

Hubungan Kadar Limfosit dan Neutrofil Dengan Derajat Keparahan Pasien Covid-19 di RSUD Haji Provinsi Jawa Timur

Devi Eka Ramadhani¹, Mohammad Subkhan², Nabil Salim Ambar³

1) Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya

1,2) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya

ABSTRACT

Background: COVID-19 is a disease caused by SARS-CoV-2 virus infection and can cause mild to severe symptoms, including difficulty breathing, fever, cough, and fatigue. Some patients can even experience severe symptoms that lead to death (Gao et al., 2020). The prevalence of COVID-19 has been increasing since March 12, 2020, when WHO declared it as a pandemic. Previous studies have shown a relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of severe COVID-19 cases in adult patients and the relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and clinical severity in pediatric patients (Pramono, 2021 and Sintoro, 2021). However, there has been no study that examines the relationship between lymphocyte and neutrophil levels and the severity of COVID-19 in adult patients. Objective: To determine the relationship between lymphocyte and neutrophil levels and the severity of COVID-19 in patients at RSUD Haji Province of East Java. Methods: This research was conducted using a Cross-Sectional Study design which is an observational analytical method using Simple Random Sampling technique with a sample of 98 inpatient COVID-19 patients at the Regional General Hospital of Haji Province of East Java. The research data was collected by reviewing the laboratory results and medical records of the patients. The obtained data were then excluded and analyzed using the Chi-Square test through the SPSS application. Results: The majority of the sample was aged 60 to 69 years, with a total of 30 patients out of the total number of patients, namely 98 patients (30.6%). The results of the Chi-Square statistical test obtained a Pearson Chi-Square value with a p-value of $0.351 > \text{significance level } (0.05)$, so H_0 was accepted and H_a was rejected, indicating that there was no relationship between the lymphocyte occurrence and severity. Similar results were also obtained for neutrophil levels, namely the absence of a relationship between neutrophil levels and severity, with a p-value of $0.327 > \text{significance level } (0.05)$. Conclusion: There is no relationship between lymphocyte and neutrophil levels and the severity of COVID-19 in patients at RSUD Haji Province of East Java.

Keywords: Lymphocyte level, neutrophil level, severity of COVID-19.

Correspondence : mohammad.subkhan@fk.um-surabaya.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang : COVID-19 adalah penyakit yang ditimbulkan akibat infeksi virus SARSCoV-2 dan dapat menyebabkan gejala ringan hingga berat, termasuk kesulitan bernapas, demam, batuk serta kelelahan. Beberapa pasien bahkan dapat mengalami gejala yang berat hingga berujung kematian (Gao et al., 2020). Prevalensi COVID-19 mulai meningkat hingga 12 Maret 2020, WHO menetapkan sebagai suatu kejadian pandemik. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan hubungan antara rasio neutrofil limfosit sebagai prediktor kasus COVID19 serangan berat pada pasien dewasa dan hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinis COVID-19 pada pasien anak (Pramono, 2021 dan Sintoro, 2021). Namun, belum ada

penelitian yang menguji terkait kadar limfosit dan neutrofil dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien dewasa. Tujuan : Mengetahui hubungan kadar limfosit dan neutrofil dengan derajat keparahan pada pasien COVID-19 di RSUD Haji Provinsi Jawa Timur. Metode : Penelitian ini dilakukan dengan metode Cross Sectional Study yang bersifat analitik observasional menggunakan tehnik Simple Random Sampling dengan sampel sebanyak 98 pasien rawat inap COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Haji Provinsi Jawa Timur. Pengambilan data penelitian dilakukan dengan melihat hasil laboratorium dan rekam medis pasien. Data yang telah didapatkan kemudian dieksklusi dan dilakukan analisis menggunakan uji Chi-Square melalui aplikasi SPSS. Hasil : Sampel mayoritas berusia 60 hingga 69 tahun dimana didapatkan total 30 pasien dari jumlah keseluruhan pasien yakni 98 pasien (30,6%). Hasil uji statistik Chi-Square didapatkan nilai Pearson Chi-Square dengan nilai p-value sebesar $0,351 >$ taraf signifikansi (0,05) maka H_0 diterima H_a ditolak sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan kejadian Limfosit dengan Derajat Keparahan. Hasil serupa didapatkan pula pada kadar neutrofil yaitu tidak adanya hubungan antara kadar neutrofil dengan derajat keparahan yang mana nilai p-value nya sebesar $0,327 >$ taraf signifikansi (0,05). Kesimpulan : Tidak terdapat hubungan kadar limfosit dan neutrofil dengan derajat keparahan pada pasien COVID-19 di RSUD Haji Provinsi Jawa Timur.

