



Analisis Dinamika dan Peran Prognostik Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) terhadap Derajat Keparahan Infeksi Dengue pada Pasien Pediatrik: *Systematic Literature Review 2020–2025*

Rifat Makarim

Program Studi Pendidikan Dokter, Univeritas Lampung, Indonesia

*Penulis Korespondensi: rifatmakarim@gmail.com¹

Abstract: Dengue virus infection remains a significant hyperendemic health challenge in Indonesia, where early detection of massive plasma extravasation risk is paramount to reducing mortality rates within the pediatric population. Although routine hematological parameters such as the Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) have emerged as applicable prognostic biomarker candidates, existing literature frequently presents contradictory findings. This study analyzes the dynamics and validity of the NLR as a predictor of dengue severity in children through a synthesis of empirical evidence from 2020 to 2025, utilizing a systematic literature review (SLR) following PRISMA protocols. Data synthesis reveals a Biphasic Model explaining NLR fluctuations throughout the disease course; specifically, during the critical phase (days 4–5 of illness), a low NLR (<0.8) consistently serves as a potent independent predictor of Dengue Shock Syndrome (DSS), with an increased risk of up to 39 times due to significant viral-induced myelosuppression. Conversely, in the late shock phase, the NLR tends to rise (>2.0) as a manifestation of adrenergic stress responses or secondary bacterial co-infections. Consequently, the NLR is a valid, cost-effective, and applicable prognostic biomarker for clinical triage, and serial monitoring is highly recommended to distinguish the pre-shock phase from the recovery phase to ensure early optimization of clinical management.

Keywords: Dengue Shock Syndrome; Indonesia; Neutrophil-Lymphocyte Ratio; Pediatric Dengue; Risk Stratification.

Abstrak: Infeksi virus dengue tetap menjadi tantangan kesehatan hiperendemik yang signifikan di Indonesia, di mana deteksi dini terhadap risiko ekstrasvasi plasma masif merupakan kunci utama dalam upaya menurunkan angka mortalitas pada populasi pediatrik. Meskipun parameter hematologi rutin seperti *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) telah lama muncul sebagai kandidat biomarker prognostik yang aplikatif, temuan literatur sering kali menunjukkan hasil yang kontradiktif. Penelitian ini menganalisis dinamika serta validitas NLR sebagai prediktor keparahan dengue pada anak melalui sintesis bukti empiris periode 2020–2025 dengan metode tinjauan literatur sistematis (SLR) sesuai protokol PRISMA. Berdasarkan sintesis data, ditemukan adanya Model Bifasik yang menjelaskan fluktuasi NLR selama perjalanan penyakit, di mana pada fase kritis (hari sakit ke-4 hingga ke-5), nilai NLR rendah ($<0,8$) secara konsisten terbukti sebagai prediktor independen yang kuat bagi kejadian *Dengue Shock Syndrome* (DSS) dengan risiko mencapai 39 kali lipat akibat mielosupresi signifikan yang diinduksi oleh virus. Sebaliknya, pada fase syok lanjut, NLR cenderung meningkat ($>2,0$) sebagai manifestasi respons stres adrenergik atau koinfeksi bakteri. Oleh karena itu, NLR merupakan biomarker prognostik yang valid, ekonomis, dan aplikatif untuk triase klinis, di mana pemantauan secara serial sangat direkomendasikan guna membedakan fase pre-syok dengan fase pemulihan demi optimalisasi tata laksana sedini mungkin.

Kata Kunci: Dengue Pediatrik; Indonesia; Rasio Neutrofil-Limfosit; Sindrom Syok Dengue; Stratifikasi Risiko.

1. PENDAHULUAN

Infeksi virus Dengue (DENV) telah bertransformasi dari kategori penyakit tropis terabaikan (NTD) menjadi beban kesehatan masyarakat global dengan signifikansi prevalensi dan dampak epidemiologis yang masif pada populasi di wilayah ekuatorial. Sebagai penyakit arboviral yang ditularkan melalui vektor nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*, dengue merepresentasikan ancaman kesehatan masyarakat yang persisten, dinamis, dan terus meluas melampaui batas geografis. Data surveilans global dari otoritas kesehatan internasional

mengindikasikan bahwa insidensi dengue telah meningkat secara eksponensial dalam tiga dekade terakhir, dengan estimasi beban penyakit mencapai 390 juta infeksi per tahun, di mana sekitar 96 juta di antaranya bermanifestasi secara klinis dengan spektrum keparahan yang bervariasi dari demam ringan hingga sindrom syok yang mengancam nyawa (World Health Organization, 2023). Eskalasi kasus ini tidak hanya mencerminkan perluasan habitat vektor akibat pemanasan global, tetapi juga kegagalan sistem pengendalian vektor konvensional di tengah urbanisasi yang pesat.

Dalam konteks regional Asia Tenggara, dan secara spesifik di Indonesia, infeksi dengue bukan lagi sekadar fenomena siklus musiman, melainkan telah bertransformasi menjadi ancaman hiperendemik yang konstan sepanjang tahun. Situasi ini diperburuk oleh urbanisasi yang tidak terencana, mobilitas penduduk yang tinggi, serta perubahan iklim yang memperluas habitat vektor ke wilayah yang sebelumnya bebas vektor. Pada periode tahun 2024 hingga 2025, Indonesia mencatat lonjakan kasus yang signifikan dengan pergeseran pola epidemiologis yang mengkhawatirkan, yakni adanya ko-sirkulasi keempat serotipe virus (DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4) secara simultan di berbagai provinsi (Kementerian Kesehatan RI, 2024). Ko-sirkulasi serotipe ini secara substansial meningkatkan risiko terjadinya infeksi sekunder (*secondary infection*), yang secara imunologis diasosiasikan kuat dengan fenomena *Antibody-Dependent Enhancement* (ADE). Mekanisme ADE ini dianggap sebagai pemicu sentral yang memfasilitasi replikasi virus yang lebih masif dan respons imun yang menyimpang, yang pada akhirnya memicu manifestasi klinis berat seperti Demam Berdarah Dengue (DBD) dan Sindrom Syok Dengue (DSS) (Halstead, 2020).

Populasi pediatrik menanggung beban morbiditas dan mortalitas yang tidak proporsional dalam lanskap epidemiologi ini dibandingkan populasi dewasa. Profil fisiologis dan imunologis pediatrik yang distingtif meningkatkan predisposisi terhadap komplikasi vaskular fatal. Hiperpermeabilitas mikrovaskular intrinsik, keterbatasan cadangan kompensasi fisiologis, serta respons imun yang hiperreaktif mengakibatkan ekstrasvasasi plasma masif dengan progresivitas klinis yang fulminan dan sukar diprediksi (Karyanti et al., 2022). Data dari rumah sakit rujukan RSUP Sanglah di Bali dan RSUD Dr. Soetomo di Surabaya, secara konsisten menunjukkan bahwa kelompok usia 5–14 tahun mendominasi proporsi kasus rawat inap dengan manifestasi DSS. Meskipun angka kematian atau *Case Fatality Rate* (CFR) cenderung menurun berkat perbaikan protokol manajemen cairan, dengue tetap menjadi salah satu penyebab utama kematian akibat penyakit menular pada anak di Indonesia (Satari & Gunardi, 2021).

Tantangan fundamental yang dihadapi dalam manajemen klinis dengue pediatrik bukanlah pada diagnosis etiologis awal, melainkan pada ketepatan triase prognostik untuk mengantisipasi perburukan. Perjalanan klinis dengue ditandai oleh tiga fase distingtif: fase demam (*febrile phase*), fase kritis (*critical phase*), dan fase pemulihan (*recovery phase*). Transisi dari fase demam ke fase kritis sering kali bersifat menipu (*deceptive*) karena pasien sering mengalami penurunan suhu tubuh mendadak (*defervescence*). Fenomena ini oleh orang awam sering disalahartikan sebagai tanda kesembuhan, namun secara patofisiologis justru menandai onset terjadinya ekstrasvasi plasma masif yang berbahaya. Keterlambatan klinisi dalam mendeteksi "interval kritis" ini—yang sering kali hanya berlangsung selama 24 hingga 48 jam—dapat berujung pada konsekuensi fatal berupa syok hipovolemik ireversibel, asidosis metabolik berat, koagulopati intravaskular diseminata (DIC), hingga kegagalan multiorgan (Sriatkhachorn et al., 2017).

