

**NASKAH PUBLIKASI**

**PERBEDAAN *NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR)  
PASIEN COVID-19 DENGAN PNEUMONIA DAN TANPA PNEUMONIA**

**Diajukan sebagai syarat meraih gelar sarjana pada  
Fakultas Kedokteran Universitas Mataram**



**Oleh:**

**Hasan Waliyurrahim Almuwaffaq**

**H1A020044**

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MATARAM**

**2023**

**PERBEDAAN *NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) PASIEN  
COVID-19 DENGAN PNEUMONIA DAN TANPA PNEUMONIA**

Hasan Waliyurrahim Almuwaffaq<sup>1\*</sup>, Moulid Hidayat<sup>2</sup>, Rina Lestari<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

<sup>2</sup> Departemen Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

\*email: [hasan.almuwaffaq16@gmail.com](mailto:hasan.almuwaffaq16@gmail.com)

Diajukan sebagai syarat meraih gelar sarjana pada Fakultas Kedokteran  
Universitas Mataram

Jumlah tabel: 2

## ABSTRAK

### PERBEDAAN *NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) PASIEN COVID-19 DENGAN PNEUMONIA DAN TANPA PNEUMONIA

Hasan Waliyurrahim Almuwaffaq, Moulid Hidayat, Rina Lestari

**Latar Belakang:** Angka kasus kematian pada pasien COVID-19 dilaporkan terdapat sekitar 50% mengalami pneumonia dengan infeksi sekunder. Hal ini mempersulit diagnosis, pengobatan, prognosis, serta meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Oleh karena itu, diperlukan prediktor tingkat keparahan dan kematian pada COVID-19 untuk memprediksi perkembangan pasien dan penanganan medis yang tepat berdasarkan prioritas. Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terkait perbedaan NLR pada pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia

**Metode:** Penelitian ini merupakan *cross-sectional*. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *consecutive sampling*. Terdapat 196 data pasien COVID-19 yang terdiri dari 98 pasien COVID-19 dengan pneumonia dan 98 pasien COVID-19 tanpa pneumonia yang digunakan dalam penelitian ini. Pengambilan data menggunakan catatan rekam medik. Analisis statistik dilakukan dengan SPSS v.24, menggunakan uji Mann-Whitney.

**Hasil:** Total 196 kasus COVID-19 dianalisis selama periode bulan Juli 2022 - April 2023. Sampel didominasi oleh pasien berjenis kelamin laki-laki (54%), usia 18 - 60 tahun (71,9%), memiliki >1 komorbid (23.4%). 36 sampel (18.3%) pasien pada penelitian ini mengalami mortalitas. Terdapat perbedaan signifikan NLR antara pasien COVID-19 dengan pneumonia dan pasien COVID-19 tanpa pneumonia ( $P = 0,000$ ).

**Simpulan:** Terdapat perbedaan nilai NLR pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia di Rumah Sakit Universitas Mataram dan Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat

**Kata Kunci:** COVID-19, Pneumonia, NLR

## ABSTRACT

### DIFFERENCES IN NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) OF COVID-19 PATIENTS WITH PNEUMONIA AND WITHOUT PNEUMONIA

Hasan Waliyurrahim Almuwaffaq, Moulid Hidayat, Rina Lestari

**Background:** The death rate in COVID-19 patients was reported to be around 50% of pneumonia with secondary infection. This complicates diagnosis, treatment, prognosis, and increases morbidity and mortality. thus, predictors of severity and mortality in COVID-19 are needed to predict patient progress and appropriate medical treatment based on priority. Because of this background, researchers are interested in conducting research related to differences in NLR in COVID-19 patients with pneumonia and without pneumonia

**Methods:** This study was cross-sectional. The sampling technique used is consecutive sampling. There were 196 COVID-19 patient data consisting of 98 COVID-19 patients with pneumonia and 98 COVID-19 patients without pneumonia used in this study. Data retrieval using medical record records. Statistical analysis was performed with SPSS v.24, using the Mann-Whitney test.

**Result:** A total of 196 COVID-19 cases were analyzed during the period July 2022 - April 2023. The sample was dominated by male patients (54%), aged 18 - 60 years (71.9%), had a comorbid >1 (23.4%). 36 samples (18.3%) of patients in this study experience mortality. There was a significant difference in NLR between COVID-19 patients with pneumonia and COVID-19 patients without pneumonia (P = 0.000).