Kata kunci : Kadar limfosit, kadar neutrofil, derajat keparahan Covid-19.

Korespondensi : mohammad.subkhan@fk.um-surabaya.ac.id

PENDAHULUAN

Prevalensi kejadian Covid19 terus meningkat dari awal ditemukannya di Wuhan. Hingga pada 12 Maret 2020, WHO menetapkan Covid19 ditetapkan sebagai suatu kejadian pandemik (WHO, 2019). Tepatnya bulan April 2021, kasus di Indonesia berdasarkan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia terdapat 1.534.255 yang terkonfirmasi positif COVID- 19, diantaranya 1.375.877 kasus sembuh dan 41.669 kasus kematian. Dan kini penyebaran kasus Covid19 hingga per tanggal 1 Juni 2022 mencapai 530 juta jiwa di seluruh dunia, 6,05 juta jiwa di Indonesia, 576.320 jiwa di Jawa Timur, dan 116.356 jiwa di Surabaya (Dinkes, 2022).

Menurut WHO, 2020 gejala klinis yang dialami pasien bervariasi, ada yang asimtomatis sampai simptomatik derajat berat. Gejala umum yang dialami seperti demam, batuk, sesak napas, sakit kepala, sakit tenggorokan, dan rinorea hingga gejala klinis yang berat seperti pneumonia berat, sepsis, syok sepsis, ARDS, dan sindrom kegagalan organ multipel atau MODS (WHO, 2022). Penegakkan diagnosis Covid19 menurut Center for Disease Control and Prevention (CDC) dapat melalui pengambilan swab saluran pernapasan atas baik orofaring maupun nasofaring atau melalui saluran pernapasan bawah (CDC, 2020). Hasil swab tersebut kemudian dianalisis dengan Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR).

Jika RT-PCR tidak tersedia maka bisa dilakukan rapid test dengan serologi (Tu et al., 2020; World Health Organization, 2020). Selain rapid test dengan tes serologi, maka dapat dilakukan pemeriksaan profil hematologi neutrofil dan limfosit. Dalam penelitian yang telah dilakukan oleh Chan, 2020 dan Wang, 2020 nilai neutrofil-limfosit menjadi alat prediktor yang sederhana, mudah ditemukan, serta efektif untuk memprediksi derajat keparahan pasien Covid-19. Pasien Covid19 yang mengalami serangan berat memiliki nilai neutrofil-limfosit yang lebih tinggi daripada pasien Covid-19 yang mengalami serangan ringan (Chan, 2020). Nilai neutrofil-

limfosit yang lebih tinggi meningkatkan derajat mortalitas pasien Covid-19 derajat berat (Chan, 2020).

