



Rasio *Neutrofil Limfosit* Mengindikasikan Derajat Keparahan COVID-19

Leny Luckytasari, Usep Abdullah Husin, Ratna Dewi Indi Astuti*

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

ARTICLE INFO

Article history :

Received : 5/10/2023
Revised : 17/12/2023
Published : 31/12/2023



Creative Commons Attribution-
NonCommercial-ShareAlike 4.0
International License.

Volume : 3
No. : 2
Halaman : 103-108
Terbitan : **Desember 2023**

ABSTRAK

Semakin tinggi respon inflamasi maka menyebabkan gejala COVID-19 yang lebih berat. Salah satu indikator inflamasi adalah NLR (Neutrophil Lymphocyte Ratio). Tujuan penelitian ini yaitu untuk menganalisis perbedaan NLR pada pasien COVID-19 derajat klinis sedang dan berat. Metode penelitian ini yaitu observasional dengan desain potong lintang menggunakan teknik pemilihan sampel simple random sampling. Data diambil dari rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat inap di RS-AI Islam Bandung periode Juni–Juli 2021, didapatkan 605 rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi dan diambil 100 sampel untuk memenuhi jumlah minimal besar sampel. Analisis data dilakukan dengan menggunakan Mann Whitney didapatkan p value sebesar 0.000 (< 0.05). Hal ini menunjukkan terdapat adanya perbedaan NLR yang signifikan pada kelompok derajat klinis sedang dan berat. Pada pasien COVID-19 derajat klinis sedang memiliki NLR sebesar 3,6, sedangkan pada pasien derajat klinis berat memiliki NLR sebesar 9. Nilai NLR yang tinggi dipengaruhi oleh peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. Peningkatan jumlah neutrofil disebabkan karena peningkatan respon inflamasi, sedangkan penurunan jumlah limfosit mengindikasikan adanya kerusakan sistem imun, sehingga nilai NLR yang tinggi dapat mengindikasikan peningkatan keparahan penyakit.

Kata Kunci : COVID-19; Gejala Sedang dan Berat; NLR.

ABSTRACT

The higher the inflammatory response, the more severe the symptoms of COVID-19. One indicator of inflammation is the NLR (Neutrophil Lymphocyte Ratio). The aim of this study is to analyze the differences in NLR in patients with moderate and severe clinical degrees of COVID-19. This research method is observational with a cross-sectional design using a simple random sampling technique. Data is taken from the medical records of COVID-19 patients who were hospitalized at RS-AI Islam Bandung for the period June-July 2021, obtained 605 medical records that met the inclusion criteria and 100 samples were taken to meet the minimum sample size. Data analysis is performed using Mann Whitney and obtained a p value of 0.000 (< 0.05). This shows that there is a significant difference in NLR in the moderate and severe clinical degree groups. Patients with moderate clinical degree of COVID-19 had a NLR of 3.6, while patients with severe clinical degrees had an NLR of 9. A high NLR value was affected by an increase in the number of neutrophils and a decrease in the number of lymphocytes. An increase in the number of neutrophils is caused by an increase in the inflammatory response, while a decrease in the number of lymphocytes indicates damage to the immune system, so a high NLR value can indicate an increase in the severity of the disease.

Keywords : COVID-19; Moderate and Severe Symptoms; NLR.

© 2023 Jurnal Riset Kedokteran Unisba Press. All rights reserved.

A. Pendahuluan

COVID-19 adalah penyakit menular disebabkan oleh infeksi virus corona jenis baru yang diberi nama Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).^{1,2,3,4} SARS-CoV-2 adalah betacoronavirus termasuk dalam subgenus Sarbecovirus yang dapat menyebar melalui droplet pernapasan ketika batuk, bersin, atau berbicara [1]. Wabah COVID-19 pertama kali ditemukan di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina, pada Desember 2019 [2]–[5].