**Conclusion:** There are differences in NLR values of COVID-19 patients with pneumonia and without pneumonia at Mataram University Hospital and West Nusa Tenggara Provincial General Hospital

**Keyword:** COVID-19, Pneumonia, NLR

## PENDAHULUAN

*Coronavirus disease 2019* (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Penyakit ini sudah dua tahun ditetapkan menjadi pandemi sejak 11 Maret 2020 oleh *World Health Organization* (WHO). Sejak ditetapkan sebagai pandemi, sudah lebih dari 400 juta kasus telah dilaporkan, dengan hampir 6 juta kematian dari 200 negara termasuk Indonesia (Chams *et al.*, 2020; Myoung, 2022). Indonesia memiliki kasus dan angka kematian tertinggi di Asia Tenggara. Tercatat 4.185.144 kasus yang terkonfirmasi dan 140.138 kematian yang puncaknya terdapat 2.747 kasus kematian dalam satu minggu pada bulan Juli 2021 (Chu *et al.*, 2022; WHO, 2023).

Manifestasi klinis COVID-19 sangat bervariasi dimulai dari gejala nonspesifik ringan seperti demam, batuk, dan kelelahan hingga gejala berat (Ge *et al.*, 2020). Sebagian besar pasien COVID-19 mengalami gejala klinis ringan dan sedang. Namun, ada sekitar 10% pasien gejala berat dapat mengalami perburukan dengan cepat dan progresif. Perburukan yang cepat ini dapat menyebabkan perawatan medis kurang efektif sehingga meningkatkan resiko kematian (Ge *et al.*, 2020; Pascarella *et al.*, 2020; Rathod *et al.*, 2022). Dari beberapa penelitian, kasus kematian pada pasien COVID-19 dilaporkan terdapat sekitar 50% mengalami ko-infeksi bakteri (Sreenath *et al.*, 2021). Oleh karena itu, diperlukan prediktor tingkat keparahan dan kematian pada COVID-19 untuk memprediksi perkembangan pasien dan penanganan medis yang tepat berdasarkan prioritas (Rathod *et al.*, 2022).

Pemeriksaan *Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio* (NLR) memiliki nilai yang besar dalam menunjukkan status inflamasi pasien secara keseluruhan. Peningkatan NLR merupakan faktor risiko kematian tidak hanya pada penyakit menular tetapi juga pada keganasan, sindrom koroner akut, dan polimiositis (Y. Liu *et al.*, 2020). Pemeriksaan ini juga merupakan indikator inflamasi yang murah dan tersedia untuk pasien COVID-19 (Toori *et al.*, 2021). Banyak penelitian telah melaporkan bahwa NLR dapat memprediksi tingkat keparahan COVID-19 (Yildiz *et al.*, 2021).

Di penelitian yang dilakukan oleh (J. Liu *et al.*, 2020) menunjukkan bahwa NLR dapat dijadikan sebagai faktor prediktif tahap awal pasien COVID-19 yang

kemungkinan berubah menjadi penyakit kritis.  $NLR \geq 5,8$  merupakan salah satu prediktor kematian di rumah sakit (Saldi *et al.*, 2021). Di penelitian lain, NLR merupakan faktor risiko independen kematian di rumah sakit untuk pasien COVID-19 terutama untuk laki-laki. Dibandingkan dengan pasien di *tertile* terendah, NLR pasien di *tertile* tertinggi memiliki risiko kematian 15,04 kali lipat lebih tinggi (95% CI,  $P = 0,0395$ ). Dari penelitian tersebut, menunjukkan bahwa pemeriksaan ini dapat membantu mengidentifikasi individu yang memiliki risiko tinggi dengan COVID-19 (Y. Liu *et al.*, 2020).

Di Indonesia penelitian mengenai NLR pada COVID-19 sudah pernah dilakukan. Namun, penelitian ini masih sangat terbatas di Nusa Tenggara Barat (NTB) dan baru dilakukan pada populasi wanita hamil. Penelitian mengenai perbedaan NLR pada pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia belum pernah dilakukan. Oleh karena latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terkait perbedaan NLR pada pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional. Penelitian ini menggunakan pendekatan *cross-sectional*, dimana data dengan variable dependent dan independent diambil pada waktu yang sama. Pengambilan data diambil hanya satu kali menggunakan data sekunder berupa rekam medis. Desain penelitian ini dipilih untuk mengetahui perbedaan *neutrophil-to-lymphocyte ratio* pasien COVID-19 dengan pneumonia dibandingkan dengan pasien COVID-19 tanpa pneumonia.

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Mataram dan RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat. Dilaksanakan pada bulan Juli 2022 – April 2023. Populasi target pada penelitian ini adalah pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dengan pneumonia dan pasien COVID-19 tanpa pneumonia di Provinsi Nusa Tenggara Barat. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien COVID-19 dengan pneumonia dan pasien COVID-19 tanpa pneumonia yang dirawat di Rumah

Sakit Pendidikan Universitas Mataram dan RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat periode Januari sampai Desember 2021.