Sebelumnya pada tahun 2021 telah dilakukan penelitian oleh Pramana mengenai hubungan antara rasio neutrofil limfosit sebagai prediktor kasus Covid19 serangan berat pada pasien dewasa dan Sintoro mengenai hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinis covid-19 pada pasien anak. Dalam penelitian tersebut belum terspesifik pada kadar limfosit dan neutrofil. Untuk itu, peneliti ingin melakukan penelitian mengenai hubungan kadar limfosit dan neutrofil dengan derajat keparahan covid-19 pada pasien dewasa.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian analitik observasional dengan pendekatan cross sectional. Jenis penelitian analitik ini dipilih karena peneliti ingin mencari hubungan antara variabel independent dan dependent. Pendekatan cross sectional digunakan karena dalam penelitian ini, peneliti melakukan pengukuran seluruh variabel dalam satu waktu tertentu yakni saat hari pertama pasien mengalami rawat inap. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien yang terkonfirmasi Covid-19 di RSUD Haji Provinsi Jawa Timur periode Januari-Agustus 2022. Sampel dalam penelitian ini adalah pasien terkonfirmasi Covid-19 yang masuk dalam kriteria inklusi di RSUD Haji Provinsi Jawa Timur. Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini menggunakan metode Random Sampling berjenis Simple Random Sampling. Simple Random Sampling yaitu pengambilan sampel secara acak tanpa memperhatikan strata dalam sampel yang masuk kriteria inklusi. Lokasi penelitian yaitu di RSUD Haji Provinsi Jawa Timur. Pengolahan data menggunakan SPSS dengan metode CHISQUARE.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini antara lain pasien dewasa dengan usia lebih dari 20 tahun, pasien dengan hasil Real Time Polymerase Chain Reaction (RT PCR)/Rapid test positif, terdapat hasil pemeriksaan laboratorium darah lengkap dan hitung jenis limfosit, pasien Covid-19 yang melakukan rawat inap di rumah sakit. Kriteria Eksklusi dalam penelitian ini antara lain pasien dengan riwayat penyakit rheumatoid arthritis, pasca operasi, radang usus, HIV, Malaria, TBC, DBD, Demam tifoid, sepsis, kanker, dan hepatitis virus serta pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap

HASIL DAN DISKUSI

Tabel 1. Usia Pasien

Rentang Usia	n	%
20-29 tahun	10	10,2%
30-39 tahun	6	6,1%
40-49 tahun	12	12,24%
50-59 tahun	12	12,24%
60-69 tahun	30	30,61%
70-79 tahun	20	20,40%
80-89 tahun	8	8,1%
Total	98	100,0%

Dari data Tabel 1, maka kelompok usia yang lebih banyak mengalami covid dengan rawat inap berdasarkan kriteria eksklusi adalah usia 60 hingga 69 tahun dimana didapatkan total 30 pasien

dari jumlah keseluruhan pasien yakni 98 pasien (30,6%). Sedangkan kelompok usia yang tergolong sedikit yaitu usia 30 hingga 39 tahun (Data yang diperoleh, 2022).

Tabel 2. Jenis Kelamin

	Jenis Kelamin	
	n	%
Laki-laki	54	55.1%
Perempuan	44	44.9%
Total	98	100,0%

Dari data yang telah diseleksi terdapat 98 pasien yang sesuai kriteria penelitian. 54 di antaranya berjenis kelamin laki-laki dan 44 lainnya berjenis kelamin perempuan. (Data yang diperoleh, 2022).

Tabel 3. Data Limfosit

	Limfosit	
	n	%
Limfositopenia	79	80.6%
Limfositosis	5	5.1%
Normal	14	14.3%
Total	98	100,0%

Berdasarkan Tabel Limfosit diatas dapat diketahui bahwa dari 98 responden data yang dijadikan sampel terdapat 79 orang (80,6%) yang mengalami Limfositopenia. Selanjutnya terdapat 5 orang (5,1%) yang mengalami Limfositosis. Sedangkan sisa nya terdapat 14 orang (14,3%) yang tidak mengalami Limfosit. Hal ini dapat disimpulkan bahwa Sebagian besar responden mengalami Limfositopenia (Data yang diperoleh, 2022).

