukan arah keluaran penyakit.²⁴

Respons lokal bekerja lebih efisien dalam mengeliminasi virus. Penelitian yang dilakukan oleh Pierce *et al.*, menunjukkan bahwa dibandingkan dengan dewasa, anak memiliki respons imun bawaan yang kuat di rongga pernapasan atas, ditunjukkan oleh respons IFN- γ

dan IFN- α yang kuat.²⁵ Anak juga memiliki jumlah limfosit yang lebih banyak dibandingkan dewasa, yang dapat membuat kontrol penyakit menjadi lebih baik.²²

Vono M *et al.*, menemukan bahwa terjadi penurunan sel T, sel B dan sel Nk *post* infeksi, hal ini kemungkinan besar terjadi akibat sel-sel tersebut banyak direkrut sebagai respons imun lokal sehingga infeksi lebih cepat teratasi dibandingkan pada dewasa. Hipotesis ini didukung dengan adanya peningkatan sel Nk di hari ke-5 setelah gejala.²²

Interpretasi Nilai Hitung Neutrofil Dan Limfosit

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 3, menunjukkan bahwa sebagian besar sampel menunjukkan karakteristik nilai hitung neutrofil maupun limfosit dalam jumlah normal. Terdapat 15 dari 41 sampel (36,6%) dengan karakteristik neutrofilia dan hanya 4 sampel (9,8%) dengan karakteristik neutropenia. Sementara itu, karakteristik limfositopenia (17,1%) memiliki frekuensi sedikit lebih besar dibandingkan limfositosis (7,3%) dengan perbedaan sebanyak satu sampel.

Hal ini sejalan dengan hasil meta-analisis Irfan O, *et al.*, yang menunjukkan karakteristik limfositopenia (19%) lebih banyak dibandingkan limfositosis (8,2%) serta neutrofilia (7,8%) sebagai gambaran yang dapat ditemukan pada anak konfirmasi COVID-19.²⁶

Hasil penelitian yang dilakukan di Amerika oleh Feldstein, *et al.*, pada pasien MIS-C menunjukkan bahwa 92% pasien menunjukkan setidaknya 4 atau lebih hasil laboratorium yang mengindikasikan inflamasi. Mayoritas memiliki peningkatan pada CRP, limfositopenia, neutrofilia, peningkatan feritin, D-Dimer, hipoalbuminemia, atau anemia. Gambaran limfositopenia dan neutrofilia ini ditemukan pada >75% sampel pada usia 13-20 tahun (N=45, 182).²⁷

Gambaran Rasio Neutrofil-Limfosit

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 4, dapat disimpulkan bahwa lebih banyak sampel yang menunjukkan nilai NLR <3,13 (87,8%) dibandingkan dengan nilai NLR \geq 3,13 (12,2%). Hal ini sejalan dengan penelitian Yildiz, *et al.*, yang menunjukkan dari total 76 sampel sebanyak 65 dengan nilai NLR <3,13 (85,5%).¹² Berbeda

dengan hasil penelitian Kurniawan dimana nilai NLR $\geq 3,13$ lebih mendominasi dengan persentase sebesar 65,6%.¹⁰

Peningkatan bermakna NLR menunjukkan peningkatan proses inflamasi dan dapat berkaitan dengan prognosis yang buruk.⁹ Pengukuran NLR diperlukan untuk mengukur stratifikasi risiko, menilai prognosis, peringatan untuk tanda awal dari gejala COVID-19 yang berat.²⁸

Pengukuran nilai NLR secara langsung dipengaruhi oleh nilai hitung neutrofil dan limfosit sampel.²⁹ Selain itu, nilai normal NLR juga dipengaruhi oleh usia dimana sejak umur 3-18 tahun terjadi peningkatan nilai NLR dari 0,99-1,76 baik pada laki-laki maupun perempuan.³⁰

Korelasi Antara Rasio Neutrofil-Limfosit Dengan Derajat Klinis

Hasil analisis dengan uji korelasi gamma pada penelitian ini mendapatkan nilai koefisien korelasi (r) = 0,748 ($p < 0,05$), hal ini menunjukkan korelasi positif yang kuat dan didapatkan hubungan yang signifikan antara NLR dengan derajat klinis anak konfirmasi COVID-19. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yildiz bahwa sebanyak 44,6% sampel dengan nilai NLR $< 3,13$ merupakan sampel asimtomatik dan 55,4% merupakan sampel simtomatik. Nilai NLR $\geq 3,13$ hanya ditunjukkan oleh sampel simtomatik (100%) dan tidak sama sekali pada pasien asimtomatik.¹²