Pada Tahun 2021, WHO (World Health Organization) melaporkan COVID-19 telah menginfeksi penduduk di 227 negara, 275.233.892 orang terkonfirmasi, dan 5.364.996 meninggal [6]. COVID-19 mengalami peningkatan jumlah kasus yang pesat dan hampir menyebar ke seluruh dunia [2]. Pada tanggal 12 Maret 2020, WHO mengumumkan pandemi COVID-19. 2 Kasus pertama COVID-19 di Indonesia dilaporkan pada tanggal 2 Maret 2020 dan jumlahnya terus bertambah hingga puncaknya pada bulan Juni–Juli 2021 dengan jumlah kasus aktif 64.966 dan angka kematian mencapai 7.913 kasus [3], [7].

Pasien COVID-19 memiliki gejala bervariasi, pasien bisa memiliki gejala ringan, sedang, atau berat. 8 Persentase data pasien COVID-19 dari negara terdampak awal COVID-19 menunjukkan 40% pasien mengalami gejala ringan, seperti demam, batuk, sakit tenggorokan, sakit kepala, hilang indra pengecap dan penciuman, tetapi tidak ada keluhan sesak napas/dispnea, dan hasil rontgen thorax masih dalam batas normal [8], [9]. Sebanyak 40% pasien mengalami gejala sedang yang ditandai dengan adanya infeksi pernapasan bagian bawah dan saturasi oksigen (SpO_2) $\geq 94\%$. Namun ada pula pasien yang mengalami gejala berat yaitu sebanyak 15%, ditandai dengan $SpO_2 < 94\%$, $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg, laju pernapasan > 30 kali/menit, atau infiltrat paru $> 50\%$, dan sebanyak 5% pasien COVID-19 mengalami kritis, ditandai adanya gagal napas, syok septik, atau multiple organ dysfunction [8], [9].

Gejala COVID-19 yang bervariasi disebabkan oleh respon imun tubuh setiap individu berbeda. Semakin tinggi respon inflamasi maka menyebabkan gejala COVID-19 yang lebih parah. Salah satu indikator inflamasi adalah Neutrofil Lymphocyte Ratio (NLR). Neutrofil Lymphocyte Ratio sudah banyak digunakan untuk menilai faktor risiko COVID-19 [10]–[13]. NLR dapat dipercaya untuk menentukan tingkat keparahan COVID-19 dan dapat digunakan untuk mengidentifikasi pasien dengan gejala berat dan memandu pengambilan keputusan klinis. 10 Namun, hanya saja median atau batas nilai NLR berbeda-beda pada beberapa penelitian [11].

Pada penelitian Pramana, dkk. menyatakan bahwa pasien dengan nilai NLR $> 3,3$ memiliki risiko enam kali lebih besar untuk mengalami gejala berat [12]. Pada penelitian Yang, dkk. juga menggunakan batas NLR $> 3,3$ sebagai faktor risiko gejala berat [14]. Hasil penelitian Yang, dkk. juga merekomendasikan bahwa pasien COVID-19 yang memiliki gejala tidak berat, namun nilai NLR $> 3,3$ harus mendapatkan pemantauan ketat karena sekitar 46% pasien tersebut setelahnya akan mengalami serangan berat [14]. Sedangkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Eslamijouybari, dkk. menggunakan batas nilai NLR $> 3,1$, sebagai batas COVID-19 dengan derajat klinis berat [15]. Penelitian Fuad, dkk. juga mengemukakan hasil median NLR yang berbeda, penelitian tersebut menyatakan bahwa pasien dengan gejala sedang hingga berat saat masuk rumah sakit memiliki median NLR 6,54 [13].

Berdasarkan uraian di atas nilai NLR dapat dijadikan indikator progresivitas pasien COVID-19 dan dapat membantu menentukan tatalaksana pengobatan selanjutnya. Pada penelitian sebelumnya NLR memiliki batas nilai yang berbeda-beda sehingga peneliti tertarik untuk meneliti NLR pada pasien COVID-19 di RS Al-Islam Bandung yang merupakan salah satu rumah sakit rujukan pasien COVID-19. Nilai NLR yang diteliti adalah nilai NLR pada pasien COVID-19 derajat klinis sedang dan berat karena pasien COVID-19 yang dirawat inap di RS Al-Islam adalah pasien derajat klinis sedang dan berat saja, sedangkan pasien derajat klinis ringan dirawat di rumah sehingga data mengenai pasien derajat klinis ringan sangat terbatas.