Tabel 4. Data Neutrofil

	Neutrofil	
	n	%
Neutropenia	5	5.1%
Neutrofilia	78	79.6%
Normal	15	15.3%
Total	98	100,0%

Berdasarkan Tabel Neutrofil diatas dapat diketahui bahwa dari 98 responden data yang dijadikan sampel terdapat 5 orang (5,1%) yang mengalami Neutropenia. Selanjutnya terdapat 78 orang (79,6%) yang mengalami neutrofilia. Sedangkan sisa nya terdapat 15 orang (15,3%) yang tidak mengalami neutrofil. Hal ini dapat disimpulkan bahwa Sebagian besar responden mengalami Neutrofilia (Data yang diperoleh, 2022).

Tabel 5. Data Limfosit dengan Derajat Keparahan

		Derajat Keparahan		Total
		Sedang	Berat	
Limfosit	Limfositopenia	n	71	79
		% Limfosit	89.9%	100.0%
	Limfositosis	n	5	5
		% Limfosit	100.0%	100.0%
	Normal	n	14	14
		% Limfosit	100.0%	100.0%
Total		n	90	98
		% Limfosit	91.8%	100.0%

Berdasarkan hasil tabel diatas didapatkan bahwa responden yang mengalami Limfositopenia dengan yang mengalami Derajat Keparahan sedang sebesar 71 responden (89,9%), dan yang mengalami Derajat Keparahan Berat sebesar 8 responden (10,1%). Selanjutnya mengalami Limfositosis dengan yang mengalami Derajat Keparahan sedang sebesar 5 responden (100,0%), dan tidak ada yang mengalami Derajat Keparahan Berat. Sedangkan mengalami Limfosit Normal dengan yang mengalami Derajat Keparahan sedang sebesar 14 responden (100,0%), dan tidak ada yang mengalami Derajat Keparahan Berat (Data yang diolah, 2023).

Tabel 6. Chi Square Tests Derajat Keparahan dengan Limfosit

	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.095 ^a	2	.351
Likelihood Ratio	3.616	2	.164
Linear-by-Linear Association	1.921	1	.166
N of Valid Cases	98		

a. 3 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .41.

Hasil uji statistic Chi-Square didapatkan nilai Pearson Chi-Square dengan nilai p-value sebesar $0,351 > \text{taraf signifikansi } (0,05)$ maka H_0 diterima H_a ditolak. Sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan kejadian Limfosit dengan Derajat Keparahan (Data yang diolah, 2023).

Tabel 7. Data Neutrofil dengan Derajat Keparahan

		Derajat Keparahan		Total
		Sedang	Berat	
Neutrofil	Neutropenia	n	5	5
		% Neutrofil	100.0%	100.0%
	Neutrofilia	n	70	78
		% Neutrofil	89.7%	100.0%
	Normal	n	15	15
		% Neutrofil	100.0%	100.0%
Total		n	90	98
		% Neutrofil	91.8%	100.0%

Berdasarkan hasil tabel diatas didapatkan bahwa responden yang mengalami Neutropenia dengan yang mengalami Derajat Keparahan sedang sebesar 5 responden (100%), dan tidak ada yang mengalami Derajat Keparahan Berat. Selanjutnya responden yang mengalami Neutrofilia dengan yang mengalami Derajat Keparahan sedang sebesar 70 responden (89,7%), dan ada

yang mengalami Derajat Keparahan Berat sebesar 8 responden (10,3%). Sedangkan mengalami Neutrofil Normal dengan yang mengalami Derajat Keparahan sedang sebesar 15 responden (100,0%), dan tidak ada yang mengalami Derajat Keparahan Berat (Data yang diolah, 2023).

Tabel 8. Chi Square Tests Derajat Keparahan dengan Neutrofil

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.234 ^a	2	.327
Likelihood Ratio	3.831	2	.147
Linear-by-Linear Association	.464	1	.496
N of Valid Cases	98		

a. 3 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .41.