Penelitian yang dilakukan Kurniawan mendapatkan nilai $r = 0,748$ ($p < 0,001$), berarti menunjukkan korelasi positif yang kuat dan hubungan yang signifikan antara NLR dengan derajat klinis. Dimana seiring meningkatnya derajat klinis maka semakin tinggi pula nilai NLR, ditunjukkan dengan semua anak dengan derajat klinis sedang memiliki nilai NLR $\geq 3,13$ dan tidak satupun anak dengan derajat klinis asimtomatik yang mengalami kenaikan NLR.¹⁰

Vono M *et al.*, menemukan bahwa penurunan nilai hitung limfosit T dan B pada minggu pertama setelah onset gejala yang terjadi pada anak lebih besar dibandingkan dewasa. Selain itu, juga dapat terlihat nilai hitung neutrofil yang rendah pada 0-5 hari setelah onset gejala dan kemudian meningkat seiring penyembuhan penyakit.²² Sementara itu, aktivasi neutrofil *signatures* berkaitan dengan derajat klinis berat dimana aktivasi NETs dapat memperparah kerusakan sel

epitel paru.^{31,32} Hal ini berkontribusi dengan meningkatnya produksi sitokin saat badai sitokin yang memberikan efek secara sistemik dan menyebabkan kerusakan sistem organ tubuh.³³

Simpulan

Karakteristik anak terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2020-2021 berdasarkan umur terbanyak adalah rentang 6-15 tahun dan lebih dari separuh adalah jenis kelamin perempuan. Kriteria klinis terbanyak merupakan derajat klinis ringan yang ditemukan pada setengah anak terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2020-2021. Interpretasi nilai hitung jenis neutrofil dan limfosit anak terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2020-2021 pada umumnya memiliki hasil normal. Pada umumnya, anak terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2020-2021 menunjukkan nilai NLR $< 3,13$. Terdapat korelasi yang kuat dan signifikan antara nilai NLR dengan derajat klinis anak terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2020-2021. Lebih dari setengah pasien dengan NLR $\geq 3,13$ menunjukkan derajat klinis berat dan tidak satupun pasien dengan derajat klinis ringan mengalami peningkatan NLR.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan untuk semua pihak yang telah berkontribusi dan mendukung pembuatan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Handayani D dkk. Penyakit virus corona 2019. *Jurnal Respirologi Indonesia*. 2020;40(2):119-29. doi: 10.36497/jri.v40i2.101
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Listing of WHO's response to COVID-19 [Internet]. World Health Organization. [cited 2020 Nov 29]. Available from: <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
3. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard: Global Situation [Internet]. World Health Organization. [cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://covid19.who.int/>
4. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard: Indonesia Situation [Internet]. World Health Organization. [cited 2021 Jun 25]. Available from: <https://covid19.who.int/region/searo/country/id>
5. United Nations Children's Fund. Indonesia COVID-19 Response Situation Report [Internet]. United Nations Children's Fund. [cited 2021 Oct 24]. Available from:

