

HUBUNGAN ANTARA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN DERAJAT KEPARAHAN COVID-19 PADA PASIEN DI RSUD PROF. DR. MARGONO SOEKARJO

Yulia Natalia,¹ Ghea De Silva,² Wahyu Djatmiko³

¹Mahasiswi Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto

²Dosen Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto

³Dosen Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto

Email : yulia.natalia@mhs.unsoed.ac.id

Received 20 Januari 2023; accepted 10 Mei 2023; published 25 Mei 2023

Abstrak

Kasus infeksi SAR-COV-2 atau yang dikenal dengan COVID 19 merupakan virus corona yang dapat menyebabkan gangguan pada sistem pernapasan, pneumonia akut, sampai kematian. Kasus infeksi di Indonesia mencapai 4.229.813 orang dengan kematian sebesar 142.763 orang. Derajat keparahan COVID-19 dibagi menjadi 4 kategori yaitu ringan, sedang, berat, dan kritis. Identifikasi derajat keparahan dapat dilakukan dengan pemeriksaan petanda inflamasi yaitu rasio neutrofil limfosit (RNL) atau *neutrophile lymphocyte ratio* (NLR). Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien di RSUD Prof. dr. Margono Soekarjo. Peneliti menggunakan metode observasional analitik dengan rancangan penelitian *cross sectional* pendekatan retrospektif. Subjek penelitian diperoleh dengan menggunakan metode *consecutive sampling* sebanyak 142 pasien sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis menggunakan uji *Kruskal Wallis*, Hasil penelitian menunjukkan jenis kelamin laki-laki 79 pasien (55,6%) dan perempuan 63 pasien (44,4%). Kelompok usia 18-60 tahun 113 pasien (79,6%) dan >60 tahun 29 pasien (20,4%). Derajat keparahan penyakit didapatkan derajat sedang 95 (66,9%), derajat berat 41 (28,9%), dan derajat kritis 6 (4,2%). Rata - rata nilai RNL pada pasien COVID-19 dengan derajat sedang 5,40, derajat berat 18,77 dan derajat kritis 32,37. Uji nonparametrik *Kruskal Wallis* memiliki nilai signifikansi sebesar $p=0,000$ ($p< 0,05$). Terdapat hubungan nilai Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien di RSUD Prof. dr. Margono Soekarjo.

Kata kunci: COVID-19, Derajat Keparahannya, Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)

Abstract

Cases of SAR-COV-2 infection in Indonesia reached 4,229,813 people with 142,763 deaths. The severity of COVID-19 is divided into 4 categories, namely mild, moderate, severe and critical. Identification of the severity can be done by examining inflammatory markers, namely the neutrophil lymphocyte ratio (NLR). The research aim to know the correlation between the neutrophil lymphocyte ratio and the severity of COVID-19 patients in Hospital Prof. Dr. Margono Soekarjo. This research used analytic observational study with a cross sectional approach. The research subjects were obtained using the consecutive sampling method as many as 142 patients according to the inclusion and exclusion criteria. Normality test with Kolmogorov Smirnov and analyzed using the Kruskal Wallis test. The results of research showed that 79 patients (55,6%) were male and 63 patients (44,4%) were female. Age group 18-60 years 113 patients (79,6%) and >60 years 29 patients (20,4%). A moderate severity was 95 (66.9%), a severe degree was 41 (28.9%), and a critical degree was 6 (4.2%). The average NLR value in COVID-19 patients with a moderate severity was 5.40, a severe degree was 18.77 and a critical degree was 32.37. The Kruskal Wallis nonparametric test has a significance value of 0.000 < 0.05. There is a correlation between Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) value and the severity of COVID-19 patients in Hospital Prof. Dr. Margono Soekarjo.