Hasil uji statistic Chi-Square didapatkan nilai Pearson Chi-Square dengan nilai p value sebesar $0,327 > \text{taraf signifikansi } (0,05)$ maka H_0 diterima H_a ditolak. Sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan kejadian Neutrofil dengan Derajat Keparahan (Data yang diolah, 2023).

Data yang diperoleh dalam penelitian ini sebagian besar mengalami limfositopenia dengan jumlah pasien yaitu 79 pasien walaupun pasien Covid tersebut mengalami keluhan dengan derajat sedang ataupun berat. Dan untuk kadar neutrofil yang didapatkan dalam data penelitian ini banyak pasien mengalami peningkatan (neutrofilia) yakni sebanyak 78 pasien.

Peningkatan neutrofil pada pasien COVID-19 berhubungan dengan limfositopenia. Infeksi mikroba dapat secara langsung menyebabkan penggerakan neutrofil ke jaringan. Limfositopenia pada COVID-19 dapat memudahkan terjadinya infeksi oleh mikroba lain sehingga menyebabkan aktivasi dan peningkatan neutrofil dalam darah (Yang, 2020). Namun, korelasi limfosit dan neutrofil masih belum bisa dipadukan untuk dijadikan patokan klasifikasi derajat keparahan. Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian terbaru yaitu Hu, B et al. 2020 yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang jelas antara kadar limfosit atau neutrofil dengan derajat keparahan COVID-19. Artinya meskipun mengalami limfositopenia (penurunan jumlah sel limfosit dalam darah) maka itu adalah manifestasi laboratorium umum pada pasien COVID-19, namun kadar limfosit itu sendiri tidak selalu terkait secara langsung dengan derajat keparahan penyakit pada pasien COVID-19 (Zeng, F., 2020).

Hasil penelitian yang diperoleh Zeng F, 2020 didukung oleh adanya studi metaanalisis yang dilakukan oleh MA, et al., 2020. Dalam studi tersebut mengungkapkan bahwa meskipun pasien COVID-19 dengan kadar limfosit yang lebih rendah cenderung mengalami gejala yang lebih berat dan memiliki risiko kematian yang lebih tinggi, namun tidak ada korelasi yang kuat antara kadar limfosit dengan faktor risiko lainnya seperti usia, jenis kelamin, dan riwayat medis pasien (kondisi kesehatan serta pengobatan yang diterima). Sehingga limfositopenia tidak dapat dijadikan ukuran tunggal untuk menilai keparahan penyakit COVID-19.

Selain limfosit, dalam penelitian sebelumnya mengenai hubungan neutrofil dengan derajat keparahan pasien COVID-19 memang disebutkan bahwa pada pasien yang mengalami gejala COVID-19 derajat berat akan mengalami peningkatan neutrofil atau neutrofilia dan juga sering mengalami peningkatan pada rasio neutrofil-limfosit sekaligus menjadi indikator penting kemungkinan perburukan penyakit (Yang, 2020; Ponti, 2020). Teori tersebut diperbarui dengan adanya sebuah studi yang diterbitkan pada bulan Agustus 2020 di jurnal *Frontiers in Medicine* yang menemukan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar neutrofil dan derajat

keparahan pasien COVID-19. Dalam studi tersebut terdapat 78 pasien COVID-19 dan menganalisis hubungan antara tingkat peradangan dan derajat keparahan penyakit. Meskipun neutrofil adalah jenis sel darah putih yang penting dalam respons kekebalan tubuh terhadap infeksi, hasil studi ini menunjukkan bahwa kadar neutrofil tidak dapat dijadikan parameter tunggal dalam menentukan derajat keparahan COVID-19 pada pasien.