Mengingat keterbatasan sistem kesehatan di negara berkembang seperti Indonesia, di mana sumber daya diagnostik canggih sering kali terkonsentrasi di pusat kota besar, terdapat kebutuhan mendesak akan alat stratifikasi risiko yang sederhana namun memiliki akurasi tinggi. Pemeriksaan molekuler seperti *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) atau deteksi antigen NS1, meskipun memiliki spesifisitas tinggi, sering kali tidak tersedia di fasilitas kesehatan primer (Puskesmas) atau memberikan beban ekonomi yang signifikan bagi pasien. Oleh karena itu, komunitas medis kembali menoleh pada parameter hematologis sederhana yang tersedia dalam pemeriksaan Darah Lengkap (DL) rutin. Di antara berbagai parameter tersebut, rasio sel darah putih, khususnya *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR), telah muncul sebagai kandidat biomarker imunopatologis yang menjanjikan untuk memprediksi keparahan penyakit sebelum tanda-tanda dekompensasi hemodinamik muncul secara klinis (Gasparyan et al., 2019). Penggunaan biomarker yang berasal dari pemeriksaan rutin ini menawarkan solusi yang *cost-effective* dan aplikatif untuk diterapkan di berbagai tingkatan layanan kesehatan.

Pemahaman mengenai validitas NLR sebagai biomarker prognostik memerlukan dekonstruksi mekanisme seluler yang mendasari interaksi kompleks antara virus dengue dan sistem hematopoietik inang. Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR) merupakan indikator biologis dinamis yang merefleksikan ekuilibrium antara respons imun bawaan (*innate*) dan respons imun adaptif. Neutrofil, sebagai komponen seluler utama dari sistem imun bawaan, memiliki peran ganda yang paradoksikal dalam infeksi dengue. Pada satu sisi, virus dengue memiliki efek mielosupresif langsung dengan menginfeksi sel-sel progenitor mieloid di sumsum tulang, menghambat proses diferensiasi dan maturasi granulosit, serta menginduksi apoptosis prematur pada neutrofil yang bersirkulasi. Akibatnya, pada perjalanan penyakit dengue tanpa

komplikasi, pasien sering mengalami neutropenia progresif menjelang akhir fase demam (Bierman et al., 2020). Penurunan neutrofil ini sering dianggap sebagai respons fisiologis standar terhadap infeksi virus, namun kedalaman dan durasi supresi ini dapat bervariasi tergantung pada beban virus dan respons inang.

Namun, pada sebuah literatur menyingkap peran neutrofil yang lebih aktif dan destruktif dalam patogenesis dengue berat. Pada kondisi infeksi berat yang ditandai dengan *cytokine storm*, terjadi pelepasan mediator inflamasi masif seperti Interleukin-8 (IL-8), TNF- α , dan IL-6. Mediator-mediator ini dapat memicu aktivasi neutrofil yang berlebihan, yang kemudian melepaskan *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs)—jaring serat DNA ekstraseluler yang mengandung protein antimikroba. Kendati berperan dalam immobilisasi virus, fenomena NETosis eksekutif berkontribusi signifikan terhadap kerusakan integritas endotel vaskular, yang pada gilirannya memperparah ekstrasvasi plasma pada pasien DENV (Opasawatchai et al., 2019). Lebih lanjut, dalam kondisi syok hipovolemik atau hipoksia jaringan yang berat, tubuh merespons dengan pelepasan katekolamin dan kortisol endogen sebagai respons stres fisiologis. Hormon stres ini memicu demarginasi neutrofil dari dinding pembuluh darah kembali ke sirkulasi, menyebabkan peningkatan jumlah neutrofil secara artifisial atau reaktif (*reactive neutrophilia*) di tengah kondisi supresi sumsum tulang (Djamiatun et al., 2021).

Kontras dengan peran neutrofil dalam respons bawaan, limfosit menyusun kompartemen efektor sistem imun adaptif yang profilnya mengalami dinamika fluktuatif yang substansial. Pada fase awal infeksi, limfopenia adalah temuan yang hampir universal akibat sekuestrasi limfosit ke jaringan limfoid sekunder dan apoptosis yang diinduksi virus sebagai mekanisme penghindaran imun (*immune evasion*). Virus dengue secara aktif menargetkan sel-sel mononuklear, memicu kematian sel terprogram yang mengurangi jumlah limfosit yang bersirkulasi secara drastis pada hari-hari pertama demam. Namun, seiring tubuh mulai mengendalikan replikasi virus pada fase kritis, terjadi ekspansi klonal limfosit T sitotoksik (CD8+) dan sel B spesifik-dengue yang bermanifestasi sebagai limfositosis relatif atau absolut, sering kali disertai munculnya Limfosit Plasma Biru (LPB). Kehadiran LPB ini berkorelasi kuat dengan respons imun efektif dan sering menjadi penanda awal pemulihan (Aziz et al., 2020).

NLR, yang dihitung dengan membagi jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut, mengkapsulasi interaksi ini secara numerik. Numerator (neutrofil) merefleksikan beban inflamasi akut dan stres fisiologis, sedangkan denominator (limfosit) merefleksikan status respons imun adaptif dan regulasi viral. Hipotesis sentral penggunaan NLR adalah kemampuannya mengidentifikasi transisi fase patologis. Ketidakseimbangan imunologis

ekstrem yang menyertai komplikasi dengue termanifestasi secara numerik melalui penyimpangan NLR yang substansial dari *baseline* normal (Khoirunisa et al., 2022). Deviasi rasio ini secara konsisten terdeteksi sebelum timbulnya instabilitas hemodinamik dan eskalasi hematokrit, yang menyediakan interval waktu signifikan untuk intervensi dini. Dalam konteks ini, NLR berperan sebagai parameter proksi yang mengintegrasikan profil imunopatologis sistemik pada saat pemeriksaan.

Meskipun didukung oleh dasar patofisiologis yang kuat, heterogenitas hasil penelitian antara tahun 2020 hingga 2025 menunjukkan adanya ketidakkonsistenan bukti (*evidence gap*). Kondisi ini menghambat implementasi klinis NLR secara luas dan universal sebagai prediktor keparahan penyakit. Bukti empiris saat ini terpolarisasi ke dalam dua tren utama yang saling bertolak belakang. Premis pertama mengunggulkan validitas NLR rendah sebagai indikator keparahan, didukung oleh data dari Prijanto et al. (2023) di wilayah Bali dan Fransisco et al. (2021) di Medan.

Sebaliknya, kelompok studi kedua mendukung "Hipotesis NLR Tinggi", seperti yang dilaporkan oleh Amri et al. (2025) di Palu dan Sirait et al. (2025) di Medan. Kelompok ini melaporkan adanya korelasi positif yang kuat, di mana nilai NLR yang lebih tinggi (lebih dari 2,0 atau 3,0) diasosiasikan dengan derajat keparahan yang lebih buruk, khususnya pada kasus DSS. Peningkatan rasio ini dikaitkan dengan pelepasan neutrofil cadangan akibat stres fisiologis sistemik dan hipoksia. Peneliti dalam kelompok ini juga menekankan peran koinfeksi nosokomial atau sepsis sekunder yang sering menyertai kasus berat, di mana lonjakan neutrofil menekan proporsi limfosit secara relatif, sehingga mendistorsi nilai NLR menjadi lebih tinggi. (Amri et al., 2025; Sirait et al., 2025).

Berdasarkan uraian latar belakang serta identifikasi kesenjangan riset tersebut, permasalahan utama yang menjadi fokus penelitian ini dapat dirumuskan ke dalam sebuah narasi pertanyaan penelitian yang komprehensif. Masalah sentral yang hendak dijawab adalah bagaimanakah profil dan korelasi nilai *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) terhadap derajat keparahan infeksi dengue (DHF/DSS) pada populasi anak di Indonesia berdasarkan sintesis bukti empiris terkini? Pertanyaan ini menuntut eksplorasi lebih lanjut mengenai apakah terdapat pola temporal atau nilai *cut-off* spesifik yang mampu merekonsiliasi kontradiksi antara temuan "NLR rendah" dan "NLR tinggi" sebagai prediktor syok. Selain itu, penelitian ini juga perlu menjawab seberapa besar validitas diagnostik dan prognostik NLR jika dibandingkan atau dikombinasikan dengan biomarker hematologis lain, seperti *Platelet-Lymphocyte Ratio* (PLR), dalam konteks klinis lokal yang bervariasi.

Penelitian ini bertujuan utama untuk menganalisis peran dan hubungan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) terhadap derajat keparahan infeksi dengue pada anak melalui pendekatan *Systematic Literature Review* (SLR) terhadap studi-studi yang dipublikasikan pada periode 2020–2025. Secara khusus, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi pola asosiasi yang konsisten antara nilai NLR dengan manifestasi klinis berat—termasuk DSS, kebocoran plasma, dan trombositopenia berat—pada berbagai fase perjalanan penyakit. Tujuan spesifik lainnya adalah mengevaluasi heterogenitas hasil studi yang ada dengan meninjau pengaruh karakteristik demografis, variabilitas geografis, serta ketepatan waktu pengambilan sampel darah. Melalui sintesis data ini, penelitian bertujuan untuk menyusun sebuah hipotesis integratif, seperti model bifasik, yang dapat menjelaskan dinamika perubahan NLR dari fase demam hingga fase pemulihan secara utuh.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan *Systematic Literature Review* (SLR), sebuah desain penelitian sekunder yang berbeda secara fundamental dari tinjauan naratif konvensional karena penerapan protokol yang ketat, transparan, dan terstruktur untuk meminimalkan bias seleksi serta subjektivitas peneliti dalam menarik kesimpulan (Snyder 2019; Xiao dan Watson 2019). Untuk menjamin standar pelaporan yang akuntabel dan reproduktisibilitas yang tinggi, seluruh tahapan penelitian ini—mulai dari formulasi pertanyaan penelitian, pencarian literatur, seleksi studi, hingga sintesis data—disusun dengan mengacu sepenuhnya pada pedoman standar internasional, yaitu *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020 *statement* (Page et al. 2021). Penggunaan pedoman PRISMA 2020 ini sangat krusial untuk memastikan bahwa heterogenitas temuan yang sering muncul dalam studi klinis, seperti perbedaan hasil antara kelompok studi yang melaporkan korelasi positif maupun negatif antara NLR dan keparahan penyakit, dapat dipetakan dan dianalisis secara objektif (Amri et al. 2025; Prijanto et al. 2023).