Keywords: COVID-19, Severity, Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR)

1. Pendahuluan

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) telah menginfeksi orang di seluruh dunia dan menjadi pandemik sejak tanggal 11 Maret 2020.¹ Penyakit akibat SARS-CoV-2 disebut dengan *coronavirus disease* (COVID-19). Data dunia yang dipublikasikan WHO pada tanggal 13 Oktober 2021 sudah tercatat 238.229.951 orang terinfeksi dan 4.859.277 orang meninggal karena COVID-19. Kasus infeksi SAR-COV-2 di Indonesia mencapai 4.229.813 orang dengan kematian sebesar 142.763 orang per tanggal 27 Maret 2021.² Data pertanggal 19 Agustus 2021, data diperoleh dari Pemprov Jateng Kabupaten Banyumas menduduki peringkat kedua tertinggi jumlah kasus terkonfirmasi di Provinsi Jawa Tengah sebanyak 30.958 dari 894.695. Jumlah kasus COVID-19 yang dirawat di rumah sakit di Banyumas pada tahun 2021 meningkat pada bulan Juni hingga Agustus.⁽³⁾ COVID-19 menjadi penyakit yang sangat menular dan menjadi ancaman besar bagi kesehatan masyarakat global.

SARS-CoV-2 menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala ringan sampai gejala berat.⁴ WHO membagi derajat keparahan COVID-19 menjadi 4 kategori yaitu ringan (ditemukannya gejala-gejala COVID-19 tanpa disertai pneumonia atau hipoksia), sedang (ditemukan gejala pneumonia), berat (gejala pneumonia berat) dan kritis (pasien COVID-19 dengan adanya kondisi kritikal seperti ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), sepsis, syok sepsis dan trombosis akut).⁵ Pasien yang didiagnosis dengan kasus berat atau kritis memiliki prognosis yang buruk. Perbedaan klasifikasi dan tata laksana antara anak, remaja dan dewasa >19 tahun, dan insiden kejadian lebih tinggi pada usia dewasa membuat skrining keparahan penting dilakukan pada pasien dewasa. Tenaga kesehatan khususnya dokter, penting untuk mengidentifikasi kasus yang berpotensi berat atau kritis sejak dini dan

memberikan perawatan tepat waktu untuk pasien yang ditargetkan.

Identifikasi derajat keparahan dapat dilakukan dengan pemeriksaan petanda inflamasi yaitu rasio neutrofil limfosit atau *neutrophile lymphocyte ratio* (RNL).⁶ Seyit dkk yang membandingkan kadar RNL pada pasien COVID-19 dan non COVID-19 mendapatkan hasil bahwa kadar RNL lebih tinggi secara signifikan pada pasien COVID-19.⁷ Imran meneliti hubungan RNL dengan keparahan pneumonia akibat SARS-CoV-2 di Saudi Arabia didapatkan hasil bahwa RNL dapat digunakan sebagai deteksi dini perburukan infeksi COVID-19 dan dapat memberikan dasar yang obyektif untuk identifikasi awal dan pengelolaan pneumonia COVID-19 yang berat.⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Li pada tahun 2020 di Cina juga mendapatkan hasil bahwa RNL memiliki nilai prediksi yang baik terhadap tingkat keparahan penyakit dan mortalitas pada pasien dengan infeksi COVID-19. Mengevaluasi RNL dapat membantu dokter mengidentifikasi kasus yang berpotensi parah secara dini, melakukan triase awal dan memulai secara efektif manajemen tepat waktu, yang dapat mengurangi kematian keseluruhan COVID-19.⁹ Selanno dalam penelitiannya menyebutkan bahwa RNL dapat digunakan sebagai prediktor dari keparahan COVID-19.⁶ Berbeda dengan hasil penelitian-penelitian sebelumnya, penelitian yang dilakukan Gelzo *et al* mendapatkan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan secara signifikan antara RNL dengan derajat keparahan COVID-19 pada gelombang kedua.¹⁰

Penelitian serupa dilakukan di Indonesia mengenai hal ini dilakukan di Rumah Sakit Universitas Hasanudin pada bulan Maret 2021 oleh Selanno *et al*, didapatkan hasil bahwa nilai RNL dapat menjadi prediktif keparahan dari COVID-19.⁶ Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa RNL dapat menjadi prediktor prognosis, namun terdapat penelitian dengan hasil yang tidak signifikan.