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah (1) Berapakah nilai rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID-19 derajat klinis sedang di RS Al-Islam Bandung periode Juni–Juli 2021? (2) Berapakah nilai rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID-19 derajat klinis berat di RS Al-Islam Bandung periode Juni–Juli 2021? (3) Apakah terdapat perbedaan antara rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID-19 derajat klinis sedang dan berat di RS Al-Islam Bandung periode Juni–Juli 2021?

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan antara rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID-19 derajat klinis sedang dan berat di RS Al-Islam Bandung periode Juni–Juli 2021. Sedangk

tujuan khusus dari penelitian ini adalah (1) Menilai rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID -19 derajat klinis sedang di RS Al-Islam Bandung periode Juni—Juli 2021. (2) Menilai rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID-19 derajat klinis berat di RS Al-Islam Bandung periode Juni—Juli 2021. (3) Menganalisis perbedaan rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID -19 derajat klinis sedang dan berat di RS Al-Islam Bandung periode Juni—Juli 2021.

B. Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analisis observasional dengan desain potong lintang menggunakan data rekam medis pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah rekam medis pasien dengan hasil PCR positif terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di RS Al-Islam Bandung periode Juni—Juli 2021, rekam medis pasien COVID-19 dengan usia ≥ 26 tahun, rekam medis pasien COVID-19 gejala sedang dan berat yang telah didiagnosis oleh dokter penanggung jawab pasien dengan hasil pemeriksaan CBC lengkap.

Pemilihan sampel dilakukan dengan probability sampling jenis simple random sampling, yaitu suatu teknik pemilihan sampel dilakukan secara acak menggunakan microsoft excel dan didapat 100 sampel untuk memenuhi jumlah minimal besar sampel. Jumlah 100 sampel tersebut kemudian dilakukan perhitungan untuk mendapatkan nilai rasio neutrofil limfosit, yaitu dengan cara jumlah neutrofil absolut dibagi dengan jumlah limfosit absolut. Data yang telah dikumpulkan dianalisis menggunakan analisis Mann Whitney.

C. Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan data rekam medis dari 100 pasien COVID-19 didapatkan usia termuda pada 26 tahun dan tertua pada usia 72 tahun. Penderita COVID-19 terbanyak didapatkan pada rentang usia 46 – 55 tahun yaitu sebanyak 33 kasus (33%) dan pada rentang usia 56 – 65 tahun yaitu sebanyak 33 kasus (33%), sedangkan frekuensi terendah terdapat pada rentang usia 26 – 35 tahun yaitu sebanyak 9 kasus (9%).

Jumlah kasus COVID-19 banyak ditemukan pada laki-laki daripada perempuan. Sebanyak 100 data rekam medis yang diteliti, didapatkan jumlah laki-laki sebesar 58 kasus (58 %) sedangkan perempuan 42 kasus (42 %). Data karakteristik pasien juga memperlihatkan mayoritas pasien yang dirawat inap di RS-Al Islam Bandung adalah pasien dengan gejala klinis berat yaitu sebesar 53 kasus (53%) sedangkan pasien dengan gejala sedang didapatkan 47 kasus (47%) dari 100 sampel yang diteliti.