Sampel pada penelitian ini adalah pasien COVID-19 dengan pneumonia dan pasien COVID-19 tanpa pneumonia yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi, yaitu :

1) Pasien COVID-19 yang berusia  $\geq 18$  tahun 2) Pasien COVID-19 yang rawat inap di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Mataram atau RSUP Nusa Tenggara Barat

Kriteria eksklusi, yaitu: 1) Pasien COVID-19 yang tidak memiliki data rekam medis lengkap

Pengambilan data yang digunakan pada penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien COVID-19 di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Mataram dan RSUP Nusa Tenggara Barat. Metode pengambilan sampel yang digunakan adalah *consecutive sampling*, dengan memasukkan seluruh sampel yang memenuhi kriteria penelitian diambil secara berurutan dan dimasukkan dalam pemilihan hingga jumlah sampel terpenuhi.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio* pasien. Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah data rekam medis pasien COVID-19 di RS Pendidikan Universitas Mataram dan RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat. Data yang terkumpul akan dilakukan pemeriksaan berdasarkan kelengkapan rekam medis. Data tersebut akan dilakukan pengelompokan berdasarkan variabel penelitian dan diberikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi. Data rekam medis yang didapatkan akan diproses, dianalisis dan di input ke dalam *software SPSS Statistics* versi 24 oleh peneliti. Analisis dilakukan untuk menguraikan masing komponen dalam penelitian.

## HASIL

Dalam periode Januari sampai Desember 2021 terdapat 232 sampel yang diambil. Namun, 36 data dieksklusi karena data tidak lengkap Sehingga total akhir sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 196, yang terdiri dari 98 sampel pasien COVID-19 dengan pneumonia dan 98 sampel pasien COVID-19 tanpa pneumonia.

Karakteristik yang dianalisis meliputi jenis kelamin, usia, komorbid, dan luaran. Dari data tersebut, didapatkan 106 sampel (54%) berjenis kelamin laki-laki dan 90 sampel (46%) perempuan. 141 sampel (71,9%) berusia kurang dari 60 tahun. 46 sampel (23,4%) memiliki lebih dari 1 komorbid, 17 sampel (8,6%) Diabetes, 17 sampel (8,6%) Hipertensi, 4 sampel (2%) dengan penyakit kardiovaskular, dan 2 sampel (1%) asma. 36 sampel (18,3%) pasien pada penelitian ini mengalami mortalitas. Kategori NLR didapatkan 34,1% pasien memiliki  $NLR \geq 5,8$ . Hal ini menunjukkan tingkat mortalitas dan morbiditas pasien. Berdasarkan data NLR, didapatkan nilai median NLR adalah 3,8 dengan nilai minimum 0,1 dan maksimum 38,9. Karakteristik pasien COVID-19 dengan dan tanpa pneumonia dapat dilihat pada tabel 5.1.

**Tabel Karakteristik Pasien COVID-19 Dengan dan Tanpa Pneumonia**

<b>Variabel</b>	<b>n (%)</b>	<b>Mean (SD)</b>	<b>Median (mean;max)</b>	<b>CI</b>
<b>Jenis kelamin</b>				
Laki-laki	106 (54)			
Perempuan	90 (46)			
<b>Usia</b>				
$\geq 60$ tahun	55 (28)			
$< 60$ tahun	141 (72)			
<b>Komorbid</b>				
Diabetes melitus	17 (8.6)			
Hipertensi	17 (8.6)			
Penyakit Kardiovaskular	4 (2)			



<b>Variabel</b>	n (%)	Mean (SD)	Median (mean;max)	CI
Asma	2 (1)			
Gagal ginjal kronik	1 (0.5)			
lainnya	14 (7.1)			
> 1 komorbid	46 (23.4)			
Tanpa komorbid	95 (48.4)			
<b>Luaran</b>				
Sembuh	87 (44.3)			
Isolasi dan perbaikan mandiri	73 (37.2)			
Meninggal	36 (18.3)			
<b>Kategori NLR</b>				
$\geq 5,8$	67 (34.1)			
$< 5,8$	129 (65.8)			
<b>Data Laboratorium</b>				
Neutrofil			71,1 (3.1;95.5)	68,2; 72,4
Limfosit			18,5 (2;88)	18,1; 21,4
NLR			3.8 (0.1;38.9)	5.1; 7
<b>Subjek Penelitian</b>				
Pasien COVID-19 dengan Pneumonia	98 (50)			
Pasien COVID-19 tanpa pneumonia	98 (50)			

Analisis bivariat pada penelitian ini dilakukan untuk melihat adanya perbedaan NLR antara kelompok pasien COVID-19 dengan pneumonia dan pasien COVID-

19 tanpa pneumonia. Berdasarkan hasil analisis bivariat menggunakan uji *Mann-Whitney* didapatkan perbedaan signifikan NLR antara pasien COVID-19 dengan pneumonia dan pasien COVID-19 tanpa pneumonia ( $P = 0,000$ ). Nilai  $p < 0.05$  menunjukkan secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna pada nilai NLR kedua kelompok. Namun, selisih Rata-rata NLR pada kelompok pasien COVID-19 dengan pneumonia (7,9) dengan pasien COVID-19 tanpa pneumonia (4,2) tidak memenuhi selisih minimal nilai NLR yang dianggap bermakna (5). Oleh karena itu, secara klinis tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok COVID-19 dengan pneumonia dengan kelompok COVID-19 tanpa pneumonia.