Penelitian ini dilakukan di RSUD Prof. dr. Margono Soekarjo. RSUD Prof. dr. Margono

Soekarjo yang merupakan rumah sakit rujukan COVID-19 di daerah Banyumas dan sekitarnya. Jumlah pasien yang ditangani di rumah sakit ini cukup banyak, dengan kasus COVID-19 yang ditangani mencapai 3309 pertanggal 31 Juli 2021, yang terdiri dari 1687 kasus sembuh, 870 kasus dirawat dan 752 kasus meninggal (RSUD Prof. dr. Margono Soekarjo, 2021). Banyaknya pasien COVID-19 yang harus ditangani di RS ini membuat skrining keparahan penyakit pasien perlu dilakukan demi penanganan yang lebih efektif.

Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien di RSUD Prof. dr. Margono Soekarjo, dengan harapan hasil yang didapatkan akan bermanfaat dalam memberikan referensi dalam penanganan pada pasien COVID-19 yang lebih tepat sesuai dengan tingkat keparahan penyakitnya khususnya di Indonesia.

2. Metode

Penelitian ini menggunakan desain studi kuantitatif observasional analitik dengan pendekatan retrospektif. Metode penelitian yang digunakan adalah *cross sectional* di mana peneliti melakukan observasi atau pengukuran variabel pada satu saat tertentu.¹¹ Penelitian ini mengambil data sekunder dari rekam medis di RSUD Prof. dr. Margono Soekarjo pada tahun 2021. Sampel pada penelitian ini adalah semua data rekam medis pasien rawat inap dengan diagnosis COVID-19 di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo pada kurun waktu 1 Januari – 31 Desember 2021 sebesar 142 subjek yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Cara pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah dengan menggunakan metode *consecutive sampling*. Besar sampel dihitung menggunakan rumus (Lemeshow, 1997). Pada kriteria inklusi, pasien COVID-19 usia diatas 19 tahun, dirawat inap di RSUD Prof. dr. Margono Soekarjo pada periode 1 Januari-31 Desember 2021, pasien yang terdiagnosis COVID-19 yang memiliki data derajat

keparahan dan kadar NLR pada rekam medis. Sedang, kriteria eksklusi meliputi pasien dengan penyakit kronis (CKD, CHF, stroke, penyakit jantung coroner, viral hepatitis), keganasan dan *immunocompromized* (HIV-AIDS, konsumsi steroid jangka panjang) dan pasien hamil. Variabel bebas penelitian ini adalah kadar RNL dan variabel Terikat adalah derajat keparahan COVID-19.

Pengumpulan data didapat dari rekam medis pasien dengan kriteria inklusi dan eksklusi di RSUD Prof. dr. Margono Soekarjo. Data yang memenuhi kriteria tersebut dikelompokkan berdasarkan nama, jenis kelamin, umur dan derajat keparahan COVID-19.

3. Hasil

Pasien COVID-19 yang dirawat selama periode bulan Januari 2021 hingga bulan Desember 2021 sebanyak 2678 pasien dengan 142 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Tabel 1 mendeskripsikan tentang frekuensi sampel berdasarkan jenis kelamin, usia, interpretasi RNL (Rasio Neutrofil Limfosit), dan status pasien COVID-19.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Status Pasien COVID-19			
	Sedang	Berat	Kritis	Total
Jenis Kelamin				
Perempuan				
Laki-laki	44 (46,4%)	17 (41,4%)	2 (33,3%)	63 (44,4%)
Usia:				
18-60 tahun				
>60 tahun	80 (84,2%)	30 (73,2%)	3 (50%)	113 (79,6%)
	15 (15,8%)	11 (26,8%)	3 (50%)	29 (20,4%)
Rasio Neutrofil Limfosit	5,40 ± 2,76	18,77 ± 12,51	32,37 ± 12,01	-

Berdasarkan data yang diperoleh pada tabel 4.3 memperlihatkan mayoritas pasien berjenis kelamin laki-laki. Penentuan kelompok usia 18-60 tahun mengacu pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh khairi dkk, dimana sebagian besar pasien COVID-19 rawat inap merupakan pasien dengan rentan umur tersebut.