Strategi pencarian literatur dirancang dengan pendekatan yang menyeimbangkan sensitivitas dan spesifisitas guna menjaring seluruh bukti empiris yang relevan tanpa terbebani oleh literatur yang tidak memenuhi syarat kualitas (Gusenbauer dan Haddaway 2020). Proses penelusuran data dilakukan secara sistematis pada lima pangkalan data elektronik utama yang merepresentasikan spektrum publikasi biomedis global maupun regional. Pangkalan data tersebut meliputi PubMed/MEDLINE yang berfungsi sebagai sumber primer untuk literatur biomedis internasional dengan standar indeksasi *Medical Subject Headings* (MeSH) yang ketat, serta Scopus dan *Web of Science* yang dipilih karena cakupan jurnal interdisipliner yang

luas dan kemampuan pelacakan sitasi yang mendalam (Falagas et al. 2008; Gusenbauer 2019). Selain itu, mengingat fokus penelitian ini yang sangat erat kaitannya dengan populasi demografis dan serotipe virus lokal di Indonesia, pencarian juga diperluas ke basis data nasional yaitu *Indonesian Scientific Journal Database* (ISJD) atau Garuda serta *Directory of Open Access Journals* (DOAJ). Pelibatan basis data lokal ini merupakan langkah strategis untuk menghindari bias bahasa dan lokasi, serta untuk menangkap data krusial dari jurnal nasional terakreditasi yang mungkin tidak terindeks di basis data Barat, sebagaimana dibuktikan oleh banyaknya studi relevan yang dipublikasikan di jurnal nasional (Sirait et al. 2025; Fransisco et al. 2021; Moher et al. 2015).

Proses pencarian literatur didasarkan pada konstruksi kata kunci yang disusun secara logis menggunakan operator Boolean (AND, OR) yang mengacu pada komponen pertanyaan penelitian PICO (*Population, Intervention/Comparison, Outcome*) (Richardson et al. 1995; Methley et al. 2014). Kata kunci yang digunakan mencakup variasi istilah dalam Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia untuk memaksimalkan jangkauan pencarian, meliputi domain populasi seperti "*Child*", "*Pediatric*", atau "*Anak*"; domain kondisi klinis seperti "*Dengue Hemorrhagic Fever*", "*Dengue Shock Syndrome*", atau "*DBD*"; domain biomarker target yaitu "*Neutrophil-Lymphocyte Ratio*" atau "*NLR*"; serta domain lokasi spesifik "*Indonesia*" untuk memastikan relevansi geografis (WHO 2009). Rentang waktu pencarian dibatasi secara ketat pada artikel yang dipublikasikan antara 1 Januari 2020 hingga 31 Oktober 2025. Pemilihan periode lima tahun terakhir ini didasarkan pada pertimbangan untuk menangkap data epidemiologis paling mutakhir yang mencerminkan pola sirkulasi serotipe virus saat ini, serta untuk memastikan bahwa protokol manajemen klinis yang diterapkan dalam studi-studi tersebut masih relevan dengan standar pelayanan medis modern, mengingat adanya dinamika perubahan pola penyakit yang dilaporkan dalam literatur terkini (Amri et al. 2025; Nguyen-Huu et al. 2025; Harapan et al. 2019).

Proses seleksi studi dilakukan dengan menerapkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan secara apriori untuk menjamin validitas internal dari tinjauan ini (Munn et al. 2014). Berdasarkan kriteria inklusi, studi yang layak untuk dianalisis adalah penelitian yang melibatkan populasi pasien anak berusia 0 hingga 18 tahun dengan diagnosis konfirmasi infeksi virus dengue, baik melalui kriteria klinis WHO maupun konfirmasi laboratorium seperti antigen NS1 atau serologi (WHO 2011). Fokus pada populasi pediatrik ini penting karena respons imunologis dan fisiologis anak terhadap infeksi dengue berbeda secara signifikan dibandingkan populasi dewasa (Priyanto et al. 2023; Lam et al. 2013). Lebih lanjut, studi yang diinklusi wajib melaporkan data kuantitatif mengenai nilai *Neutrophil-Lymphocyte Ratio*

(NLR) dalam bentuk *Mean*, *Median*, atau proporsi, serta melakukan analisis perbandingan berdasarkan derajat keparahan penyakit, misalnya membandingkan antara *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) tanpa syok dengan *Dengue Shock Syndrome* (DSS), atau antara pasien yang selamat dengan yang meninggal dunia (Amri et al. 2025; Sirait et al. 2025). Desain studi yang diterima meliputi studi observasional analitik seperti *cross-sectional*, *case-control*, dan *cohort*, baik yang bersifat prospektif maupun retrospektif, yang mampu menyajikan data asosiasi statistik yang valid (Vandenbroucke et al. 2014).

Sebaliknya, kriteria eksklusi diterapkan secara ketat untuk mengeliminasi faktor perancu yang dapat mendistorsi hasil analisis. Studi yang menggabungkan data populasi anak dan dewasa tanpa pemisahan analisis subgrup akan dikeluarkan, mengingat perbedaan nilai rujukan hematologis normal antar kelompok usia tersebut (Adeli et al. 2017). Selain itu, studi yang melibatkan subjek dengan kondisi komorbiditas seperti koinfeksi tifoid, malaria, atau penyakit hematologis kronis juga dieksklusi, karena kondisi-kondisi tersebut dapat mengubah profil neutrofil dan limfosit secara independen dari infeksi dengue, sehingga mengaburkan interpretasi peran NLR sebagai biomarker spesifik dengue (Amri et al. 2025; Hariyanto et al. 2021). Jenis publikasi yang tidak menyajikan data primer yang memadai, seperti laporan kasus tunggal, seri kasus dengan jumlah sampel yang sangat kecil, ulasan naratif, editorial, serta prosiding konferensi yang hanya berupa abstrak tanpa ketersediaan teks penuh, juga tidak disertakan dalam sintesis akhir untuk menjaga kualitas bukti (Borenstein et al. 2021).

Proses seleksi studi dijalankan melalui empat tahapan berjenjang yang sistematis untuk memastikan akurasi dan meminimalkan kesalahan manusia (Moher et al. 2009). Tahap pertama dimulai dengan identifikasi dan pengimporan seluruh rekaman hasil pencarian dari berbagai basis data ke dalam perangkat lunak manajemen referensi, diikuti dengan penghapusan artikel ganda melalui fungsi de-duplikasi otomatis dan verifikasi manual. Tahap kedua melibatkan proses penapisan atau skrining awal terhadap judul dan abstrak oleh dua peneliti secara independen untuk mengeliminasi artikel yang secara jelas tidak relevan dengan topik penelitian (Polanin et al. 2019). Artikel yang lolos dari tahap skrining kemudian masuk ke tahap ketiga, yaitu penilaian eligibilitas melalui pembacaan teks lengkap (*full-text review*) untuk memverifikasi kesesuaian metodologi dan ketersediaan data yang dibutuhkan. Setiap alasan eksklusi pada tahap ini dicatat secara rinci guna transparansi pelaporan. Artikel yang memenuhi seluruh syarat akhirnya dimasukkan ke dalam tahap sintesis (inklusi). Proses ekstraksi data kemudian dilakukan menggunakan formulir terstandarisasi yang mencakup variabel bibliografi, karakteristik desain studi, demografi sampel, definisi operasional penyakit, serta data luaran utama termasuk nilai rerata atau median NLR, *cut-off point*, dan parameter statistik

seperti *p-value*, *Odds Ratio* (OR), atau *Area Under Curve* (AUC) yang dilaporkan dalam studi tersebut (Priyanto et al. 2023; Pribadi et al. 2025; Higgins et al. 2019).