Tabel 1. Distribusi kasus COVID-19 Berdasarkan Usia, Jenis Kelamin, dan Derajat Klinis

Karakteristik	Jumlah	Persentase (%)
Usia		
- Dewasa Awal (26 – 35)	9	9
- Dewasa Akhir (36 – 45)	14	14
- Lansia Awal (46 – 55)	33	33
- Lansia Akhir (56 – 65)	33	33
- Manula (> 65)	11	11
Jenis Kelamin		
- Laki-laki	58	58
- Perempuan	42	42
Derajat Klinis		
- Sedang	47	47
- Berat	53	53
Total Jumlah	100	100

Berdasarkan hasil penelitian pada karakteristik usia diperoleh sebagian besar pasien berusia antara 46 – 55 tahun dan 56 – 65 tahun masing-masing dengan kasus sebanyak 33 kasus. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di RSUD Sanjiwani tahun 2022 yang menunjukkan bahwa rentang usia terbanyak pasien yang terinfeksi COVID-19 yaitu rentang usia ≥ 41 tahun [16]. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan usia sangat berpengaruh terhadap terjadinya infeksi COVID-19, karena pada orang yang lanjut usia terdapat proses penurunan fungsi organ tubuh sehingga rentan terkena penyakit, serta terjadi juga penurunan respon imunitas sehingga menyebabkan kondisi tubuhnya lemah dan mudah terinfeksi COVID-19.17,18

Berdasarkan hasil penelitian pada pasien COVID-19 di RS Al-Islam Bandung pada bulan Juni-Juli diperoleh hasil bahwa jumlah kasus COVID-19 pada laki-laki lebih banyak daripada perempuan yaitu sebesar 58 kasus (58 %) pada laki-laki sedangkan jumlah kasus COVID-19 pada perempuan sebesar 42 kasus (42 %). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Putra dkk [17]. Pada penelitian yang dilakukan oleh Hidayani, dkk. juga menyebutkan bahwa laki-laki diduga berisiko tujuh kali lebih besar untuk terkena COVID-19 daripada perempuan [18]. Hal ini diduga karena pengaruh kromosom dan hormon. Pada perempuan lebih terlindungi dari COVID-19 karena perempuan memiliki kromosom x dan menghasilkan hormon progesteron yang penting dalam respon innate immunity dan adaptive immunity. Laki-laki juga cenderung lebih sering ke luar rumah daripada perempuan sehingga memiliki peluang yang lebih besar untuk terpapar COVID-19 [18], [19].

Berdasarkan hasil penelitian pada karakteristik kelompok derajat klinis diperoleh sebagian besar pasien COVID-19 yang dirawat inap di RS-Al Islam Bandung termasuk ke dalam kelompok derajat klinis berat yaitu sebesar 53 % (53 kasus). Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Sinurat, dkk. yang menunjukkan bahwa pasien yang dirawat inap di rumah sakit paling banyak adalah pasien dengan derajat keparahan berat karena pasien COVID-19 dengan gejala berat membutuhkan perawatan yang intensif dan pemantauan yang ketat di rumah sakit untuk menghindari terjadinya gagal napas, syok septik, atau multiple organ dysfunction [16].

Nilai Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien COVID-19 Derajat Klinis Sedang dan Berat

Berdasarkan tabel 2 dan 3 dapat diketahui bahwa NRL pada pasien derajat klinis sedang memiliki nilai median sebesar 3,6 dan NLR pada pasien derajat klinis berat memiliki nilai median sebesar 9.

Tabel 2. Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien COVID-19 Derajat Klinis Sedang

	<i>Descriptive Statistics</i>					
	N	Min	Max	Mean	Median	Std. Deviation
NRL	47	1,89	15,16	4,36	3,6	2,41167
Absolut Neutrofil	47	53,00	91,00	72,29	72	7,77933
Absolut Limfosit	47	6,00	30,00	19,36	20	5,81761
Valid N (listwise)	47					

Tabel 3. Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien COVID-19 Derajat Klinis Berat

	<i>Descriptive Statistics</i>					
	N	Min	Max	Mean	Median	Std. Deviation
NRL	53	2,84	31,33	10,07	9	5,41220
Absolut Neutrofil	53	69,00	94,00	82,94	83	5,49620
Absolut Limfosit	53	3,00	25,00	10,35	9	4,78818
Valid N (listwise)	53					

Perbedaan Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien COVID-19 Derajat Klinis Sedang dan Berat

Berdasarkan Uji Mann Whitney pada Tabel 4 menunjukkan bahwa kelompok derajat klinis berat memiliki nilai median yang lebih besar daripada kelompok derajat klinis sedang. Berdasarkan hasil output pada Tabel di bawah diperoleh nilai signifikansi sebesar 0.000. Karena nilai signifikansi kurang dari nilai alpha (< 0.05) maka H0 ditolak, Hal ini menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai median NLR pada kelompok derajat klinis sedang dan berat.