Hal tersebut kemudian berkaitan dengan usia produktif, dikarenakan aktifitas yang tinggi diluar rumah, sehingga pasien usia produktif lebih beresiko terpapare COVID-19 dibandingkan dengan kelompok usia lain karena memiliki mobilitas lebih tinggi serta riwayat perjalanan lebih sering. Pada data variabel usia menunjukkan kelompok usia 18-60 tahun dan kelompok usia >60 tahun 29 pasien. Hasil yang didapatkan rata-rata subjek pada penelitian ini berusia 55 tahun dengan rentang usia paling muda berusia 20 tahun dan paling tua berusia 92 tahun. Dapat disimpulkan mayoritas kelompok usia pada penelitian ini adalah kelompok usia 18-60 tahun. Dan data derajat keparahan penyakit didapatkan rata-rata pasien mengalami peningkatan nilai RNL pada setiap kenaikan derajat keparahan penyakit COVID-19.

Analisis bivariat dari uji nonparametrik *Kruskal Wallis* menunjukkan nilai RNL pada pasien COVID-19 RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo adalah $p=0,000$ ($p<0,05$). Berdasarkan hasil data tersebut menunjukkan peningkatan nilai RNL pada setiap kenaikan derajat keparahan penyakit COVID-19 di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo.

Tabel 2. Hubungan Nilai RNL dengan Derajat Penyakit COVID-19

Derajat Keparahan COVID19	Nilai RNL (Rasio Neutrofil Limfosit) Rerata (Minimum-Maksimum)	<i>P value</i>
Sedang	5,40 (2,29-23,84)	0,000
Berat	18,77 (7,00-54,91)	
Kritis	32,37 (20,71-46,76)	

Berdasarkan data yang diperoleh pada table 3, derajat kritis memiliki rata-rata nilai RNL yang paling tinggi dibandingkan dengan derajat sedang dan derajat berat. Sehingga terdapat hubungan yang bermakna antara nilai RNL dengan derajat keparahan penyakit pasien COVID-19 di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo.

4. Pembahasan

Usia pasien pada penelitian ini berada pada rentang 20 sampai 92 tahun. Pembagian usia penelitian menjadi 18-60 tahun dan >60 tahun berdasarkan pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (12). Mayoritas usia pasien pada penelitian ini adalah <60 tahun sebanyak 113 pasien (79,6%). Pada penelitian ini sebagian besar rentang usia >18 tahun yang termasuk dalam usia produktif.

Pada penelitian ini mayoritas jenis kelamin pasien COVID-19 adalah laki-laki. Jenis kelamin laki-laki mendominasi pada setiap derajat keparahan penyakit dibandingkan dengan perempuan. Jumlah pasien laki-laki dalam penelitian ini sebanyak 79 orang (54,5%) dan jumlah pasien perempuan sebanyak 66 orang (45,5%). Data ini menunjukkan laki-laki lebih mudah terpapar COVID-19 daripada perempuan.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Siagian menyebutkan bahwa laki-laki lebih beresiko terpapar COVID-19 daripada perempuan karena sebagian besar laki-laki memiliki kebiasaan merokok.¹³ Kebiasaan merokok dapat menyebabkan sel paru menjadi lebih rentan terhadap infeksi mikroba terutama SARS-COV2 melalui peningkatan reseptornya yaitu molekul ACE2. Selain itu kromosom laki-laki juga berpengaruh terhadap terjadinya COVID-19 dibandingkan perempuan. Reseptor estrogen dapat ditemukan pada sel limfosit B, limfosit Th2, neutrofil, makrofag, dan sel NK. Kromosom X memiliki keterkaitan dengan banyak gen yang terlibat dalam pembentukan sistem imun sehingga perempuan memiliki sistem imun yang lebih baik daripada laki-laki.¹⁴ Penelitian oleh Sari menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan perilaku pencegahan penyakit COVID19.¹⁵