Mengingat studi yang diinklusi dalam tinjauan ini diperkirakan memiliki variasi desain observasional, penilaian kualitas metodologis atau risiko bias dilakukan dengan menggunakan instrumen yang divalidasi secara internasional, yaitu *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) (Wells et al. 2014). Instrumen ini menilai tiga domain utama validitas studi, yaitu seleksi kelompok studi untuk memastikan representativitas sampel, komparabilitas kelompok untuk menilai pengendalian faktor perancu, serta penilaian luaran atau paparan untuk memastikan objektivitas pengukuran (Stang 2010). Untuk studi dengan desain *cross-sectional*, penilaian dimodifikasi dengan fokus pada kejelasan definisi sampel dan validitas statistik (Herzog et al. 2013). Langkah ini krusial untuk menentukan bobot bukti dari masing-masing studi, membedakan antara studi berkualitas tinggi yang memberikan bukti kuat, seperti studi yang mengontrol variabel hari sakit (*day of illness*), dengan studi yang memiliki risiko bias tinggi (Priyanto et al. 2023; Oktariana et al. 2025).

Sintesis data dilakukan melalui pendekatan kualitatif dan kuantitatif yang disesuaikan dengan tingkat heterogenitas data (Popay et al. 2006). Sintesis naratif kualitatif dilakukan untuk mendekonstruksi temuan dari seluruh studi yang diinklusi, dengan mengelompokkan bukti berdasarkan tema-tema kunci seperti arah asosiasi NLR dengan keparahan penyakit, dinamika temporal NLR berdasarkan fase demam dan fase kritis, serta variasi geografis temuan di berbagai wilayah Indonesia (Campbell et al. 2020). Pendekatan ini memungkinkan peneliti untuk memetakan pola fenotipik hematologis yang mungkin berbeda, seperti kontradiksi antara temuan yang mendukung hipotesis "NLR rendah" sebagai prediktor syok dibandingkan dengan hipotesis "NLR tinggi" yang diasosiasikan dengan keparahan lanjut (Amri et al. 2025; Priyanto et al. 2023). Jika data yang diperoleh memungkinkan dan memenuhi syarat homogenitas statistik maupun klinis, meta-analisis akan dilakukan untuk menghitung ukuran efek gabungan (*pooled effect size*) seperti *Standardized Mean Difference* (SMD) atau *Odds Ratio* (OR). Heterogenitas antar studi akan dinilai menggunakan uji I^2 (*I-squared*), dan analisis subgrup direncanakan untuk mengeksplorasi perbedaan efek berdasarkan kelompok usia atau waktu pengambilan sampel guna memberikan rekomendasi klinis yang lebih presisi (Higgins et al. 2019; Nguyen-Huu et al. 2025).

3. HASIL

Proses identifikasi, penapisan, dan seleksi literatur untuk tinjauan sistematis ini dilaksanakan dengan ketelitian metodologis yang tinggi, mengacu sepenuhnya pada standar pelaporan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020. Pendekatan rigor ini diadopsi untuk menjamin transparansi, meminimalkan bias seleksi, serta memastikan reproduktibilitas temuan dalam mengevaluasi utilitas prognostik *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada populasi pediatrik dengan infeksi virus dengue. Mengingat kompleksitas patofisiologis dengue yang melibatkan interaksi dinamis antara respons imun bawaan dan adaptif, strategi pencarian dirancang secara sensitif namun spesifik untuk mencakup spektrum publikasi dari tingkat global hingga data klinis lokal yang terpublikasi di jurnal nasional terakreditasi.

Pencarian literatur yang komprehensif dilakukan pada lima pangkalan data elektronik utama, yaitu PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, *Indonesian Scientific Journal Database* (ISJD), dan *Directory of Open Access Journals* (DOAJ). Pemilihan basis data ini didasarkan pada imperatif untuk menangkap studi-studi berdampak tinggi yang terindeks secara internasional, sekaligus menjangkau kekayaan data klinis lokal Indonesia yang sering kali terpublikasi di repositori nasional namun memiliki relevansi kontekstual tinggi terhadap variasi serotipe virus lokal. Algoritma pencarian dikonstruksi menggunakan kombinasi kata kunci (*Boolean operators*) yang mencakup tiga domain utama: populasi ("*pediatric*", "*anak*", "*balita*", "*adolescent*"), kondisi klinis ("*dengue*", "*Dengue Hemorrhagic Fever*", "*DHF*", "*Dengue Shock Syndrome*", "*DSS*"), dan parameter laboratorium ("*Neutrophil-Lymphocyte Ratio*", "*NLR*", "*leukocyte ratio*"). Pembatasan waktu publikasi ditetapkan secara ketat antara 1 Januari 2020 hingga 31 Oktober 2025 untuk merefleksikan lanskap epidemiologis terkini, termasuk pergeseran dominasi serotipe virus dan pembaruan protokol manajemen klinis (Priyanto et al., 2023).

Hasil pencarian awal mengidentifikasi total temuan yang substansial dari kelima basis data tersebut. Tahap pertama dari proses seleksi melibatkan penghapusan duplikasi (*deduplication*) menggunakan perangkat lunak manajemen referensi EndNote, yang kemudian diverifikasi secara manual untuk memastikan akurasi. Artikel yang teridentifikasi ganda, baik karena terindeks di beberapa basis data sekaligus maupun karena adanya publikasi ulang, disingkirkan dari daftar skrining. Langkah ini mereduksi jumlah artikel secara signifikan, menyisakan korpus literatur yang unik untuk evaluasi lebih lanjut.

Proses penapisan dilakukan dalam dua tahap berjenjang untuk memastikan validitas inklusi. Tahap pertama adalah penapisan berdasarkan judul dan abstrak (*title and abstract*

screening), di mana kriteria eksklusi diterapkan secara ketat. Studi yang secara jelas dilakukan pada populasi dewasa (>18 tahun), studi pada hewan atau model *in vitro*, laporan kasus (*case reports*), ulasan naratif (*narrative reviews*), dan editorial dikeluarkan dari analisis. Selain itu, studi yang membahas koinfeksi—seperti Dengue dengan COVID-19 atau Malaria—tanpa stratifikasi data yang jelas juga dieksklusi untuk menghindari bias perancu (*confounding bias*) dari patofisiologi penyakit penyerta (Amri et al., 2025).

Artikel yang lolos dari penapisan awal kemudian menjalani evaluasi teks lengkap (*full-text eligibility assessment*). Fokus utama pada tahap ini adalah memverifikasi ketersediaan data kuantitatif yang spesifik mengenai NLR. Beberapa tantangan ditemukan selama proses ini, di mana sejumlah studi yang secara judul tampak relevan ternyata hanya melaporkan data leukosit total atau trombositopenia tanpa merinci rasio neutrofil dan limfosit secara terpisah. Studi-studi semacam ini terpaksa dieksklusi karena ketidakmampuan untuk mengekstraksi data variabel independen utama. Kriteria inklusi juga mensyaratkan adanya kelompok pembanding yang valid (misalnya, DHF vs. DSS, atau *Severe Dengue* vs. *Non-Severe Dengue*) dan pelaporan ukuran asosiasi statistik seperti *Odds Ratio*, *Relative Risk*, nilai p, atau *Area Under Curve* (AUC). Setelah melalui proses seleksi yang ketat, tinjauan ini menginklusi sejumlah studi primer yang memenuhi seluruh kriteria kelayakan, terdiri dari desain *cross-sectional*, *case-control*, dan kohort prospektif yang memberikan data empiris mengenai hubungan NLR dengan derajat keparahan dengue pada anak.

Total studi yang diinklusi dalam sintesis akhir mencakup penelitian yang dilakukan di berbagai pusat layanan kesehatan, merepresentasikan variasi geografis dan tingkat fasilitas kesehatan yang beragam. Heterogenitas karakteristik studi ini merupakan aset penting dalam tinjauan ini, karena memungkinkan analisis mengenai konsistensi temuan di berbagai *setting* klinis—mulai dari rumah sakit rujukan tersier di pusat kota metropolitan hingga rumah sakit umum daerah di kepulauan. Pemisahan analisis antara studi global/regional dan studi domestik Indonesia dilakukan untuk memetakan apakah terdapat pola fenotipik imunologis yang spesifik pada populasi Indonesia dibandingkan dengan populasi regional lainnya di Asia Tenggara.

Studi-studi yang berasal dari luar Indonesia, khususnya dari Vietnam dan Filipina, memberikan konteks pembanding yang vital mengingat kesamaan ekologis dan beban penyakit di kawasan Asia Tenggara. Penelitian di kawasan ini umumnya menggunakan desain metodologis yang kuat, seperti kohort prospektif, yang memungkinkan pemantauan dinamis parameter hematologis dari fase demam hingga fase pemulihan.

Tabel 1. Karakteristik Studi Primer Global/Regional.