Kami menyadari adanya keterbatasan dalam penelitian kami dikarenakan hanya merupakan studi cross-sectional yang mana tidak dapat mengobservasi status medis pasien secara berkelanjutan melainkan hanya pada waktu tertentu yaitu pada saat rawat inap hari pertama di RS Umum Haji Provinsi Jawa Timur. Selain itu, penelitian ini hanya berfokus pada kadar limfosit dan neutrofil tanpa memperhatikan status gizi pasien, riwayat komorbid pasien, yang berisiko pada keparahan infeksi COVID-19. Pada penelitian ini hanya menetapkan kriteria eksklusi seperti pasien dengan riwayat penyakit rheumatoid arthritis, pasca operasi, radang usus, HIV, Malaria, TBC, DBD, Demam tifoid, sepsis, kanker, dan hepatitis virus dan data rekam medis yang tidak lengkap. Dengan demikian adanya penelitian ini diharapkan mampu memberikan tambahan wawasan baru dalam memahami faktor-faktor yang berkontribusi pada keparahan penyakit COVID-19.

KESIMPULAN

Tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar limfosit dan neutrofil dengan derajat keparahan pasien COVID-19. Hasil uji statistik Chi-Square didapatkan nilai p-value untuk korelasi antara kadar limfosit dengan derajat keparahan sebesar $0,351 > \text{taraf signifikansi } (0,05)$ sedangkan kadar neutrofil dengan derajat keparahan yaitu $0,327 > 0,05$. Nilai tersebut lebih besar dari taraf signifikansi sehingga dapat dinyatakan bahwa kedua hasil tersebut tidak berhubungan. Karakteristik pasien COVID-19 dalam penelitian ini yaitu sebagian besar berusia 60 hingga 69 tahun dimana didapatkan total 30 pasien dari jumlah keseluruhan pasien yakni 98 pasien. Sedangkan jika ditinjau dari jenis kelamin, pasien didominasi berjenis kelamin laki-laki (54 pasien) dimana laki-laki lebih rentan terkena infeksi COVID-19. Selain itu, banyak pasien mengalami komorbid seperti DM atau hipertensi. Kadar limfosit yang didapatkan dari hasil penelitian di RSUD Haji Provinsi Jawa Timur ini yaitu limfositopenia sebesar 79 pasien dimana yang mengalami derajat keparahan sedang sebesar 71 pasien (89,9%), dan yang mengalami derajat keparahan berat sebesar 8 pasien (10,1%). Selanjutnya yang mengalami peningkatan limfosit atau limfositosis didapatkan berjumlah 5 pasien, yang mengalami derajat keparahan sedang sebesar 5 pasien (100,0%), dan tidak ada yang mengalami derajat keparahan berat. Sedangkan pasien yang limfositnya normal berjumlah 14 orang dengan derajat keparahan sedang sebesar 14 pasien (100,0%), dan tidak ada yang mengalami derajat keparahan berat. Kadar neutrofil yang didapatkan dari hasil penelitian di RSUD Haji Provinsi Jawa Timur sebagai berikut : pasien yang mengalami penurunan neutrofil atau neutropenia dengan yang mengalami derajat keparahan sedang sebesar 5 pasien (100%), dan tidak ada yang mengalami derajat keparahan berat. Selanjutnya responden yang mengalami neutrofilia dengan yang mengalami derajat keparahan sedang sebesar 70 pasien (89,7%), dan ada yang mengalami derajat keparahan berat sebesar 8 pasien (10,3%). Sedangkan yang neutrofilnya normal dengan derajat keparahan sedang sebesar 15 pasien (100,0%), dan tidak ada yang mengalami derajat keparahan berat.

REFERENSI

Centers for Disease Control and Prevention. Frequently Asked Questions about Personal Protective Equipment [Internet]. 2020 [updated 2020 March 14; cited 2020 March 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/respirator-use-faq.html>.

Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. 2020. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325>. [Epub ahead of print].

Chakraborty et al. COVID-19 and the Immune System. (2021). *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* pada tahun 2021.