RNL dengan nilai 2.22 dapat digunakan sebagai indikator prediksi untuk skrining awal COVID-19 dan memfasilitasi deteksi COVID-19 tepat waktu, sedangkan nilai RNL 4,06 dan

jumlah limfosit 0,765 merupakan indikator prediksi untuk COVID-19 dengan derajat keparahan berat.¹⁶ Pada penelitian Wang menunjukkan hasil bahwa nilai RNL 3,328 mempunyai nilai prediktif yang baik dalam memprediksi kejadian mortalitas dan morbiditas pada pasien COVID-19 dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 84%.¹⁷ Nilai RNL juga dapat memprediksi progresivitas penyakit selama pasien menjalani rawat inap di rumah sakit serta berhubungan dengan lamanya perawatan di rumah sakit.¹⁸ Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yang *et al.* membuktikan bahwa nilai batas optimal penggunaan RNL sebagai alat prognostik untuk kemungkinan terjadinya perburukan derajat klinis COVID-19 dari derajat ringan menjadi derajat berat adalah dengan nilai RNL 3,3.¹⁷ Selain itu, pasien COVID-19 derajat tidak berat pada pasien usia > 49,5 tahun dengan nilai RNL > 3,3 harus mendapatkan pemantauan yang lebih ketat selama perawatan karena sekitar 46,1% dari kelompok pasien ini akan mengalami perburukan klinis setelah kurang lebih 6 hari perawatan di rumah sakit.¹⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Rotty *et al.* (2022) menunjukan bahwa terdapat hubungan antara RNL dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan nilai $p=0.002$, dimana nilai RNL yang tidak normal juga dihubungkan dengan derajat berat pada penyakit COVID-19. Selain itu, peningkatan nilai RNL disebabkan oleh peningkatan kadar neutrofil akibat adanya respon inflamasi.¹⁹

Neutrofil dan limfosit mempunyai peran penting dalam sistem imunitas tubuh manusia. Neutrofil polimorfonuklear merupakan leukosit yang paling banyak ditemukan di dalam darah manusia, dan berfungsi sebagai pertahanan penting dalam respon imun bawaan. Neutrofil sangat diperlukan untuk pertahanan terhadap mikroba dengan memproduksi mediator inflamasi seperti sitokin pro dan anti-inflamasi (termasuk TNFa, IL-1b, IL-1ra, IL-6), kemokin (termasuk CXCL1, CXCL8, CXCL10, CCL2, CCL3, CCL4) (Tamassia *et al.*, 2018). Kondisi tubuh manusia ketika kadar neutrofil berkurang secara signifikan dapat menyebabkan

immunocompromised sehingga meningkatkan risiko infeksi mikroba secara signifikan.²⁰ Limfosit merupakan sel efektor utama dari respon imun adaptif manusia. Limfosit adalah sel mononuklear yang terdiri dari limfosit T dan limfosit B yang merupakan respon imun spesifik (adaptif). Jumlah limfosit dalam tubuh berkaitan erat dengan sistem kekebalan dan pertahanan tubuh terhadap mikroorganisme patogen dan berkorelasi negatif dengan derajat inflamasi. Jumlah limfosit telah menjadi penanda atau prediktor yang baik sejak penyakit COVID-19 pertama kali diidentifikasi.⁸

Terlepas dari keterbatasan dan kekurangan penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi yang penting untuk melengkapi data dan sebagai data pendukung yang akan digunakan sebagai penelitian.

5. Kesimpulan

Terdapat hubungan bermakna antara nilai RNL (Rasio Neutrofil Limfosit) dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo dengan p -value 0,000. Rata-rata nilai RNL pada pasien derajat sedang sebanyak 5,40, derajat berat sebanyak 18,77 dan derajat kritis sebanyak 32,37. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi nilai rasio neutrofil limfosit maka semakin meningkatnya derajat keparahan infeksi COVID-19.