Tabel 4. Perbedaan Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien COVID-19 Derajat Klinis Sedang dan Berat

Kelompok Derajat Klinis	NLR	P
Sedang	3,6	,000
Berat	9	

Dari hasil analisis NRL terhadap kelompok derajat klinis didapatkan bahwa kelompok derajat klinis berat memiliki nilai median yang lebih besar dari kelompok derajat klinis sedang (9 vs 3,6). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai median NLR pada kelompok derajat klinis sedang dan berat. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sinurat, dkk. yang

menunjukkan bahwa kelompok derajat keparahan berat (13,38) memiliki nilai NLR yang lebih besar dari pada kelompok derajat keparahan sedang (13,38 vs 8,15). Penelitian serupa yang dilakukan oleh Wang, dkk. menunjukkan bahwa pada kelompok derajat berat memiliki NLR yang lebih berat jika dibandingkan dengan kelompok derajat sedang ($29,9 \pm 18,7$ vs $7,93 \pm 8,36$) [20]. Nilai NLR yang tinggi dipengaruhi oleh peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit [21]. Peningkatan jumlah neutrofil disebabkan karena peningkatan respon inflamasi. Respon inflamasi yang meningkat memicu peningkatan produksi sitokin proinflamasi yang menyebabkan terjadinya peningkatan rekrutmen neutrofil ke area infeksi. Neutrofil nantinya akan mengeluarkan ROS dalam jumlah besar dan menginduksi kerusakan DNA sel sehingga virus bebas keluar dari sel dan menyebar ke organ lain yang mengekspresikan ACE-2.

Penurunan jumlah limfosit pada pasien COVID-19 dapat disebabkan karena beberapa hal, yaitu SARS-COV-2 dapat langsung menginfeksi sel T sehingga mengakibatkan kerusakan dari sel T, banyaknya inflamasi yang terjadi di organ-organ yang mengekspresikan ACE-2 menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL8, TNF- α , IFN-gamma [22]–[25]. IL-6, IL8, TNF- α , IFN-gamma yang meningkat mengakibatkan terjadinya atrofi pada organ limfoid sehingga terjadi penurunan produksi limfosit [25]. Peningkatan IL-6 juga menyebabkan peningkatan ekspresi Fas yang menstimulus Activation-Induced Cell Death (AICD) dari limfosit sehingga kadar limfosit di darah rendah (limfopenia) [25]. Limfosit yang rendah di dalam darah mengindikasikan adanya kerusakan sistem imun sehingga mikroorganisme lain akan mudah menginfeksi tubuh dan menyebabkan inflamasi semakin banyak. Respon inflamasi yang semakin banyak akan menyebabkan peningkatan rekrutmen neutrofil jauh lebih banyak ke daerah infeksi, sehingga semakin banyak respon inflamasi maka semakin tinggi nilai NLR.

Oleh karena itu, NLR dapat dijadikan salah satu indikator dari adanya respon inflamasi sistematis. Peningkatan NLR dapat menggambarkan proses inflamasi yang meningkat dan dapat berkaitan dengan prognosis yang buruk. Peningkatan NLR secara signifikan berhubungan dengan keparahan dari penyakit. Peningkatan NLR dapat dijadikan pertimbangan sebagai biomarker yang independen dalam mengindikasikan outcome yang buruk. [27]

NLR yang meningkat dapat menggambarkan respon imun tubuh yang berlebihan [22]–[24]. Apabila respon imun terjadi secara berlebihan maka dapat mendatangkan kemudharatan [22]–[24]. Respon imun yang berlebihan dapat menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi [22]–[24]. Keadaan proinflamasi yang meningkat mengakibatkan terjadinya suatu kondisi penekanan sistem imun (imunopresi) sehingga tubuh tidak mampu melawan mikroorganisme yang menginfeksi dan juga mengakibatkan ketidakmampuan untuk mencegah kerusakan jaringan [22]–[24]. Hal ini sudah diterangkan dalam Al-Qur'an surat Al-A'raf ayat 31.