Chen X, Hu W, Ling J, Mo P, Zhang Y, Jiang Q, Ma Z, Cao Q, Deng L, Song S, Zheng R, Gao S, Ke H, Gui X, Lundkvist Å, Li J, Lindahl JF, Xiong Y. Hypertension and diabetes delay the viral clearance in COVID-19 patients (Preprint). *medRxiv*: 2020.2003.2022.20040774, 2020. doi:10.1101/2020.03.22.20040774.

Chen, F., Wu, Wenhui., Millman, Ariel., Craft, Joshua F., Chen, Eunice., Patel, Nirav., Boucher, Jean L., Jr. Joseph F. U., Kim, C. C., & Gause, W. C. 2014. Neutrophils Prime a Long-Lived Effector Macrophage Phenotype that Mediates Accelerated Helminth Expulsion. *Department of Health and Human Services*. Volume 15 (10). 938-946.

Chen, W. H. et al. (2020) 'The SARSCoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview', *Current Tropical Medicine Reports*. *Current Tropical Medicine Reports*, pp. 1– 4. doi: 10.1007/s40475-020-00201-6.

Chen, Y., Chen, J., Gong, X., Rong, X., Ye, D., Jin, Y., Zhang, Z., Li, J., & Guo, J. (2020). Clinical Characteristics and Outcomes of Type 2 Diabetes Patients Infected with COVID-19: A Retrospective Study. *Engineering*.

Farida Giyartika, S. K. (2020). Perbedaan Peningkatan Leukosit Pada Radiografer di Rumah Sakit Islam Jemursari. *Jurnal Kesehatan Lingkungan*/10.20473/jkl.v12i2.2020.97-106 , 1- 10.

Forget et al. 2017. What is the normal value of the neutrophil to lymphocyte ratio?. *BMC Res Notes* (2017) 10:12. DOI 10.1186/s13104-016-2335-5.

Gao, S., Jiang, F., Jin, W., Shi, Y., Yang, L., Xia, Y., Jia, L., Wang, B., Lin, H., Cai, Y., Xia, Z., & Peng, J. (2020). Gao et al - Risk factors influencing the prognosis of elderly patients infected with COVID-19. 12(13), 12504– 12516.

Greenlee-Wacker, M. C. 2016. Clearance of Apoptotic Neutrophils and Resolution of Inflammation. *Department of Health and Human Services*. Volume 273(1). 357-370.

Guan et al, 2020. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cheng, Z. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506.

Herold, T., Jurinovic, V., Arnreich, C., Hellmuth, J. C., Bergwelt-Baildon, M. V., Klein, M., ... & Panning, M. (2020). Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *MedRxiv*, preprint.

Hu, B., Huang, S., Yin, L., & The Role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in the Detection of the Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). This paper has been published in the *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* journal in June 2020.

Kubina R, Dziedzic A. Molecular and serological tests for COVID19 a comparative review of SARS-CoV-2 coronavirus laboratory and point- of-care diagnostics. *Diagnostics*. 2020;10(6):434.

Larosa DF, Orange JS. Lymphocyte. *J allergy clin immunol* 2018; 21: 364-70.

Levani, Y. (2018). Perkembangan Sel Limfosit B dan Penandanya untuk Flowcytometry. Vol.1 No.5 Agustus 2018 , 1-8.

Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., Song, M.. et al., (2020). Neutrophil- to lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *MedRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021584>.

Liu, K., Chen, Y., Lin, R., & Han, K. (2020). Clinical features of COVID-19 in elderly patients:A comparison with young and middle-aged patients. *Journal of Infection*, 80(6), e14–e18. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005>.

Ma, A., Cheng, J., Yang, J., Dong, M., Liao, X., Kang, Y., ... & Zhang, Y. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Critical Care*, 24(1), 1-9.

Ma, A., Cheng, J., Yang, J., Dong, M., Liao, X., Kang, Y., ... & Zhou, W. (2021). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 1-9.