Daftar Pustaka

1. Krishnan Bhaskarana, Sebastian Baconb, Stephen JW Evansa, Batesc CJ, Rentscha, Christopher T MacKennab, Brian Tomlinsona, Laurie Walkerb, et al. Factors associated with deaths due to COVID-19 versus other causes: population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet Reg Heal - Eur.* 6 (21): 10.
2. Organization WH. WHO Coronavirus

- (COVID-19) Dashboard (online) [Internet]. 2021. Available from: <https://COVID19.who.int/table>
3. Andafarm. Perkembangan terkait kasus COVID-19 (corona) di seluruh Provinsi Jawa Tengah per kota / kabupaten sampai 17 Maret 2022 (Online) [Internet]. 2022 [cited 1BC Mar 17]. Available from: https://m.andrafarm.com/_andra.php?_i=daftar-co19kota&noprovkot=10&corke=1000&urut=2&asc=01100000000#Tabel Coron
 4. Kemenkes RI. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Serta Definisi Coronavirus Disease (COVID-19). *Germas* [Internet]. 2020;11–45. Available from: https://infeksiemerging.kemkes.go.id/download/REV_04_Pedoman_P2_COVID-19__27_Maret2020_TTD1.pdf [Diakses 11 Juni 2021].
 5. WHO. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. *World Heal Organ* [Internet]. 2020;(September):1–9. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>
 6. Selanno Y, Widaningsih Y, Esa T, Arif M. Analysis of Neutrophil Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count as Predictors of Severity of COVID-19 Patients. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2021;27(2):184–9.
 7. Seyit M, Avci E, Nar R, Senol H, Yilmaz A, Ozen M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021;40:110–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.11.058>
 8. Imran MM, Ahmad U, Usman U, Ali M, Shaukat A, Gul N. Neutrophil/lymphocyte ratio—A marker of COVID-19 pneumonia severity. *Int J Clin Pract*. 2021;75(4):1–7.
 9. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol* [Internet]. 2021;93(3):1449–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26424>
 10. Gelzo M, Cacciapuoti S, Pinchera B, Rosa A De, Cerneria G, Scialo F, et al. Prognostic Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in COVID-19 Patients: Still Valid in Patients That Had Started Therapy? *Br Res Heal* [Internet]. 2021; Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2021.664108/full>
 11. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. 4th ed. Jakarta: Sagung SETO; 2011.
 12. Khairi AF, Muflihah H, Damayanti MM. Hubungan Pemberian Remdesivir dengan Durasi Rawat Inap pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Al-Islam Bandung. *Bandung Conf Ser Med Sci*. 2022;2(1):354–9.
 13. Siagian TH. Corona Dengan Discourse Network Analysis. *J Kebijakan Kesehat Indones*. 2020;09(02):98–106.
 14. A, Seftiya, K K. Epidemiologi Karakteristik Pasien COVID-19 di Kalimantan Utara. *J Sains Kesehat*. 2021;3((5)):645-653.
 15. Sari LM, Yaslina Y, Suryati I. Edukasi Kesehatan Tentang Infeksi Virus Corona. *J Abdimas Kesehat Perintis*. 2020;2(1):58–63.
 16. Ma Y, Shi N, Fan Y, Wang J. Predictive Value of Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) for Diagnosis and Worse Clinical Course of the COVID-19: Findings from Ten Provinces of China. a Retrospective cohort study. 2020;10(20):1–8.
 17. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of

- Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
18. Kemenkes RI. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/5671/2021 tentang Manajemen Klinis Tata Laksana Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) di Fasilitas Pelayanan Kesehatan. Kementerian Kesehat Republik Indones. 2021;2019:1–106.
 19. Han R, Huang L, Jiang H, Dong J, Peng H, Zhang D. Early clinical and CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Am J Roentgenol.* 2020;215(2):338–43.
 20. Mercier V. The Platelets-Neutrophils To Lymphocytes Ratio; A New Prognostic Marker In Metastatic Colorectal Cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2018;42((9)):478-486.