- <https://www.unicef.org/documents/indonesia-covid-19-situation-report-september-2021>
6. Rosyanti L, Hadi I, Keperawatan Poltekkes Kemenkes Kendari J. The Immunity Response and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Cytokine Storm Literature Review. *Jurnal Kesehatan Madani Medika*. 11(02):176–201.
 7. Sankar J, Dhochak N, Kabra SK, Lodha R. COVID-19 in Children: Clinical Approach and Management. *Indian Journal of Pediatrics*. 2020;87(6):433–42. doi: 10.1007/s12098-020-03292-1.
 8. Usul E, San I, Bekgöz B, Sahin A. Role of hematological parameters in COVID-19 patients in the emergency room. *Biomarkers in Medicine*. 2020;14(13):1207–15. doi: 10.2217/bmm-2020-0317.
 9. Lagunas-Rangel F. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15):762–8. doi: 10.1002/jmv.25819.
 10. Kurniawan Sintoro D, Sintoro F, Artanti D. Hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinis COVID-19 pada pasien anak di RSUD Tarakan provinsi Kalimantan Utara. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(2): 449–52. doi: 10.15562/ism.v12i2.985
 11. Song CY, Xu J, He JQ, Lu YQ. COVID-19 early warning score: A multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. *medRxiv*. 2020; doi: 10.1101/2020.03.05.20031906
 12. Yildiz E, Cigri E, Dincer Z, Narsat A, Calisir B. High Neutrophil/Lymphocyte Ratios in Symptomatic Pediatric COVID-19 Patients. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2021;31:93–8. doi: 10.29271/jcpsp.2021.Supp2.S93.
 13. Ghosh R, Dubey MJ, Chatterjee S, Dubey S. Impact of COVID-19 on children: Special focus on the psychosocial aspect. *Minerva Pediatrica*. 2020;72(3): 226–35. doi: 10.23736/S0026-4946.20.05887-9.
 14. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Penilaian Cepat: Dampak Pandemi COVID-19 terhadap Layanan Imunisasi di Indonesia [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://www.unicef.org/indonesia/id/laporan/penilaian-cepat-layanan-imunisasi-di-indonesia>
 15. Badal S, Thapa Bajgain K, Badal S, Thapa R, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Virology*. 2021;135: 135:104715.. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104715.
 16. Ifdatul M. Studi Kasus: Gambaran Kepatuhan Protokol Kesehatan COVID 19 Terhadap Anak Usia Sekolah TPA di Mushola Al-Ikhlas Kelurahan Pasia Nan Tigo Padang Tahun 2021. 2021.
 17. Jun T, Nirenberg S, Weinberger T, Sharma N, Pujadas E, Cordon-Cardo C, et al. Analysis of sex-specific risk factors and clinical outcomes in COVID-19. *Communications Medicine*. 2021;1(1). doi: 10.1038/s43856-021-00006-2
 18. Ya'qoub L, Elgendy IY, Pepine CJ. Sex and gender differences in COVID-19: More to be learned! *Am Heart J Plus*. 2021;3:100011. doi: 10.1016/j.ahjo.2021.100011.
 19. Girona-Alarcon M, Bobillo-Perez S, Sole-Ribalta A, Hernandez L, Guitart C, Suarez R, et al. The different manifestations of COVID-19 in adults and children: a cohort study in an intensive care unit. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):4–11. doi: 10.1186/s12879-021-05786-5
 20. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*, 2020;109(6):1088–95. doi: 10.1111/apa.15270.
 21. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 323(23):2427–2429. doi: 10.1001/jama.2020.8707.
 22. Vono M, Huttner A, Lemeille S, Martinez-Murillo P, Meyer B, Baggio S, et al. Robust innate responses to SARS-CoV-2 in children resolve faster than in adults without compromising adaptive immunity. *Cell Reports*. 2021;37(1). doi: 10.1016/j.celrep.2021.109773.
 23. Zhang Q, Liu Z, Moncada-Velez M, Chen J, Ogishi M, Bigio B, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* (1979). 2020;370(6515). doi: 10.1126/science.abd4570
 24. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020;584(7821):463–9. doi: 10.1038/s41586-020-2588-y.
 25. Pierce CA, Sy S, Galen B, Goldstein DY, Orner E, Keller MJ, et al. Natural mucosal barriers and COVID-19 in children. *JCI Insight*. 2021;6(9):e148694. doi: 10.1172/jci.insight.148694.
 26. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood*. 2021; 106(5):440–448. doi: 10.1136/archdischild-2020-321385.
 27. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(4):334–46. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
 28. Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Frontiers in Pediatrics*. 2021; 8:607647. doi: 10.3389/fped.2020.607647.
 29. Imran MM, Ahmad U, Usman U, Ali M, Shaukat A, Gul N. Neutrophil/lymphocyte ratio—A marker of COVID-19 pneumonia severity. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(4):e13698. doi: 10.1111/ijcp.13698.
 30. Moosmann J, Krusemark A, Dittrich S, Ammer T, Rauh M, Woelfle J, et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2022;44(2):296–301. doi: 10.1111/ijlh.13768.
 31. Reusch N, de Domenico E, Bonaguro L, Schulte-Schrepping J, Baßler K, Schultze JL, et al. Neutrophils in COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2021;12: 652470. doi: 10.3389/fimmu.2021.652470.
 32. Meizlish ML, Pine AB, Bishai JD, Goshua G, Nadelmann ER, Simonov M, et al. A neutrophil activation signature predicts critical illness and mortality in COVID-19. *Blood Advances*. 2021;5(5):1164–77. 2021 Mar 9;5(5):1164–1177. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003568.

33. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(23):2255-2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131