Penulis (Tahun)	Lokasi & Institusi	Desain Studi	Sampel (N) & Populasi	Definisi Luaran (Outcome)	Temuan Kunci & Statistik
Nguyen-Huu et al. (2025)	Vietnam (Hue Central Hospital)	<i>Prospective Cohort</i>	127 Anak (1 bln – 15 thn)	Trombositopenia Berat (<50.000/ μ L) pada Hari ke-6	AUC: 0.825; <i>Cut-off</i> : >1.5 (Hari ke-3); Sensitivitas 85%, Spesifisitas 72%. Prediktor dini yang kuat.
Jimenez et al. (2025)	Filipina (Manila)	<i>Retrospective Case-Control</i>	316 Anak	<i>Severe Dengue</i> / Masuk ICU	OR: 3.42 (95% CI: 1.85-6.32); <i>Cut-off</i> : >3.8. NLR fase awal (Hari 1-3) performa buruk, namun fase lanjut memprediksi ICU.
Prayon & Oncog (2022)	Filipina (Gallares Memorial Hospital)	<i>Retrospective</i>	100 Rekam Medis	Diferensiasi DF vs DHF	Median NLR DF: 0.85 vs DHF: 1.65 ($p < 0.05$); <i>Cut-off</i> : >1.2.

Studi oleh Nguyen-Huu et al. (2025) di Vietnam memberikan wawasan kritis mengenai nilai prediktif NLR pada fase awal penyakit. Dengan desain prospektif, peneliti mengukur NLR pada hari ke-3 demam dan menghubungkannya dengan kejadian trombositopenia berat pada hari ke-6. Temuan *cut-off* NLR > 1.5 sebagai prediktor trombositopenia berat menunjukkan bahwa pada populasi Vietnam, respons inflamasi neutrofilik awal (neutrofilia relatif) berkorelasi dengan destruksi trombosit yang lebih parah di kemudian hari. Hal ini berbeda dengan temuan Jimenez et al. (2025) di Filipina, yang menemukan bahwa pada fase awal (hari 1-3), NLR memiliki kemampuan diskriminasi yang buruk untuk memprediksi tanda bahaya (*warning signs*). Namun, Jimenez et al. (2025) menemukan bahwa nilai NLR yang sangat tinggi (>3.8) berkorelasi kuat dengan kebutuhan perawatan intensif (ICU), mengindikasikan peran NLR sebagai penanda keparahan lanjut atau komplikasi sistemik.

Korpus data utama dalam tinjauan ini berasal dari studi-studi yang dilakukan di Indonesia. Studi-studi ini tersebar di beberapa pulau besar (Sumatera, Jawa, Bali, Sulawesi), mencerminkan diversitas demografis dan kemungkinan variasi strain virus yang bersirkulasi. Berbeda dengan studi regional yang cenderung menunjukkan pola NLR tinggi pada kasus berat, studi di Indonesia menunjukkan dikotomi temuan yang tajam: sebagian studi mendukung "Hipotesis NLR Rendah" sebagai prediktor syok, sementara yang lain mendukung "Hipotesis NLR Tinggi".

Tabel 2. Karakteristik Studi Primer Domestik (Indonesia).

Penulis (Tahun)	Lokasi & RS	Desain Studi	Sampel (N)	Fokus Klinis	Data Statistik (Estimasi Risiko/Asosiasi)
Prijanto et al. (2023)	Bali (RSUD Wangaya)	<i>Cross-sectional</i>	75	Kejadian Syok (DSS)	OR: 39.58 ($p=0.000$); <i>Cut-off</i> : < 0.835 ; AUC: 0.938. Asosiasi negatif sangat kuat.
Amri et al. (2025)	Palu (RSUD Anutapura)	<i>Cross-sectional</i>	100	DHF vs DSS	Mean DSS (2.07) $>$ DHF (1.28); $p=0.001$. Asosiasi positif (NLR tinggi pada syok).
Sirait et al. (2025)	Medan (RSUP H. Adam Malik)	<i>Cross-sectional</i>	128	Derajat Keparahan	NLR $p=0.667$ (Tidak Signifikan). PLR $p=0.001$. Median NLR populasi tinggi (3.18).
Meliala (Fransisco) et al. (2021)	Medan (RSUD Pirngadi)	<i>Cross-sectional</i>	-	Kebocoran Plasma	$p=0.043$; <i>Cut-off</i> : < 1.01 . Asosiasi negatif (NLR rendah pada kebocoran plasma).
Pribadi et al. (2025)	Solo (RS Dr. Moewardi)	<i>Prospective Cohort</i>	30	Fase Pemulihan	OR: 10.00 ($p=0.009$); <i>Cut-off</i> : < 0.8 . NLR rendah memprediksi <i>recovery</i> trombosit.
Kusuma et al. (2025)	Bali (RSUP Sanglah)	<i>Retrospective</i>	150	Kebocoran Plasma	AUC: 0.812; <i>Cut-off</i> : > 2.2 . Asosiasi positif.
Djalilah et al. (2022)	Mojokerto (RSUD RA Basoeni)	<i>Cross-sectional</i>	47	<i>Warning Signs</i>	OR: 33.33 ($p=0.042$); <i>Cut-off</i> : < 1.0 . Asosiasi negatif.
Oktariana et al. (2025)	Surabaya (RSUD Dr. Soetomo)	<i>Cross-sectional</i>	67	Diagnosis DHF	Mean Grade III (3.25) $>$ Grade I (1.15); $p<0.05$. Asosiasi positif.

Data dari Indonesia memperlihatkan heterogenitas. Prijanto et al. (2023) di RSUD Wangaya, Bali, melaporkan salah satu asosiasi statistik terkuat dalam literatur ini, dengan *Odds Ratio* hampir 40 kali lipat bagi pasien dengan NLR < 0.835 untuk mengalami syok. Ini menempatkan neutropenia berat dan limfositosis relatif sebagai penanda kritis kegagalan sirkulasi di Bali. Namun, temuan ini dikontradiksi oleh Kusuma et al. (2025) yang juga berlokasi di Bali (RSUP Sanglah), yang justru menemukan bahwa NLR > 2.2 memprediksi kebocoran plasma. Perbedaan ini mungkin mencerminkan perbedaan populasi pasien antara RSUD (sekunder) dan RSUP (tersier/rujukan pusat), di mana RSUP mungkin menerima kasus yang lebih lanjut atau dengan komplikasi.

Di Sumatera, Sirait et al. (2025) di RSUP H. Adam Malik tidak menemukan signifikansi statistik pada NLR, meskipun menemukan sinyal kuat pada PLR. Dimana median NLR pada populasi studi Sirait et al. (2025) sangat tinggi (3.18), jauh di atas nilai yang ditemukan Prijanto et al. (2023) sebesar 0.835. Hal ini mengindikasikan kemungkinan tingginya prevalensi infeksi sekunder atau bakterial pada pasien rujukan di Medan yang mengaburkan profil limfositosis khas dengue. Sebaliknya, Amri et al. (2025) di Palu

menemukan pola di mana pasien DSS memiliki NLR lebih tinggi (2.07) dibandingkan DHF biasa, mendukung hipotesis bahwa syok berat memicu respons neutrofilik (stres).

Evaluasi terhadap kualitas metodologis studi yang diinklusi dilakukan menggunakan instrumen yang disesuaikan dengan desain studi masing-masing. Untuk studi kohort prospektif dan *case-control*, digunakan *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS), sementara untuk studi *cross-sectional*, digunakan versi adaptasi dari NOS atau instrumen AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*). Penilaian ini penting untuk menentukan bobot bukti dan mengidentifikasi potensi bias yang dapat memengaruhi validitas sintesis.

Secara umum, studi dengan desain kohort prospektif menunjukkan kualitas metodologis yang paling tinggi dengan skor 7-8 bintang (Nguyen-Huu et al., 2025; Pribadi et al., 2025). Kekuatan utama desain ini adalah kemampuan untuk menetapkan temporalitas—memastikan bahwa pengukuran NLR dilakukan sebelum luaran (trombositopenia berat atau pemulihan) terjadi. Nguyen-Huu et al. (2025), misalnya, melakukan pengukuran terstandarisasi pada hari ke-3, menghilangkan bias variabilitas waktu pengambilan sampel yang sering menjadi kelemahan studi retrospektif. Pribadi et al. (2025) juga unggul dalam memantau pasien secara serial, sehingga dapat menangkap dinamika perubahan NLR dari fase kritis ke fase pemulihan.

Sebaliknya, mayoritas studi domestik menggunakan desain *cross-sectional* atau retrospektif berbasis data rekam medis. Kualitas studi-studi ini bervariasi dari moderat hingga baik (skor 5-7 bintang). Kelemahan metodologis utama yang teridentifikasi pada kelompok ini adalah ambiguitas temporal (*temporal ambiguity*). Pada studi *cross-sectional*, pengukuran NLR dan penetapan diagnosis keparahan (misalnya DSS) sering kali dilakukan pada titik waktu yang sama atau berdekatan. Sulit untuk menentukan apakah nilai NLR tersebut merupakan prediktor syok atau respons terhadap syok yang sedang terjadi. Misalnya, pada studi Amri et al. (2025), nilai NLR tinggi pada pasien DSS mungkin mencerminkan respons demarginasi neutrofil akibat stres syok yang sudah terjadi, bukan prediktor yang mendahuluinya. Selain itu, bias seleksi (*selection bias*) menjadi perhatian pada studi di rumah sakit rujukan tersier seperti RSUP H. Adam Malik (Sirait et al., 2025), di mana pasien yang dirujuk biasanya memiliki derajat penyakit lebih berat dan komorbiditas kompleks yang telah menerima intervensi awal, yang dapat mengubah profil hematologis mereka.

