

Korelasi antara Rasio Limfosit Neutrofil dan Nilai Ambang Batas Siklus RT-PCR pada Bayi Terinfeksi Covid-19

Correlation between Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Cycling Treshold Value of RT-PCR in Infants Infected with Covid-19

Suryadi N. N. Tatura, Rifrita F. Halim

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia
Email: nicolae-n-sur@yahoo.co.id

Received: October 9, 2023; Accepted: March 25, 2024; Published online: March 28, 2024

Abstract: Covid-19 pandemic has been a new illness since the start of 2019 which was caused by SARS-CoV-2 coronavirus. In children, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection has been linked to a multisystem inflammatory syndrome and coronavirus disease 2019 (Covid-19). This study aimed to obtain the correlation between the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and the cycling threshold (CT) value (viral load) of RT-PCR for Covid-19 in infant patients. This was a descriptive and analytical study with a cross-sectional design. Secondary data were obtained from medical records of March 2020 to February 2022 at Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital, Manado. Subjects were all infants admitted or born during the recording period, with suspected or confirmed Covid 19, including infants with mothers whose Covid-19 antigen tests were reactive. Data of age, gender, diagnosis, outcome CT value of RT-PCR test, and NLR were retrieved, and analyzed with Pearson correlation, meanwhile comparison based on gender and outcome of care using the independent T-test. All analyses were conducted with IBM SPSS 26.0. The results showed that the correlation between CT value and NLR was -0.361 with a p-value of 0.067. In conclusion, there is no significant correlation between CT value and NLR level with weak correlation. However, CT and NLR values appeared to be inversely associated; the higher the NLR value, the lower the CT value.

Keywords: infants; Covid-19; cycle threshold of RT-PCR; neutrophil-lymphocyte ratio

Abstrak: Pandemi Covid-19 menjadi penyakit baru sejak awal tahun 2019 sebagai akibat dari virus corona SARS-CoV-2. Pada anak, infeksi sindrom pernapasan akut parah coronavirus-2 (SARS-CoV-2) telah dikaitkan dengan sindrom inflamasi multisistem dan penyakit virus corona 2019 (Covid-19). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara rasio neutrofil-limfosit (NLR) dan nilai ambang batas siklus (CT) RT-PCR Covid-19 pada bayi. Jenis penelitian ialah deskriptif analitik dengan desain potong lintang. Data sekunder diperoleh dari rekam medis sejak Maret 2020 hingga Februari 2022 di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Semua bayi yang dirawat atau lahir selama periode pencatatan, dengan suspek atau konfirmasi Covid-19, termasuk bayi dengan ibu yang tes antigen Covid-19-nya reaktif. Data yang dianalisis pada penelitian ini antara lain usia, jenis kelamin, diagnosis, nilai CT hasil tes RT-PCR, dan NLR. Analisis data yang dilakukan yaitu analisis deskriptif, korelasi Pearson, dan perbandingan berdasarkan jenis kelamin dan hasil perawatan dengan analisis uji t independen. Semua analisis dilakukan dengan *software* IBM SPSS 26.0. Hasil analisis menunjukkan nilai korelasi antara nilai CT dan NLR sebesar -0,361 ($p=0,067$). Simpulan penelitian ini ialah tidak terdapat hubungan bermakna antara nilai CT dan nilai NLR dengan korelasi yang lemah. Nilai CT dan NLR tampaknya berkorelasi terbalik dengan NLR yang lebih tinggi dikaitkan dengan nilai CT yang lebih rendah.

Kata kunci: bayi; Covid-19; nilai ambang batas siklus RT-PCR; rasio neutrofil-limfosit

PENDAHULUAN

Penyebaran penyakit yang terjadi secara *airborne* dan *droplet* pada penyakit *coronavirus* 2019 (Covid-19), telah mengganggu banyak kehidupan manusia dan sosial di seluruh dunia, dan berubah menjadi krisis global. Pada awalnya, penyakit ini terbukti secara klinis memengaruhi orang dewasa dan orang tua dan hanya memiliki gejala ringan pada anak. Tingkat rawat inap untuk anak dengan infeksi Covid-19 lebih rendah daripada orang dewasa, meskipun beberapa kasus kritis telah dilaporkan pada anak dan remaja.¹