**Tabel Perbedaan NLR antara Pasien COVID-19 Dengan Pneumonia dan Tanpa Pneumonia**

Variabel	Nilai p (signifikansi)
Nilai NLR pasien COVID-19 dengan Pneumonia dan tanpa Pneumonia	0.000

### **Pembahasan**

Hasil analisis data dari 196 sampel pasien COVID-19 didapatkan mayoritas berjenis kelamin laki-laki. Penemuan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bwire (2020) yang menjelaskan perempuan lebih resisten terhadap infeksi dibandingkan laki-laki. Hal ini mungkin disebabkan oleh beberapa faktor, termasuk hormon seks dan tingginya ekspresi reseptor virus corona (ACE 2) pada laki-laki, serta gaya hidup, seperti tingginya tingkat kebiasaan merokok dan minum alkohol pada laki-laki dibandingkan dengan wanita (Bwire, 2020). Selain itu, perempuan mempunyai sikap yang lebih bertanggung jawab terhadap pandemi COVID-19 dibandingkan laki-laki. Hal ini dapat berdampak negatif terhadap pelaksanaan tindakan pencegahan seperti sering mencuci tangan, memakai masker, dan perintah tinggal di rumah. Penelitian ini berbeda dengan Sukirman et al. (2022) yang menunjukkan perempuan lebih banyak terpapar COVID-19 karena Perempuan memiliki perilaku terhadap perlindungan diri dari penularan COVID-19 dan pengetahuan mengenai definisi sehat yang lebih baik. Perempuan lebih bertanggung jawab, peduli terhadap kesejahteraan diri dan orang lain, serta mudah

cemas terhadap risiko sehingga perempuan sakit lebih sadar dalam memeriksakan kesehatannya di fasilitas kesehatan.

Dalam penelitian ini juga didapatkan usia dewasa lebih rentan terhadap COVID-19 dibanding usia lansia. Namun, lansia lebih banyak mengalami kematian. Ini sejalan dengan penelitian Sukirman et al. (2022) yang menunjukkan meskipun kasus COVID-19 terjadi pada semua kelompok umur, kelompok usia dewasa merupakan kelompok paling rentan. Di Provinsi Riau, sebagian besar (52%) kasus terjadi pada usia produktif antara 26 tahun hingga 51 tahun. Penelitian lain di India menunjukkan bahwa umur 21 – 40 tahun lebih rentan terinfeksi COVID-19. Dalam penelitian sebelumnya di Henan, China melaporkan bahwa umur 21 - 60 tahun sangat rentan terhadap penularan COVID-19 karena umur tersebut merupakan kelompok pekerja dan lebih banyak memiliki aktivitas sosial (Sukirman *et al.*, 2022).

Hipertensi dan diabetes melitus merupakan komorbid COVID-19 terbanyak yang ditemukan pada penelitian ini. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Nanda, Indaryati and Koerniawan (2021) dari 404 sampel, 18,2% dengan komorbid hipertensi dan 26,2% dengan komorbid diabetes melitus. Kedua komorbid ini dapat memperparah kondisi COVID-19 hingga menyebabkan kematian. Hal ini dikarenakan pada pasien dengan hipertensi dan diabetes terjadi peningkatan ekspresi ACE-2 yang menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi SARS-CoV-2 dan dapat berujung pada perburukan dan keparahan infeksi (Rahayu *et al.*, 2021). Selain itu, pada pasien diabetes juga terjadi peningkatan furin yang berperan dalam proses masuknya SARS-CoV-2 dan memfasilitasi replikasi virus (Rahayu *et al.*, 2021).

Mayoritas pasien pada penelitian ini mengalami kesembuhan dengan kasus kematian yang lebih rendah. Hal ini sejalan penelitian yang dilakukan oleh Elfiza, Djafri and Putri, (2022) di provinsi Sumatera Barat yang menunjukkan sebagian besar pasien dapat mengalami kesembuhan dengan kasus kematian 2,17% dari total 44.693 sampel. Meskipun didominasi pasien yang sehat, menurut penelitian yang dilakukan oleh Aqmarina, Adnan and Budi Hastuti (2022) tingkat kematian COVID-19 di NTB yang sudah distandarisasi dengan usia lebih tinggi 34,62 %

dibandingkan dengan tingkat kematian nasional. Luaran ini berkaitan dengan usia dan komorbid yang dimiliki oleh pasien (Rafingah *et al.*, 2022).