يٰۤاٰدَمُ خُذْ وَاٰدَمَ خُذُوْا زِيْنَتَكُمْ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوْا وَاشْرَبُوْا وَلَا تُسْرِفُوْا اِنَّهٗ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِيْنَ ؕ - ٣١

Artinya: “Wahai anak cucu Adam! Pakailah pakaianmu yang bagus pada setiap (memasuki) masjid, makan dan minumlah, tetapi jangan berlebihan. Karena segala sesuatu yang berlebihan dapat mendatangkan kemudharatan.”

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembah Berdasarkan hasil penelitian yang sudah dilakukan, didapatkan kesimpulan bahwa Nilai rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID-19 derajat klinis sedang di RS Al-Islam Bandung periode Juni-Juli 2021 adalah 3,6. Nilai rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID-19 derajat klinis berat di RS Al-Islam Bandung periode Juni—Juli 2021 adalah 9. Terdapat perbedaan yang signifikan antara rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID-19 derajat klinis sedang dan berat di RS Al-Islam Bandung periode Juni—Juli dengan p value untuk seluruh variabel sebesar 0.000 (< 0.05).

Daftar Pustaka

- [1] World Health Organization, “Coronavirus disease (COVID-19),” 2020.
- [2] M. Ciotti, M. Ciccozzi, A. Terrinoni, W.-C. Jiang, C.-B. Wang, and S. Bernardini, “The COVID-19 pandemic,” *Crit Rev Clin Lab Sci*, vol. 57, no. 6, pp. 365–388, Aug. 2020, doi: 10.1080/10408363.2020.1783198.