Pembahasan

Dekonstruksi Mekanisme Imunopatologis

Untuk memahami validitas klinis dari data statistik yang bervariasi, mekanisme seluler yang mengatur kinetika neutrofil dan limfosit selama infeksi dengue harus ditelaah secara mendalam melalui lensa imunopatologi. Perubahan nilai NLR merupakan resultan dari dua vektor biologis yang berlawanan: supresi hematopoiesis viral dan demarginasi akibat stres sistemik. Paradigma "NLR Rendah" yang sering ditemukan pada fase pre-syok berakar pada efek mielosupresif virus dengue yang kuat dan langsung terhadap sumsum tulang. Virus dengue diketahui menginfeksi secara langsung sel-sel progenitor mieloid serta sel stroma pendukung, yang pada gilirannya mengganggu sinyal proliferasi dan diferensiasi granulosit, menyebabkan fenomena yang dikenal sebagai *arrest of granulopoiesis* (Priyanto et al., 2023).

Selain hambatan produksi, virus juga menginduksi apoptosis prematur pada prekursor neutrofil. Studi *in vitro* memperlihatkan bahwa sel stroma yang terinfeksi gagal memproduksi sitokin esensial untuk pematangan sel darah putih, yang berujung pada neutropenia absolut di sirkulasi perifer tepat saat beban virus mencapai titik puncaknya. Secara klinis, hal ini menyebabkan penurunan drastis pada pembilang (*numerator*) dalam rasio NLR. Sebaliknya, paradigma "NLR Tinggi" pada kasus berat dijelaskan melalui mekanisme demarginasi neutrofil akibat aktivasi aksis Hipotalamus-Pituitari-Adrenal (HPA) sebagai respons terhadap syok hipovolemik. Kortisol endogen yang dilepaskan secara masif menurunkan ekspresi molekul adhesi L-selectin pada permukaan neutrofil, menyebabkan sel-sel yang sebelumnya menempel pada dinding endotel (*marginal pool*) terlepas ke sirkulasi bebas (*circulating pool*), sehingga meningkatkan jumlah neutrofil yang terukur dalam darah lengkap hingga 2-3 kali lipat dalam waktu singkat (Amri et al., 2025). Selain aspek kuantitatif, peran *Neutrophil Extracellular Traps* (NETosis) juga krusial; pelepasan NETs yang berlebihan pada fase lanjut terbukti merusak integritas endotel dan memperparah kebocoran plasma, yang menjelaskan mengapa NLR tinggi sering berkorelasi dengan kerusakan organ pada stadium terminal.

Analisis Paradigma NLR Rendah sebagai Prediktor Syok

Kelompok studi yang mendukung penggunaan NLR rendah ($<1,0$) sebagai tanda bahaya primer didominasi oleh penelitian berkualitas dengan presisi temporal yang sangat ketat dalam pengambilan sampel. Bukti yang dihadirkan oleh studi Priyanto et al. (2023) di RSUD Wangaya, Denpasar, yang secara spesifik menargetkan hari sakit ke-4 sebagai titik ukur. Dengan menetapkan nilai ambang batas (*cut-off*) $NLR < 0,835$, studi ini melaporkan nilai *Odds Ratio* (OR) sebesar 39,576 ($p=0,000$). Besaran nilai risiko ini mengindikasikan bahwa pada fase kritis awal, kombinasi neutropenia berat akibat mielosupresi maksimal dan limfositosis

relatif akibat respons imun adaptif awal adalah penanda khas (*hallmark*) dari pasien yang akan jatuh ke dalam kebocoran plasma masif. Konsistensi temuan ini juga divalidasi oleh Djalilah et al. (2022) di Mojokerto yang menemukan risiko 33 kali lipat untuk kejadian *severe dengue* pada pasien dengan $NLR < 1,0$, serta Meliala (2021) di Medan yang mengonfirmasi hubungan signifikan NLR rendah dengan durasi kebocoran plasma.

Analisis lebih lanjut terhadap karakteristik syok menunjukkan adanya perbedaan profil antara tahap terkompensasi dan dekompensasi. Data dari RSUP Sanglah (2025) mengungkapkan bahwa pasien dengan syok terkompensasi memiliki median NLR yang sangat rendah (0,58), namun angka ini mulai merangkak naik menjadi 0,96 pada fase dekompensasi atau hipotensi. Meskipun kedua nilai tersebut secara statistik masih berada di bawah angka 1,0, tren kenaikan ini menjadi bukti empiris awal mulai bekerjanya mekanisme demarginasi akibat stres hipoperfusi. Tubuh mulai melepaskan cadangan neutrofil marginal sebagai kompensasi terhadap kegagalan sirkulasi, sehingga angka NLR mulai bergeser naik dari titik terendahnya (*nadir*). Hal ini menegaskan bahwa NLR rendah adalah prediktor yang paling akurat jika dilakukan pada interval waktu "pre-syok" atau awal fase kritis, sebelum respons stres adrenergik menutupi sinyal neutropenia primer (Priyanto et al., 2023; Djalilah et al., 2022).

Paradigma NLR Tinggi dan Anomali Regional

Berseberangan dengan temuan di wilayah Jawa dan Bali, beberapa studi melaporkan korelasi positif di mana NLR tinggi ($>2,0$) justru menjadi penanda klinis untuk derajat keparahan yang lebih buruk. Studi di RS Anutapura, Palu, oleh Amri et al. (2025) melaporkan rerata NLR pada pasien *Dengue Shock Syndrome* (DSS) sebesar 2,07, jauh lebih tinggi dibandingkan pasien DHF non-syok yang hanya sebesar 1,28 ($p=0,001$). Analisis kausalitas terhadap anomali regional ini merujuk pada variabel keterlambatan rujukan. Pasien DSS di wilayah Sulawesi dan beberapa pusat rujukan tersier di Sumatera kemungkinan besar tiba di fasilitas kesehatan setelah mengalami fase syok dalam durasi yang lebih lama (*prolonged shock*). Paparan kortisol dan katekolamin yang persisten pada kondisi ini memicu demarginasi neutrofil yang masif, sehingga NLR meningkat secara artifisial dan menutupi profil neutropenia dasar yang seharusnya terjadi pada infeksi virus dengue (Amri et al., 2025).

Selain faktor stres fisiologis, kompleksitas kasus di rumah sakit rujukan utama seperti RSUP H. Adam Malik juga menyumbang pada temuan NLR tinggi. Studi Sirait et al. (2025) mencatat median NLR populasi yang mencapai 3,18, di mana NLR tinggi berkorelasi positif dengan kebutuhan perawatan intensif. Pada populasi ini, faktor perancu berupa koinfeksi bakteri sekunder atau sepsis nosokomial tidak dapat diabaikan. Pasien dengue berat yang dirawat lama sangat rentan terhadap translokasi bakteri usus akibat iskemia jaringan, yang

merupakan pemicu kuat neutrofilia. Dalam konteks ini, NLR tinggi bertransformasi dari sekadar biomarker viral menjadi indikator komplikasi sepsis atau respons stres sistemik yang ekstrem. Hal serupa ditemukan pada studi prospektif Nguyen-Huu et al. (2025) di Vietnam, di mana $NLR > 1,5$ pada hari sakit ke-3 justru mampu memprediksi kejadian trombositopenia berat di fase berikutnya, menunjukkan bahwa respons inflamasi awal yang berlebihan berkorelasi dengan kerusakan endotel yang lebih masif di masa depan.

Model Bifasik Dinamika NLR

Untuk merekonsiliasi dikotomi temuan tersebut, penelitian ini mengajukan sebuah kerangka kerja integratif yang disebut Model Bifasik Dinamika NLR (*The Biphasic NLR Dynamics Model*). Model ini mengintegrasikan variabel waktu (*day of illness*) dan status patofisiologis inang untuk memandu interpretasi klinis yang lebih presisi. Pada Fase Demam Awal (Hari 1-3), NLR cenderung normal atau sedikit meningkat sebagai refleksi aktivasi imun bawaan. Memasuki Fase Kritis Pre-Syok (Hari 4-5), NLR mencapai titik nadir ($<1,0$) akibat mielosupresi maksimal; pada titik inilah NLR rendah memiliki validitas tertinggi sebagai alarm onset syok (Priyanto et al., 2023). Jika syok tidak teratasi, pasien memasuki Fase Syok Lanjut/Dekompensasi (Hari 5-7), di mana NLR mulai meningkat kembali ($>1,5-2,0$) akibat demarginasi neutrofil akibat stres atau koinfeksi, sebagaimana ditemukan dalam studi Amri et al. (2025) dan Sirait et al. (2025).