Pada penelitian ini didapatkan rata-rata persentase neutrofil yang lebih tinggi dan limfosit yang lebih rendah pada kelompok COVID-19 dengan pneumonia dibandingkan dengan kelompok COVID-19 tanpa pneumonia. Hal ini sejalan dengan penelitian He *et al.* (2021) yang menunjukkan terjadinya peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit pada 43% kelompok COVID-19 dengan pneumonia dan hanya terjadi 3% pada kelompok COVID-19 tanpa pneumonia.

Analisis bivariat pada penelitian ini dilakukan untuk melihat adanya perbedaan NLR antara pasien COVID-19 dengan pneumonia dan pasien COVID-19 tanpa pneumonia. Berdasarkan hasil uji statistik yang dilakukan menggunakan uji Mann-Whitney didapatkan perbedaan signifikan NLR antara pasien COVID-19 dengan pneumonia dan pasien COVID-19 tanpa pneumonia ( $P = 0,000$ ). Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Naess *et al.* (2017) diketahui jika NLR secara signifikan lebih tinggi pada mereka dengan infeksi bakteri dibandingkan pada pasien tanpa infeksi dan lebih rendah pada mereka dengan infeksi virus. Neutrofil memiliki peran penting selama infeksi bakteri yang akan mendorong terjadinya fagositosis, produksi oksigen reaktif dan nitrogen reaktif (ROS) (Witter, 2016). Hal ini membuat peran mereka paling menonjol dalam infeksi bakteri tetapi tetap dapat berkontribusi terhadap kekebalan antivirus (McKenna *et al.*, 2022). Sehingga, kadar neutrofil pada pasien COVID-19 dengan pneumonia akan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien COVID-19 tanpa pneumonia.

Secara umum, respon imun terhadap infeksi virus melibatkan aktivasi dan proliferasi limfosit. Hal ini disertai dengan pelepasan antibodi atau sitokin/limfokin, seperti interferon (IFN), untuk menghilangkan sel yang terinfeksi dan membersihkan virus. Namun, pada kasus infeksi SARS-CoV-2, terdapat disregulasi respons imun tersebut, yang menyebabkan keadaan hiperinflamasi yang ditandai dengan penurunan limfosit, serta penurunan kadar IFN dan peningkatan kadar IFN (Borcuk and Yantiss, 2022). Penurunan limfosit umumnya terjadi pada infeksi bakteri dan virus yang berat. Banyaknya patogen yang menginvasi menyebabkan terjadinya apoptosis sel limfosit dan penghambatan limfopoiesis (Guo *et al.*, 2021).

Sehingga, pada pasien COVID-19 dengan pneumonia akan terjadi peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit. Oleh sebab itulah akan didapati peningkatan rasio neutrofil terhadap limfosit.

### **Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian terhadap perbedaan nilai NLR pada pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia, maka dapat disimpulkan bahwa ditemukan perbedaan nilai NLR pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia di Rumah Sakit Universitas Mataram dan Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Acosta, R.A.H. and Garrigos, Z.E. (2022) 'COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations', *Infectious disease clinics of North America*, 36(January), p. 2. Available at: <https://doi.org/doi:10.1016/j.idc.2022.01.003>.
- Aimrane, A. *et al.* (2022) 'Insight into COVID-19's epidemiology, pathology, and treatment', *Heliyon*, 8(1), p. e08799. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e08799>.
- Aqmarina, A., Adnan, N. and Budi Hastuti, E. (2022) 'COVID-19 Deaths with Age Standardization by Region in Indonesia from March 2020 to May 2021', *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia*, 6(2), pp. 1–10.
- Binny, R.N. *et al.* (2022) 'Sensitivity of Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction Tests for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Through Time', *The Journal of infectious diseases*, 227(1), pp. 9–17. Available at: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac317>.
- Borczuk, A.C. and Yantiss, R.K. (2022) 'The pathogenesis of coronavirus-19 disease', *Journal of Biomedical Science*, 29(1), pp. 1–15. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12929-022-00872-5>.
- Bwire, G.M. (2020) 'Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women?', *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(7), pp. 874–876. Available at: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00341-w>.
- Carpio-Orantes, L. Del, García-Méndez, S. and Hernández-Hernández, S.N. (2020) 'Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with COVID-19-associated pneumonia', *Gaceta medica de Mexico*, 156(6), pp. 527–531. Available at: <https://doi.org/10.24875/GMM.M21000480>.