- [3] S. Fitriyana, T. Respati, and D. Sartika, "The Source of Stress of Students During Pandemic COVID-19: a Qualitative Study," *Global Medical and Health Communication (GMHC)*, vol. 9, no. 1, Apr. 2021, doi: 10.29313/gmhc.v9i1.6938.
- [4] M. A. Shereen, S. Khan, A. Kazmi, N. Bashir, and R. Siddique, "COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses.," *J Adv Res*, vol. 24, pp. 91–98, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005.
- [5] B. Hu, H. Guo, P. Zhou, and Z.-L. Shi, "Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19.," *Nat Rev Microbiol*, vol. 19, no. 3, pp. 141–154, Mar. 2021, doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- [6] World Health Organization, "Coronavirus disease COVID-19 situation reports," 2021.
- [7] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, "Situasi COVID-19 (Kumulatif)," 2021.
- [8] Menteri Kesehatan RI, "Keputusan Menteri Kesehatan RI no.01.07/Menkes/413/2020 Tentang Pedoman, Pencegahan dan Pengendalian COVID-19," 2020
- [9] National Institutes of Health, "Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)," 2021.
- [10] Y. Wang, J. Zhao, L. Yang, J. Hu, and Y. Yao, "Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Predicting COVID-19 Severity: A Meta-analysis.," *Dis Markers*, vol. 2021, p. 2571912, 2021, doi: 10.1155/2021/2571912.
- [11] K. E. Kerboua, "NLR: A Cost-effective Nomogram to Guide Therapeutic Interventions in COVID-19.," *Immunol Invest*, vol. 50, no. 1, pp. 92–100, Jan. 2021, doi: 10.1080/08820139.2020.1773850.
- [12] I. G. A. A. S. P. Pramana, P. U. S. Masyuni, and I. D. P. Surawan, "Nilai rasio neutrofil-limfosit sebagai prediktor kasus COVID-19 serangan berat pada pasien dewasa.," *Intisari Sains Medis*, vol. 12, no. 2, pp. 530–533, Aug. 2021, doi: 10.15562/ism.v12i2.1093.
- [13] M. Fuad, A. Oehadian, D. Prihatni, and M. Marthoenis, "Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Covid-19 Symptom-based Severity at Admission," *Althea Medical Journal*, vol. 8, no. 1, Mar. 2021, doi: 10.15850/amj.v8n1.2255.
- [14] A.-P. Yang, J.-P. Liu, W.-Q. Tao, and H.-M. Li, "The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients.," *Int Immunopharmacol*, vol. 84, p. 106504, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504.
- [15] M. Eslamijouybari *et al.*, "Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19 Patients and Control Group and Relationship with Disease Prognosis.," *Caspian J Intern Med*, vol. 11, no. Suppl 1, pp. 531–535, 2020, doi: 10.22088/cjim.11.0.531.
- [16] Tetty Rohani Sinurat, Wimba Widagdho Dinutanayo, Aditya, and Agus Purnomo, "erbandingan Derajat Keparahan Terhadap Jumlah Neutrofil, Limfosit Dan Neutrophile To Lymphocyte Ratio (NLR) Pada Pasien Covid-19," *Jurnal Vokasi Kesehatan*, vol. 8, no. 2, pp. 134–139, 2022.
- [17] R. J. Sitorus, N. Yudi Antara, R. Elviani, Z. Ahmad, H. Hudari, and R. V. Sangalang, "Risk Factor for Mortality in COVID-19 Patients in Mohammad Hoesin Hospital, Palembang, Indonesia," *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*, vol. 12, no. 1, pp. 69–76, Mar. 2021, doi: 10.26553/jikm.2021.12.1.69-76.
- [18] D. A. P. S. M. Masyeni, "Perbedaan Karakteristik Pasien Suspek Negatif Covid-19 Dan Terkonfirmasi Positif Covid-19 Di RSUD Sanjiwani Tahun 2020," *Surabaya Biomedical Journal*, vol. 1, no. 3, pp. 137–146, May 2022, doi: 10.30649/sbj.v1i3.32.
- [19] C. Wang *et al.*, "Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters.," *Ann Transl Med*, vol. 8, no. 9, p. 593, May 2020, doi: 10.21037/atm-20-3391.
- [20] Y. Yusuf *et al.*, "Evaluasi Rasio Netrofil Limfosit (RNL) untuk diagnosis COVID-19 pada Pasien di RS Tadjuddin Chalid, Makassar, Indonesia," *bionature*, vol. 22, no. 2, Dec. 2021, doi: 10.35580/bionature.v22i2.27644.

- [21] R. Mus, T. Thaslifa, M. Abbas, and Y. Sunaidi, “Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID-19,” *Jurnal Kesehatan Vokasional*, vol. 5, no. 4, p. 242, Jan. 2021, doi: 10.22146/jkesvo.58741.
- [22] N. I. Fitriani, “Tinjauan Pustaka Covid-19: Virologi, Patogenesis, dan Manifestasi Klinis,” *Jurnal Medika Malahayati*, vol. 4, no. 3, pp. 194–201, Oct. 2021, doi: 10.33024/jmm.v4i3.3174.
- [23] Scheuer C, Boot E, Carse N, Clardy A, Gallagher J, and Heck S, *Disentangling inclusion in physical education lessons: Developing a resource toolkit for teachers*. 2021.
- [24] H. Yufani, R. Rikarni, and Z. D. Rofinda, “Limfopenia dan Rasio Neutrofil-Limfosit pada Infeksi Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2,” *Jurnal Kesehatan Andalas*, vol. 10, no. 3, p. 178, Jan. 2022, doi: 10.25077/jka.v10i3.1734.
- [25] D. A. Amanda, “Rasio Neutrofil-Limfosit pada Covid-19; Sebuah tinjauan literatur,” *Wellness And Healthy Magazine*, vol. 2, no. 2, pp. 219–223, Aug. 2020, doi: 10.30604/well.0202.8200100.