Dimensi terakhir dari model ini adalah Fase Pemulihan (*Recovery*), yang diperjelas oleh temuan Pribadi et al. (2025). Studi tersebut menemukan bahwa pada fase akhir penyakit (Hari 7+), NLR mengalami "rebound" atau normalisasi kembali ke nilai $>2,0$ yang bertepatan dengan kenaikan jumlah trombosit. Kenaikan NLR pada fase ini adalah sinyal positif yang menandakan regenerasi sumsum tulang (*granulopoiesis*) dan keberhasilan pembersihan virus. Sangat krusial bagi klinisi untuk membedakan kenaikan NLR pada fase pemulihan ini dengan kenaikan NLR pada fase sepsis; pada pemulihan, kenaikan rasio diikuti oleh stabilitas hemodinamik dan nafsu makan yang kembali, sementara pada sepsis disertai dengan tanda-tanda kegagalan organ. Dengan demikian, interpretasi NLR harus dilakukan secara serial untuk menangkap pergerakan kurva bifasik ini guna menentukan posisi pasien dalam spektrum perjalanan penyakit.

Dinamika Rasio Hematologis dalam Stratifikasi Risiko Dengue

Dalam ekosistem biomarker hematologis sederhana, NLR sering dibandingkan dengan *Platelet-Lymphocyte Ratio* (PLR). Studi Sirait et al. (2025) dan Nguyen-Huu et al. (2025) sepakat bahwa PLR sering kali menunjukkan performa diagnostik yang sedikit lebih unggul (AUC lebih tinggi) dalam membedakan derajat keparahan umum. Hal ini disebabkan karena

trombositopenia adalah fitur patofisiologis yang universal pada dengue berat, sehingga penurunan trombosit (*numerator*) yang disertai kenaikan limfosit (*denominator*) menciptakan efek multiplikasi sinyal yang sangat sensitif. Namun, NLR memiliki nilai tambah yang unik dalam mencerminkan status integritas sumsum tulang dan tingkat stres fisiologis akut inang yang tidak dapat ditangkap secara spesifik oleh PLR.

Rekomendasi strategis dari analisis ini adalah penggunaan biomarker kombinasi untuk akurasi maksimal. Profil "NLR Rendah + PLR Rendah" pada interval hari sakit ke-4 hingga ke-5 merupakan indikator spesifik tertinggi untuk kejadian syok hipovolemik murni. Sebaliknya, profil "NLR Tinggi + PLR Rendah" pada fase lanjut (hari ke-6 ke atas) merupakan sinyal kuat bagi adanya komplikasi seperti perdarahan internal tersembunyi, respons stres pre-terminal, atau sepsis sekunder (Sirait et al., 2025; Amri et al., 2025). Selain itu, parameter lain seperti *Mean Platelet Volume* (MPV) terhadap rasio trombosit juga terbukti bermanfaat dalam memprediksi keparahan pada fase awal demam, namun NLR tetap menjadi parameter yang paling praktis dan ekonomis karena tersedia pada hampir seluruh mesin hematologi standar di Indonesia.

Keterbatasan Studi

Analisis ini mengidentifikasi beberapa keterbatasan metodologis yang perlu diperhatikan, antara lain bias temporal pada studi *cross-sectional* yang tidak mencatat jam pengambilan sampel secara akurat, serta variabilitas antar alat *hematology analyzer* yang memengaruhi diferensiasi sel. Selain itu, faktor usia pediatrik yang sangat luas (bayi hingga remaja) memberikan tantangan tersendiri karena nilai normal leukosit dasar berubah secara signifikan seiring bertambahnya usia anak. Sebagian besar studi primer yang ditinjau belum melakukan penyesuaian (*age-adjustment*) terhadap nilai NLR, yang berpotensi menimbulkan bias interpretasi pada kelompok usia yang sangat muda.

4. SIMPULAN

Berdasarkan sintesis komprehensif terhadap literatur periode 2020–2025, penelitian ini menyimpulkan bahwa Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) merupakan biomarker prognostik yang valid namun memiliki karakteristik dinamis bifasik yang sangat bergantung pada fase perjalanan penyakit dengue pada anak. Model Bifasik ini secara efektif mampu merekonsiliasi berbagai kontradiksi empiris dalam literatur terdahulu, menegaskan bahwa interpretasi NLR tidak dapat dilakukan melalui angka tunggal yang statis, melainkan harus ditempatkan secara tepat dalam konteks hari sakit (*Day of Illness*) serta status hemodinamik pasien secara real-time. Pada fase transisi dari demam ke fase kritis yang umumnya terjadi pada hari sakit ke-4

hingga ke-5, fenomena supresi sumsum tulang yang diinduksi oleh virus memicu terjadinya neutropenia berat yang bersamaan dengan limfositosis relatif. Dalam interval waktu yang krusial ini, nilai NLR rendah ($<0,8$) terbukti secara konsisten menjadi prediktor independen yang kuat bagi kejadian Dengue Shock Syndrome (DSS) serta kebocoran plasma masif dengan risiko mencapai 39 kali lipat (OR 39,58), sehingga parameter ini potensial digunakan sebagai alat triase dini atau early warning system di fasilitas kesehatan primer.

Sebaliknya, pada fase lanjut penyakit di mana kondisi syok telah menetap atau terdapat komplikasi kompleks, pola tersebut mengalami pembalikan akibat respons stres fisiologis yang memicu demarginasi neutrofil maupun potensi koinfeksi bakteri sekunder. Fenomena tersebut menyebabkan lonjakan nilai NLR tinggi ($>2,0$) yang berasosiasi langsung dengan derajat keparahan penyakit yang lebih berat, kebutuhan perawatan intensif, serta durasi rawat inap yang lebih lama. Memasuki fase pemulihan, NLR kembali menunjukkan pola rendah yang berkorelasi positif dengan proses regenerasi trombosit, sehingga menjadikannya indikator yang berguna untuk memantau keamanan serta kesiapan pasien sebelum dipulangkan. Sebagai implikasi klinis dan kebijakan, klinisi disarankan menerapkan pemantauan NLR secara serial untuk mendeteksi tanda pre-syok pada hari ke-4 serta risiko komplikasi pada hari ke-6, serta direkomendasikan agar Kementerian Kesehatan dan IDAI menginkorporasi parameter yang cost-effective ini ke dalam revisi Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tata Laksana Dengue Anak. Selain itu, diperlukan riset lanjut berupa studi kohort prospektif multisenter di Indonesia yang memetakan kinetika NLR harian dari hari ke-1 hingga ke-7 pada berbagai serotipe virus guna memvalidasi nilai ambang batas (cut-off) nasional yang terstandarisasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Adeli, K., Higgins, V., Trau, M. K., & Nieuwesteeg, D. (2017). The CALIPER Project: Reference intervals for pediatric clinical chemistry. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 54(1), 1-19. <https://doi.org/10.1080/10408363.2016.1265448>
- Amri, I., Rahma, R., Hutasoit, G. A., Putri, A. S. D., Harun, H., & Rasyid, R. (2025). Comparison of neutrophil-to-lymphocyte ratio between dengue haemorrhagic fever and dengue shock syndrome in pediatric patients at Anutapura Hospital. *Journal of Health and Nutrition Research*, 4(1), 162-171. <https://doi.org/10.56303/jhnresearch.v4i1.360>
- Arfan, R., Irmayanti, I., Irwan, A. A., Kartika, I. D., & Hidayati, P. H. (2024). Analisis neutrofil dan limfosit pada pasien anak demam berdarah dengue di instalasi rawat inap RS. Ibnu Sina Kota Makassar. *Innovative: Journal of Social Science Research*, 4(1), 9240-9256.
- Aziz, M. A., Hasan, S., & Ahsan, A. (2020). Hematological profiles in dengue infection and their relationship with disease severity. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 32(4), 1-9.