Banyak anak terinfeksi Covid-19 dan bayi baru lahir dengan Covid-19 telah diidentifikasi di seluruh dunia. Covid-19 telah menyerang semua kelompok usia, meskipun tampaknya lebih ringan pada anak daripada dewasa. Namun, penelitian yang dilakukan oleh Huang et al² menunjukkan bahwa anak lebih rentan terhadap Covid-19 karena fungsi kekebalannya belum matang. Anak lebih rentan terhadap infeksi pernapasan dan gejalanya lebih beragam, sehingga pembentukan antibodi dan kekebalan silang dapat terjadi. Hasil ini sejalan dengan kenyataan anak berisiko lebih tinggi untuk beberapa kondisi medis seperti penyakit paru kronis yaitu asma yang mengganggu fungsi paru dan kanker. Selain itu, anak akan rentan jika berada di lingkungan yang mudah menyebarkan virus, lingkungan tercemar atau daerah dimana tidak tersedia air minum, anak yang dirawat di rumah sakit untuk waktu lama, dan tinggal di kondisi sangat tidak sehat dan padat penduduk.³

Inflamasi memainkan peran kunci dalam perkembangan penyakit Covid-19. Respons inflamasi selama Covid-19 berakibat pada lemahnya fungsi kekebalan adaptif sehingga berdampak pada sistem kekebalan tubuh yang tidak seimbang. Sebagian besar bayi dengan infeksi SARS-CoV-2 memiliki gejala ringan. Penelitian Ayed et al⁴ menyatakan bahwa sebagian besar bayi baru lahir yang terpapar SARS-CoV-2 memperlihatkan perkembangan neurologik yang normal dalam beberapa bulan pertama kehidupan. Namun, penelitian tersebut hanya memberikan perspektif jangka pendek tentang hasil perkembangan saraf. Oleh karena itu identifikasi dini faktor risiko untuk pasien dengan tingkat keparahan klinis yang buruk sangat penting untuk memungkinkan perawatan suportif yang tepat atau akses ke perawatan intensif jika diperlukan. Beberapa faktor yang dapat digunakan dalam evaluasi status inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP), prokalsitonin dan interleukin-6 (IL-6), rasio neutrofil-ke-limfosit (NLR), dan rasio trombosit-ke-limfosit (PLR) telah diusulkan untuk memprediksi tingkat keparahan penyakit Covid-19.⁴

Neutrophil-to-lymphocyte ratio (rasio neutrofil-limfosit/NLR) adalah parameter yang digunakan untuk mengevaluasi status inflamasi subjek yang mudah untuk dihitung melalui test darah lengkap.⁵ Banyak penelitian telah menyebutkan peningkatan NLR sebagai faktor prognostik independen untuk pasien dengan Covid-19, terutama yang berusia di atas 50 tahun,⁴⁻⁶ namun, penelitian terkait NLR dan nilai ambang batas siklus RT-PCR khususnya pada bayi terinfeksi Covid-19 belum banyak dilakukan. Berdasarkan latar belakang ini maka peneliti terdorong untuk menganalisis hubungan antara NLR dan nilai ambang batas siklus RT-PCR pada bayi terinfeksi Covid-19 di Manado.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan desain potong lintang. Data sekunder diperoleh dari rekam medis pada bulan Maret 2020 hingga Februari 2022 di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Subjek penelitian ini yaitu semua bayi yang dirawat atau lahir selama periode pencatatan, dengan suspek atau konfirmasi Covid-19, termasuk bayi dengan ibu yang memiliki hasil tes antigen Covid-19-nya reaktif.

Data yang digunakan pada penelitian ini antara lain yaitu usia, jenis kelamin, diagnosis, nilai CT hasil tes RT-PCR, dan rasio limfosit neutrofil (NLR). Analisis yang dilakukan pada penelitian ini yaitu analisis deskriptif, uji korelasi Pearson, dan perbandingan berdasarkan jenis kelamin dan hasil perawatan dengan uji *independent t-test*. Semua analisis dilakukan dengan menggunakan *software* IBM SPSS 26.0.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 memperlihatkan subjek penelitian ini sebanyak 81 bayi, sebagian besar mempunyai jenis kelamin laki-laki (53,1%) dengan rerata usia 2,14 hari. Hasil perawatan ialah sebagian besar keluar rumah sakit (86,4%), namun terdapat 13,6% bayi terinfeksi Covid-19 yang meninggal selama perawatan di rumah sakit. Berdasarkan hasil uji biomarker, rerata NLR pada subjek penelitian tergolong tinggi ($>3,13$) yaitu sebesar 4,44 dengan nilai CT sebesar 20,62.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik subjek	n (%)	Min	Maks	Mean	SD
Jenis kelamin					
Laki-laki	43 (53,1)				
Perempuan	38 (46,9)				
Hasil perawatan					
Keluar rumah sakit	70 (86,4%)				
Meninggal	11 (13,6%)				
Usia (hari)		0	17	2,14	3,71
Nilai NLR		0,30	31,00	4,44	4,53
Nilai CT		4,14	42,20	20,62	10,27