- Chams, N. *et al.* (2020) 'COVID-19: A Multidisciplinary Review', *Frontiers in Public Health*, 8(July), pp. 1–20. Available at: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00383>.
- Charles, M.V.P. *et al.* (2014) 'Ventilator-associated pneumonia', *Australasian Medical Journal*, 7(8), pp. 334–344. Available at: <https://doi.org/10.4066/AMJ.2014.2105>.
- Chen, H. *et al.* (2021) 'SARS-CoV-2 activates lung epithelial cell proinflammatory signaling and leads to immune dysregulation in COVID-19 patients', *EBioMedicine*, 70, p. 103500. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103500>.
- Chen, X. *et al.* (2020) 'The microbial coinfection in COVID-19', *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(18), pp. 7777–7785. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>.
- Chu, D.T. *et al.* (2022) 'COVID-19 in Southeast Asia: current status and perspectives', *Bioengineered*, 13(2), pp. 3797–3809. Available at: <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2031417>.
- Cilloniz, C. *et al.* (2016) 'Microbial etiology of pneumonia: Epidemiology, diagnosis and resistance patterns', *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms17122120>.
- Diamond, M.S. and Kanneganti, T.D. (2022) 'Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2', *Nature Immunology*, 23(2), pp. 165–176. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01091-0>.
- Elfiza, N., Djafri, D. and Putri, A.S.E. (2022) 'Analisis Mortalitas Covid-19 di Provinsi Sumatera Barat', *JKMA: Jurnal Kesehatan Masyarakat Andalas*, 16(1), pp. 18–27.
- Fuad, M. *et al.* (2021) 'Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Covid-19 Symptom-based Severity at Admission', *Althea Medical Journal*, 8(1), pp. 1–6. Available at: <https://doi.org/10.15850/amj.v8n1.2255>.

- Garg, S. *et al.* (2020) ‘Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019’, *Morbidity and Mortality Weekly Report, US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention*, 69(15), pp. 458–464.
- Ge, H. *et al.* (2020) ‘The epidemiology and clinical information about COVID-19’, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 39(6), pp. 1011–1019. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>.
- Grief, S.N. and Loza, J.K. (2018) ‘Guidelines for the Evaluation and Treatment of Pneumonia’, *Primary Care - Clinics in Office Practice*, 45(3), pp. 485–503. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.04.001>.
- Guo, Z. *et al.* (2021) ‘Lymphopenia Caused by Virus Infections and the Mechanisms Beyond’, *viruses*, 13(9). Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/v13091876>.
- He, S. *et al.* (2021) ‘Clinical characteristics of COVID-19 patients with clinically diagnosed bacterial co-infection: A multi-center study’, *PLoS ONE*, 16(4 April), pp. 1–12. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249668>.
- Hedberg, P. *et al.* (2022) ‘Bacterial co-infections in community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2, influenza virus and respiratory syncytial virus’, *BMC Infectious Diseases*, 22(1), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07089-9>.
- Hikmawati, I. and Setiyabudi, R. (2020) ‘Hipertensi Dan Diabetes Militus Sebagai Penyakit Penyerta Utama Covid-19 Di Indonesia Hypertension and Diabetes Mellitus As Covid-19 Comorbidities in Indonesia’, *Prosiding Seminar Nasional Lppm Ump*, 0(0), pp. 95–100.



- Jin, Y. *et al.* (2020) ‘Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19’, *Viruses*, 12(4), pp. 1–17. Available at: <https://doi.org/10.3390/v12040372>.
- Johansson, M.A. *et al.* (2021) ‘SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms’, *JAMA Netw Open*, 4(1). Available at: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.35057>.
- Kalil, A.C. *et al.* (2016) ‘Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society’, *Clinical Infectious Diseases*, 63(5), pp. 575–582. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw504>.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2020) *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID-19*.
- Komiya, K., Ishii, H. and Kadota, J.I. (2015) ‘Healthcare-associated pneumonia and aspiration pneumonia’, *Aging and Disease*, 6(1), pp. 27–37. Available at: <https://doi.org/10.14336/AD.2014.0127>.
- Li, C. *et al.* (2021) ‘Overview of the pathogenesis of COVID-19 (Review)’, *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22(3), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10444>.
- Li, J. *et al.* (2021) ‘Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes’, *Journal of medical virology*, 93(3), pp. 1449–1458. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jmv.26424>.
- Lim, W.S. (2022) ‘Pneumonia—Overview’, *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, pp. 185–197. Available at: <https://doi.org/doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.11636-8>.
- Lippi, G., Simundic, A.M. and Plebani, M. (2020) ‘Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease

- 2019 (COVID-19)', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(7), pp. 1070–1076. Available at: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0285>.
- Liu, J. *et al.* (2020) 'Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage', *Journal of Translational Medicine*, 18(1), pp. 1–12. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>.
- Liu, Y. *et al.* (2020) 'Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19', *The Journal of infection*, 81(1).
- Maruyama, T. *et al.* (2019) 'A Therapeutic Strategy for All Pneumonia Patients: A 3-Year Prospective Multicenter Cohort Study Using Risk Factors for Multidrug-resistant Pathogens to Select Initial Empiric Therapy', *Clinical Infectious Diseases*, 68(7), pp. 1080–1088. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy631>.
- McKenna, E. *et al.* (2022) 'Neutrophils in COVID-19: Not Innocent Bystanders', *Frontiers in Immunology*, 13(June), pp. 1–12. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.864387>.
- Myoung, J. (2022) 'Two years of COVID-19 pandemic: where are we now?', *Journal of Microbiology*, 60(3), pp. 235–237. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12275-022-1679-x>.
- Nadim, M.K. *et al.* (2020) 'COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup', *Nature Reviews Nephrology*, 16(12), pp. 747–764. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>.
- Naess, A. *et al.* (2017) 'Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever', *Infection*, 45(3), pp. 299–307. Available at: <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0972-1>.

- Nanda, C.C.S., Indaryati, S. and Koerniawan, D. (2021) 'Pengaruh Komorbid Hipertensi dan Diabetes Mellitus terhadap Kejadian COVID-19', *Jurnal Keperawatan Florence Nightingale*, 4(2), pp. 68–72. Available at: <https://doi.org/10.52774/jkfn.v4i2.72>.
- Pakaya, R. *et al.* (2021) 'Penerapan 3M Dalam Upaya Pencegahan Penularan Corona Virus Disease Di Desa Mohiloyo', *Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Gorontalo*, 3(1), pp. 34–38.
- Pascarella, G. *et al.* (2020) 'COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review', *Journal of internal medicine*, 288(2), pp. 192–206. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/joim.13091>.
- Patterson, C.M. and Loebinger, M.R. (2012) 'Community acquired pneumonia: Assessment and treatment', *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 12(3), pp. 283–286. Available at: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.12-3-283>.
- Peñaloza, H.F., Lee, J.S. and Ray, P. (2021) 'Neutrophils and lymphopenia, an unknown axis in severe COVID-19 disease', *PLoS Pathogens*, 17(9), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009850>.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (2021) *PANDUAN UMUM PRAKTIK KLINIS PENYAKIT PARU DAN PERNAPASAN*.
- Pertiwi, D., Andini, putri A. and Rahayu (2022) 'Hubungan Antara Neutrophil Lymphocyte Ratio dan Absolute Lymphocyte Count dengan Mortalitas Pasien Covid -19 ( Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID -19 yang Dirawat Inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Mei – Agustus 2021 )', *medica arteriana*, 4(1), pp. 32–38.
- Pillay, J. *et al.* (2013) 'Immune suppression by neutrophils and granulocytic myeloid-derived suppressor cells: Similarities and differences', *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70(20), pp. 3813–3827. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1286-4>.

- Primorac, D. *et al.* (2022) 'Adaptive Immune Responses and Immunity to SARS-CoV-2', *Frontiers in Immunology*, 13(May), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.848582>.
- Qin, C. *et al.* (2020) 'Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 71(15), pp. 762–768. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
- Rafingah, S. *et al.* (2022) 'Hubungan Umur dan Status Komorbid dengan tingkat kematian pasien covid-19 di RSUD dr. Chasbullah Abdul Madjid Kota Bekasi', *Poltekita : Jurnal Ilmu Kesehatan*, 16(2), pp. 164–169. Available at: <https://doi.org/10.33860/jik.v16i2.721>.
- Rahayu, L.A.D. *et al.* (2021) 'Hipertensi, Diabetes Mellitus, Dan Obesitas Sebagai Faktor Komorbiditas Utama Terhadap Mortalitas Pasien Covid-19: Sebuah Studi Literatur', *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(1), pp. 90–97. Available at: <https://doi.org/10.53366/jimki.v9i1.342>.
- Rathod, B.D. *et al.* (2022) 'Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Disease Severity and Mortality in Coronavirus Disease 2019: Prospective Study From Central India', *Cureus*, 14(3). Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.23696>.
- Rauf, A. *et al.* (2020) 'COVID-19 pandemic: Epidemiology, etiology, conventional and non-conventional therapies', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(21), pp. 1–32. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph17218155>.
- Reusch, N. *et al.* (2021) 'Neutrophils in COVID-19', *Frontiers in Immunology*, 12(March), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652470>.
- Robba, C. *et al.* (2020) 'Multiple organ dysfunction in SARS-CoV-2: MODS-CoV-2', *Expert Review of Respiratory Medicine*, 14(9), pp. 865–868. Available at: <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1778470>.