Mariani et al. Immunological Mechanisms Underlying the DoubleEdged Sword of COVID-19: Implications for Aging and Autoimmunity. *Journal of Aging and Disease*.

Mardani, R. et al. (2020) ‘Laboratory Parameters in Detection of COVID-19 Patients with Positive RT-PCR; a Diagnostic Accuracy Study.’, *Archives of Academic Emergency Medicine*, 8(1), p. e43. doi: 10.22037/aaem.v8i1.632.

Mittal, M., Siddiqui, M. R., Tran, K., Reddy, S. P., & Malik, A. B. 2014. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. In *Antioxidants and Redox Signaling* (Vol. 20, Issue 7, pp. 1126– 1167). Mary Ann Liebert, Inc. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>

Netea, M. G., Joosten, L. A. B., Latz, E., Mills, K. H. G., Natoli, G., Stunnenberg, H. G., O’Neill, L. A. J., & Xavier, R. J. Trained Immunity: A Program of Innate Immune Memory inHealth and Disease. *Departement of Health and Human Services*. Volume 352 (6284). 1-23.

Pagana, K.D., Pagana, T. J., & Pagana, T. N. 2019. *Mosby’s Diagnostic and Laboratory Test Reference* 14th Edition. Elsevier. United State. 974.

Peta Sebaran COVID-19. Dilansir dalam laman Covid19.go.id.

Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., ... & Shang, K. (2020). Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 762-768.

Ramos-Martínez, A., Ruiz-Rodríguez, J.C., Núñez-Gil, I.J., et al. (2020). Clinical characteristics and prognosis of hospitalised patients with COVID-19: a multicentre retrospective study from Madrid, Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 73: 881.

Rodriguez et al. (2021). Immunological Considerations for COVID-19 Vaccine Strategic. *Journal of Immunology*.

Simadibrata, D. M. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality. Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.

Singh S, Sharma A, Arora SK. 2014. High producer haplotype (CAG) of -863C/A, -308G/A and -238G/A polymorphisms in the promoter region of TNF-alpha gene associate with enhanced apoptosis of lymphocytes in HIV-1 subtype C infected individuals from North India. *PLoS One*. 9(5).

Suciyani, S., Naim, N., & Armah, Z. (2017). Analisis Kuantitas dan Hitung Jenis Leukosit pada Petugas Radiologi di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Makassar. *Media Kesehatan Politeknik Kesehatan Makassar*, 12(1), 59-65.

Susilo A, Rumede M, Pitoyo CW, Santsoso WD, Yulianti M, dkk. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Pustaka Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2020; 7 (1): 45-67.

Tecchio, Cristina & Cassatella, M. A. 2016. Neutrophil Derived Chemokines on The Road to Immunity. Elsevier: Seminar in Immunology. Volume 28. 119-128.

Terpos E et al. 2020. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol*.

Tu, Y.P., et al., Swabs Collected by Patients or Health Care Workers for SARS-CoV-2 Testing. *N Engl J Med*, 2020. 383(5): p. 494-496.

Uribe-Querol, E. & Rosales, Carlos. 2015. Neutrophils in Cancer: Two Sides of the Same Coin. *Journal of Immunology Research*. Volume 2015. 1-21.

Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020.

Wynants, L., Van Calster, B., Collins, G. S., Riley, R. D., Heinze, G., Schuit, E., & Bonten, M. M. (2020). Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *Bmj*, 369.

Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet*. 2020;395(10224):e35-e6.

Zeng, F., Li, L., Zeng, J., Deng, Y., Huang, H., & Chen, B. (2020). Can we predict the severity of COVID-19 with a routine blood test? *Polish archives of internal medicine*, 130(5), 400–406. <https://doi.org/10.20452/pamw.15334>

Zhang, J., Wang, X., Jia, X., Li, J., & Hu, K. (2020). Does COVID-19 has a longer incubation period than SARS and MERS?. *Journal of Medical Virology*, 92(5), 476-478.

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; published online March 20. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4