Tabel 2 memperlihatkan perbandingan karakteristik pasien yaitu usia, NLR, dan *CT value* berdasarkan jenis kelamin. Hasil uji beda menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara usia, NLR, dan nilai CT subjek laki-laki dan perempuan ($p>0,05$), namun, terdapat kecenderungan nilai rerata NLR pada subjek perempuan yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki.

Tabel 2. Perbandingan karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin

Karakteristik subjek	Laki-laki (n=43)		Perempuan (n=38)		Nilai p
	Mean	SD	Mean	SD	
Usia (hari)	1,81	3,69	2,50	3,76	0,410
Nilai NLR	4,29	3,41	4,61	5,57	0,748
Nilai CT	21,08	10,21	20,09	10,46	0,666

Tabel 3 memperlihatkan perbandingan karakteristik pasien berdasarkan hasil perawatan. Hasil uji beda juga menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara usia, NLR, dan nilai CT pada subjek yang keluar dari rumah sakit dan yang meninggal ($p>0,05$) walaupun nilai rerata NLR pada subjek yang keluar dari rumah sakit cenderung lebih tinggi dibandingkan subjek yang meninggal.

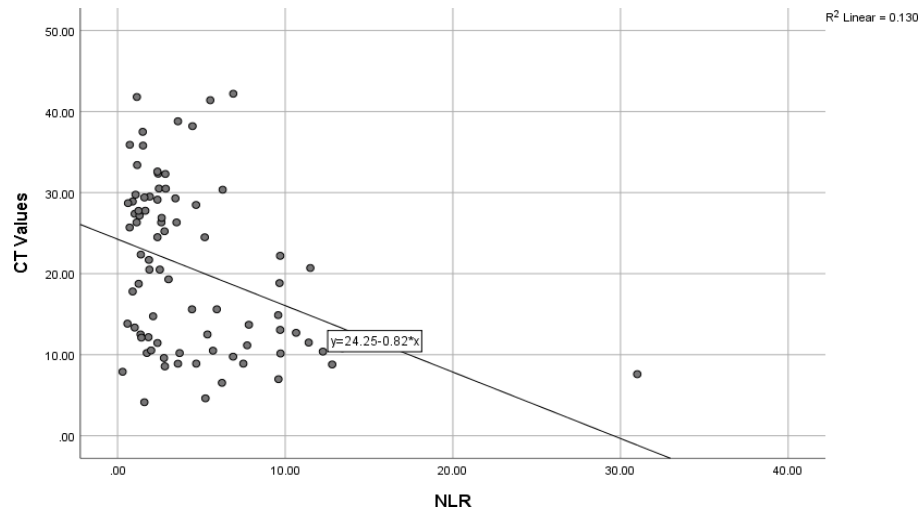
Tabel 3. Perbandingan karakteristik pasien berdasarkan hasil perawatan

Karakteristik subjek	Keluar rumah sakit		Meninggal		Nilai p
	Mean	SD	Mean	SD	
Usia (hari)	2,20	3,90	1,73	2,24	0,697
NLR	4,63	4,65	3,20	3,53	0,333
Nilai CT	20,04	9,92	24,26	12,17	0,208

Tabel 4 memperlihatkan hasil uji hubungan antara beberapa variabel karakteristik pasien yaitu nilai korelasi antara nilai CT dan NLR sebesar $-0,361$ ($p=0,067$). Gambar 1 memperlihatkan hasil *scatter plot* korelasi antara nilai CT dan NLR yang menunjukkan bahwa sebaran nilai yang mengumpul di satu area dengan kecenderungan dari kiri atas ke kanan bawah sehingga didapatkan arah hubungan yang negatif antara nilai CT dengan NLR.