- da Rosa Mesquita, R. *et al.* (2021) ‘Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review’, *Wiener Klinische Wochenschrift*, 133(7–8), pp. 377–382. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4>.
- Rosales, C. (2018) ‘Neutrophil: A cell with many roles in inflammation or several cell types?’, *Frontiers in Physiology*, 9(FEB), pp. 1–17. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00113>.
- Ruenjaiman, V., Hirankarn, N. and Palaga, T. (2021) ‘Innate immunity in COVID-19: Drivers of pathogenesis and potential therapeutic targets’, *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 39(2), pp. 69–77. Available at: <https://doi.org/10.12932/AP-130121-1037>.
- Saldi, S. R. . *et al.* (2021) “Prognostic Scoring System for Mortality of Hospitalized COVID-19 Patients in Resource-Limited Settings: A Multicenter Study from COVID-19 Referral Hospitals,” *Acta Medica Indonesiana*, 53(4), pp. 407–415. Available at: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85123568238&origin=inward&txGid=c310f517f00d4404b2e8d08f2b0eb8a8>.
- Sette, A. and Crotty, S. (2021) ‘Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19’, *Cell*, 184(4), pp. 861–880. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>.
- Sharma, A. *et al.* (2021) ‘COVID-19 Diagnosis: Current and Future Techniques’, *International journal of biological macromolecules*, 193(Pt B), pp. 1835–1844. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.11.016>.
- Sharma, A., Ahmad Farouk, I. and Lal, S.K. (2021) ‘Covid-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention’, *Viruses*, 13(2), pp. 1–25. Available at: <https://doi.org/10.3390/v13020202>.

- Silva, M.J.A. *et al.* (2022) ‘Innate immunity to SARS-CoV-2 infection: A review’, *Epidemiology and Infection*, 150. Available at: <https://doi.org/10.1017/S095026882200125X>.
- Singhal, T. (2020) ‘Review on COVID19 disease so far’, *The Indian Journal of Pediatrics*, 87(April), pp. 281–286. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>.
- Sreenath, K. *et al.* (2021) ‘Coinfections with Other Respiratory Pathogens among Patients with COVID-19’, *Microbiology spectrum*, 9(1). Available at: <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00163-21>.
- Sukirman, R. *et al.* (2022) ‘Karakteristik Epidemiologi COVID-19 Tahun 2020 – 2021: Studi Potong Lintang di Provinsi Riau’, *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia*, 6(1), pp. 37–44. Available at: <https://doi.org/10.7454/epidkes.v6i1.6001>.
- Sule, W.F. and Oluwayelu, D.O. (2020) ‘Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects’, *The Pan African medical journal*, 35(Supp 2), p. 121. Available at: <https://doi.org/10.11604/pamj.supp.2020.35.24258>.
- Toori, K.U. *et al.* (2021) ‘Neutrophil to lymphocyte ratio (Nlr) in covid-19: A cheap prognostic marker in a resource constraint setting’, *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 37(5), pp. 1435–1439. Available at: <https://doi.org/10.12669/pjms.37.5.4194>.
- La Torre, G. *et al.* (2022) ‘The neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in COVID-19 patients: A case-control study’, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 26(3), pp. 1056–1064. Available at: [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202202\\_28017](https://doi.org/10.26355/eurrev_202202_28017).
- Torres, A. *et al.* (2021) ‘Pneumonia’, *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00259-0>.

- Velavan, T.P. and Meyer, C.G. (2020) 'The COVID-19 epidemic', *Tropical Medicine and International Health*, 25(3), pp. 278–280. Available at: <https://doi.org/10.1111/tmi.13383>.
- WHO (2023) *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*, WHO. Available at: [https://covid19.who.int/?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=CjwKCAiAleOeBhBdEiwAfgmXf4j1LinHLpVCZe77lbWnGHuVx5M\\_FdrMj9gLgCzMBDWQZbMBbtF0xxoC4NwQAvD\\_BwE](https://covid19.who.int/?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=CjwKCAiAleOeBhBdEiwAfgmXf4j1LinHLpVCZe77lbWnGHuVx5M_FdrMj9gLgCzMBDWQZbMBbtF0xxoC4NwQAvD_BwE) (Accessed: 1 February 2023).
- Witter, A.R. (2016) 'The essential Role of neutrophils during infection', *J Immunol.*, 176(3), pp. 139–148. Available at: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600599>.The.
- Yang, A.-P. *et al.* (2020) 'The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients', *International immunopharmacology*, 84. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>.
- Yang, P. and Wang, X. (2020) 'COVID-19: a new challenge for human beings', *Cellular and Molecular Immunology*, 17(5), pp. 555–557. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0407-x>.
- Yildiz, H. *et al.* (2021) 'Validation of neutrophil-to-lymphocyte ratio cut-off value associated with high in-hospital mortality in covid-19 patients', *International Journal of General Medicine*, 14, pp. 5111–5117. Available at: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S326666>.
- Zhou, P. *et al.* (2020) 'Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: A matter of concern', *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 41(9), pp. 1124–1125. Available at: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.156>.
- Zhou, X. and Ye, Q. (2021) 'Cellular Immune Response to COVID-19 and Potential Immune Modulators', *Frontiers in Immunology*, 12(April), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.646333>.