- Bierman, W. F. W., Yeung, W. C., & Thuring, D. (2020). Hematological parameters in the early phase of dengue virus infection. *The Netherlands Journal of Medicine*, 78(4), 167-173.
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T., & Rothstein, H. R. (2021). *Introduction to meta-analysis* (2nd ed.). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9781119558378>
- Campbell, M., McKenzie, J., Sowden, A., Katikireddi, S., Brennan, S., & Ellis, S. (2020). Synthesis without meta-analysis (SWiM) reporting guideline: Annotated checklist and explanations. *BMJ*, 368, l6890. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6890>
- Djalilah, G. N., Diwangkara, A. P., Ambar, N. S., & Hartati, E. (2022). Hubungan neutrophil lymphocyte ratio (NLR) terhadap infeksi dengue anak di instalasi rawat inap anak RSUD RA Basoeni Kabupaten Mojokerto. *Proceeding Series (Seminar Kedokteran)*, 1(2), 123-136.
- Djamiatun, K., Farnaningsih, D., & Naftali, Z. (2021). Stress response and neutrophil dynamics in dengue viral infection. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, 9(1), 45-52.
- Falagas, M. E., Pitsouni, E. I., Malietzis, G. A., & Pappas, G. (2008). Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: Strengths and weaknesses. *The FASEB Journal*, 22(2), 338-342. <https://doi.org/10.1096/fj.07-9492LSF>
- Fransisco, A. S. M. (2021). Perbandingan antara rasio neutrophil limfosit dan trombosit pada kebocoran plasma anak. *Nommensen Journal of Medicine*, 7(1), 1-3. <https://doi.org/10.36655/njm.v7i1.332>
- Gasparyan, A. Y., Ayyvazyan, L., Mukanova, U., Yessirkepov, M., & Kitas, G. D. (2019). The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Annals of Laboratory Medicine*, 39(4), 345-357. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.4.345>
- Gusenbauer, M. (2019). Google Scholar, Web of Science, and Scopus: Which is best for me? *Research Synthesis Methods*, 10(4), 506-522. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1373>
- Gusenbauer, M., & Haddaway, N. R. (2020). Which academic search systems are suitable for systematic reviews or meta-analyses? Evaluating retrieval qualities of Google Scholar, PubMed, and 26 other resources. *Research Synthesis Methods*, 11(2), 181-217. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1378>
- Halstead, S. B. (2020). Dengue antibody-dependent enhancement: Knowns and unknowns. *Microbiology Spectrum*, 8(6).
- Harapan, H., Michie, A., Mudatsir, M., Sasmono, S., & Imrie, A. (2019). Epidemiology of dengue in Southeast Asia: Current knowledge and future prospects. *Journal of Infection and Public Health*, 12(1), 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.12.013>
- Hariyanto, T., Andarini, S., & Barlianto, W. (2021). The role of NLR and PLR as biomarkers of disease severity in dengue infection: A systematic review. *Journal of Tropical Medicine and Health*, 12(2), 45-56.
- Herzog, R., Alvarez, M. J., Schwartz, S. H., & Koch, M. C. (2013). Evaluating quality of cross-sectional studies: A modification of the Newcastle-Ottawa Scale. *Epidemiology Research International*.
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (2nd ed.). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9781119536604>

- Indonesia, K. K. R. (2024). *Profil kesehatan Indonesia 2023*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Jimenez, A. M. D., & Tiu, J. M. (2025). Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as early predictive markers of dengue severity in pediatric patients: A retrospective analysis. *Journal of the Pediatric Infectious Disease Society of the Philippines*, 26(1). <https://doi.org/10.56964/pidspj20252601006>
- Karyanti, M. R., Uiterwaal, C. S. P. M., Kusriastuti, R., Hadinegoro, S. R., Rovers, M. M., Heesterbeek, H., & Bruijning-Verhagen, P. (2022). The changing incidence of dengue haemorrhagic fever in Indonesia: A 45-year registry-based analysis. *BMC Infectious Diseases*, 14(1), 412. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-412>
- Kencana, I. G. A. A. W., Adiwinoto, R. P., Pikir, R. R., Rusli, C., Biutifasari, V., & Utami, P. D. (2025). Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of dengue hemorrhagic fever severity in Indonesian pediatric patients: A single-center retrospective study. *Svāsthya: Trends in General Medicine and Public Health*, 2(4), e104. <https://doi.org/10.70347/svsthya.v2i4.104>
- Khoirunisa, S., Wardhani, P., & Aryati, A. (2022). Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) in dengue infection. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 28(2), 140-144.
- Kusuma, G. A., Hanum, D. W., & Sakdiah, S. (2025). Correlation of neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and platelet lymphocyte ratio (PLR) in children with dengue hemorrhagic fever (DHF) infection in Northern Kalimantan. *Proceeding International Conference Health Polytechnic of Jambi*, 5, 128-132.
- Lam, P. K., Nguyet, T. T.-T., Ha, T. T. N., Hung, N. T., Chau, N. V. V., & Farrar, J. (2013). The value of daily hematology parameters in predicting severe dengue: A case-control study. *The Journal of Infectious Diseases*, 207(10), 1568-1580. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit072>
- Methley, A. M., Campbell, S., Chew-Graham, C., McNally, R., & Cheraghi-Sohi, S. (2014). PICO, PICOS and SPIDER: A comparison study of specificity and sensitivity in information retrieval for environmental health reviews. *BMC Health Services Research*, 14, 579. <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0579-0>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., & Petticrew, M. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, 4, 1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
- Munn, Z., Stern, C., Lisy, K., Riordan, T., & Pearson, A. (2018). What kind of systematic review should I conduct? A proposed typology and guidance for systematic reviewers in the medical and health sciences. *BMC Medical Research Methodology*, 18, 5. <https://doi.org/10.1186/s12874-017-0468-4>
- Nguyen-Huu, C. D., Pham, N.-H., Nguyen, T. L., Vo, Q. B., Le, H., Manh, T. T., Dang, T. T., & Nguyen, V.-T. (2025). Predictive value of mean platelet volume and other CBC indices for thrombocytopenia in pediatric dengue fever: A prospective observational study. *SAGE Open Pediatrics*, 12, 1-9. <https://doi.org/10.1177/30502225251388755>

- Oktariana, D., Luthfiah, Q., Rahardiyanto, K. Y., Liana, P., Reagan, M., & Hafizzanovian, H. (2025). Correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and length of hospital stay in pediatric patients with dengue hemorrhagic fever. *EJournal Kedokteran Indonesia*, 13(2). <https://doi.org/10.23886/ejki.13.1132.1>
- Opasawatchai, A., Amornsupawat, P., Jiravejchakul, N., Chan-In, W., Spoerk, N. J., Manopwisedjaroen, K., & Loison, F. (2019). Neutrophil activation and early features of fatal dengue infection. *Frontiers in Immunology*, 9, 3007. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03007>
- Organization, W. H. (2009). *Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*. World Health Organization.
- Organization, W. H. (2011). *Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever*. SEARO Regional Publication.
- Organization, W. H. (2023). Dengue and severe dengue.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Polanin, J. R., Pigott, T., Espelage, D. L., & Grotpeter, J. G. (2019). Best practice guidelines for abstract screening in evidence-based practice. *Journal of Evidence-Based Social Work*, 16(3), 330-342. <https://doi.org/10.1080/26408066.2019.1584405>
- Popay, J., Roberts, H., Sowden, A., Petticrew, M., Arai, L., Rodgers, M., & Duffy, S. (2006). *Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews*. A product from the ESRC Methods Programme, 1, 92.
- Prayon, K. M., & Oncog, A. S. (2022). Absolute neutrophil counts and neutrophil to lymphocyte ratio as early predictive markers of dengue severity among children admitted in Governor Celestino Gallares Memorial Hospital: A 5-year retrospective study. *Acta Scientific Paediatrics*, 5(7), 37-45.
- Pribadi, M. I., Umma, H. A., & Siregar, R. (2025). Neutrophil-lymphocyte ratio as an indicator of recovery phase in children with dengue fever. *Trends in Pediatrics*, 6(1), 25-32. <https://doi.org/10.59213/TP.2025.199>
- Prijanto, S. A., Suryawan, I. W. B., & Suarca, I. K. (2023). Rasio neutrophil-limfosit sebagai prediktor kejadian syok pada demam berdarah dengue pada anak di Rumah Sakit Umum Daerah Wangaya, Denpasar. *Sari Pediatri*, 24(5), 307-313. <https://doi.org/10.14238/sp24.5.2023.307-13>
- Richardson, W. S., Wilson, M. C., Nishikawa, J., & Hayward, R. S. (1995). The well-built clinical question: A key to evidence-based decisions. *ACP Journal Club*, 123(3), A12-A13. <https://doi.org/10.7326/ACPJC-1995-123-3-A12>
- Sanglah, T. P. R., Putra, I. G. N., Utama, I. M. G. D. L., & Suartha, I. N. (2025). Characteristics of severe dengue infection with compensated and decompensated shock in children. *ResearchGate Publication*.
- Satari, H. I., & Gunardi, H. (2021). Management of dengue infection in children: Current status. *Paediatrica Indonesiana*, 61(1), 55-63.
- Sirait, M. D. S., Permatasari, R., & Loesnihari, R. (2025). The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and the severity of

- dengue virus infection patients. *Majalah Kedokteran Bandung*, 57(1). <https://doi.org/10.24198/mkk.v8i2.65863>
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, 104, 333-339. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>
- Srikiatkhachorn, A., Rothman, A. L., Gibbons, R. V., Sittisombut, N., Malasit, P., Ennis, F. A., & Green, S. (2017). Dengue hemorrhagic fever: The sensitivity and specificity of the world health organization definition in a prospective study in Thailand. *Clinical Infectious Diseases*, 50(9), 1235-1240.
- Stang, A. (2010). Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*, 25(9), 603-605. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>
- Vandenbroucke, J. P., von Elm, E., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Mulrow, C. D., & Pocock, S. J. (2014). Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *International Journal of Surgery*, 12(12), 1500-1524. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.014>
- Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2014). The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Ottawa Hospital Research Institute*.