Tabel 4. Korelasi berbagai variabel pada karakteristik pasien

	Usia	Nilai NLR	Nilai CT
Usia	1,000	-0,233	0,029
Nilai NLR	-0,233	1,000	-0,361
Nilai CT	0,029	-0,361	1,000

**Gambar 1.** Scatter plot pada korelasi nilai CT dan NLR

BAHASAN

Penyakit Coronavirus 2019 (Covid-19) adalah infeksi yang menyebabkan sindrom pernapasan akut akibat coronavirus-2 (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 telah terbukti menyebabkan penyakit yang dapat membahayakan organ vital, termasuk paru-paru, jantung, hati dan ginjal, dan infeksi yang berdampak pada risiko yang signifikan bagi pasien dengan risiko tinggi pneumonia.^{2,5,7}

Bayi dan anak kecil biasanya berisiko tinggi untuk masuk ke rumah sakit karena infeksi saluran pernapasan dengan virus *syncytial* dan virus influenza. Sebaliknya, Covid-19 pada pasien anak umumnya memiliki gejala relatif lebih ringan dibandingkan pasien yang lebih tua.⁷ Bayi baru lahir dan bayi dengan usia muda lebih rentan terhadap Covid-19. Hal ini disebabkan oleh antibodi yang didapatkan dari ibu tidak berfungsi melawan virus baru seperti SARS-CoV-2. Sel CD4+ T pada bayi yang baru lahir juga dapat terganggu dalam produksi sitokin proinflamasi sehingga berdampak pada berkurangnya kemampuan membunuh oleh sel T pada tahap awal setelah kelahiran bayi.^{7,8}

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa bayi laki-laki lebih banyak terkena Covid-19 dibandingkan bayi perempuan. Hal ini sejalan dengan penelitian Zheng et al⁵ yang menunjukkan bahwa jumlah jumlah anak laki-laki yang terkena Covid-19 (53,9%) lebih banyak dibandingkan anak perempuan (46,1%). Perbedaan jenis kelamin dalam kejadian dan kematian telah ditemukan pada banyak penyakit menular, salah satunya pada Covid-19. Angka kematian kasus yang secara konsisten lebih besar pada laki-laki di semua usia menunjukkan bahwa faktor terkait jenis kelamin berdampak pada riwayat alami penyakit. Jumlah sel T CD4+ berbeda antara jenis kelamin dan lebih tinggi pada perempuan dengan respon imun yang lebih baik. Perempuan juga memiliki ekspresi ACE-2 yang lebih rendah karena kombinasi dua gen terkait-X dibandingkan dengan ekspresi karena homolog terkait-X dan Y pada laki-laki.⁹

Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) merupakan cara sederhana untuk menilai respons inflamasi sistemik, dan diperoleh dengan mempertimbangkan kadar neutrofil dan limfosit. Neutrofil terlibat dalam respons imun bawaan, sedangkan limfosit penting dalam respons

inflamasi. Peningkatan NLR disebabkan oleh respons inflamasi, yang meningkatkan produksi neutrofil dan mempercepat kematian sel-sel inflamasi. Peningkatan neutrofil meningkatkan aktivitas arginase sistemik yang menghabiskan simpanan arginase sistemik, sedangkan arginin adalah komponen tunggal untuk produksi nitrik oksida (NO), yang memiliki aksi antivirus terhadap virus RNA seperti SARSCoV-2. Akibatnya, peningkatan NLR menunjukkan ketidakseimbangan dalam respons inflamasi, yang dapat menyebabkan kematian sel-sel.¹⁰⁻¹² Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara RNL dengan nilai CT pada RT PCR. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Kawatra et al¹¹ yang menunjukkan adanya hubungan bermakna antara nilai CT dengan NLR ($p < 0,001$). Demikian pula penelitian yang dilakukan di The People's Hospital of Dazu District, Chongqing di Cina juga menunjukkan hasil yang sejalan. Nilai CT pada RT-PCR sejalan dengan NLR yang lebih tinggi menunjukkan tingkat keparahan infeksi Covid-19.¹² Terdapat hubungan penting antara NLR dan infeksi bakteri seperti pneumonia, sepsis, dan respon inflamasi sistemik. Peningkatan NLR pada kasus yang parah secara bermakna lebih tinggi daripada kasus tipe biasa, yang menunjukkan bahwa NLR mungkin terkait juga dengan tingkat keparahan Covid-19. Telah diketahui bahwa NLR merupakan parameter inflamasi yang sederhana, murah, dan mudah, karena dapat diukur di hampir semua laboratorium. Indikator ini dapat digunakan untuk analisis rutin untuk lebih mengeksplorasi peran NLR dalam memprediksi tingkat keparahan Covid-19.¹¹

Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat kecenderungan tingginya NLR yang berkebalikan dengan rendahnya nilai CT pada RT PCR. Hal ini mengindikasikan *viral load* yang tinggi dan infektivitas yang kuat dari subjek. Nilai NLR yang lebih tinggi dan nilai RT-PCR-CT yang lebih rendah cenderung memprediksi keparahan penyakit pada tahap awal. Selain itu, nilai RT-PCR-CT yang lebih rendah juga menunjukkan infektivitas pasien.¹¹ Oleh karena itu, kedua parameter tersebut dapat digunakan untuk memprediksi prognosis pasien. Penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dibutuhkan untuk memverifikasi hubungan antara nilai NLR dengan nilai CT pada RT-PCR.

SIMPULAN

Hubungan antara nilai CT dan NLR pada bayi terinfeksi Covid-19 tidak bermakna secara statistik dengan nilai korelasi lemah, namun, nilai CT dan NLR mempunyai kecenderungan korelasi negatif yang dapat diartikan bahwa nilai NLR yang lebih tinggi dikaitkan dengan nilai CT yang lebih rendah.

Disarankan agar penelitian terkait rasio limfosit-neutrofil (NLR) dan nilai ambang batas siklus RT-PCR khususnya pada kelompok usia tertentu seperti bayi perlu dilakukan lebih lanjut.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Malcangi G, Inchingolo AD, Inchingolo AM, Piras F, Settanni V, Garofoli G, et al. COVID-19 Infection in children and infants: current status on therapies and vaccines. *Children*. 2022;9(2):1–28. Doi: 10.3390/children9020249
2. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med [Internet]*. 2020;23(4):268–71. Doi: 10.34172/aim.2020.09
3. Pathak EB, Salemi JL, Sobers N, Menard J, Hambleton IR. Covid-19 in children in the United States: Intensive care admissions, estimated total infected, and projected numbers of severe pediatric cases in 2020. *J Public Heal Manag Pract*. 2020;26(4):325–33. Doi: 10.1097/PHH.0000000000001190
4. Ayed M, Alsafar Z, Bahzad Z, Buhamad Y, Abdulkareem A, AlQattan A, et al. Coronavirus infection in neonates: neurodevelopmental outcomes at 18 months of age. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2023;2023(6140085):1–7. Doi: <https://doi.org/10.1155/2023/6140085>
5. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(6):767–72.

Doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.012

6. Prozan L, Shusterman E, Ablin J, Mitelpunkt A, Weiss-Meilik A, Adler A, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 compared with Influenza and respiratory syncytial virus infection. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–8. Doi: 10.1038/s41598-021-00927-x
7. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. Covid-19 pathophysiology: a review. *Sci Clin.* 2020;215(108427):1–8. Doi: 10.1016/j.clim.2020.108427
8. Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of Covid-19: Why children fare better than adults? *Indian J Pediatr.* 2020;87(7):537–46. Doi: 10.1007/s12098-020-03322-y
9. Penna C, Mercurio V, Tocchetti CG, Pagliaro P. Sex-related differences in Covid-19 lethality. *Br J Pharmacol.* 2020;177(19):4375–85. Doi: 10.1111/bph.15207
10. Arifputra J, Waleleng BJ, Gosal F, Wenas NT, Rotty L, Winarta J, et al. Liver transaminase levels and neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictor in coronavirus disease 2019. *Open Access Maced J Med Sci.* 2020;8(T1):282–5. Doi: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.5395>
11. Kawatra S, Ranjan M, Singh S, Shveta. Correlation of hematological parameters to cycle threshold value of real time reverse transcriptase-polymerase chain reaction positive Covid-19 patients admitted in intensive care unit: study from a tertiary care center in Eastern India. *Int J Pharm Clin Res.* 2022;14(8):316–23. Available from: impactfactor.org/PDF/IJPCR/14/IJPCR,Vol14,Issue8,Article43.pdf
12. Xia XY, Wu J, Liu HL, Xia H, Jia B, Huang WX. Epidemiological and initial clinical characteristics of patients with family aggregation of Covid-19. *J Clin Virol.* 2020;127(104360):1–7. Doi: 10.1016/j.jcv.2020.104360