



Hubungan Nilai Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Dan Kadar C-Reactive Protein (CRP) Dengan Tingkat Keparahan Penyakit Pada Pasien Covid-19

Renja Fristiani¹, Warida^{1*}, Harny Edward²

¹Program Studi Diploma IV Teknologi Laboratorium Medis, Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Jakarta III, Kota Bekasi, Provinsi Jawa Barat, Indonesia

²Rumah Sakit Metropolitan Medical Centre, Jakarta, Indonesia

ARTICLE INFO

Article Type:
Research

Article History:
Received: 9/13/2022
Accepted: 9/29/2022

Corresponding author
Email: waridadaulay61@gmail.com

ORIGINAL ARTICLE

ABSTRACT

Introduction: Patients infected with SARS CoV-2 experience a series of inflammatory processes. Virus-induced inflammation increases the Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR). The increase in NLR triggers the progression of COVID-19 and is significantly associated with the severity of the disease. Besides NLR, C-Reactive Protein (CRP) is also a marker of acute inflammatory response, which increases rapidly. Elevated CRP was predicted to be an independent predictor of COVID-19 severity. The purpose of this study was to determine the correlation between NLR and CRP with disease severity in COVID-19 patients. **Methods:** This research method is analytic observational with a cross sectional design, the source of medical record data on 84 COVID-19 patients who underwent NLR and CRP examinations on the same day in 2021. The data analysis used was the Chi-square test with 95% CI ($\alpha = 0.05$). **Results:** From the study, it was found that the average NLR and CRP of COVID-19 patients tended to be high, namely 9,92 and 42,93. A total of 13,1% had normal NLR in patients with mild symptoms. A total of 86,9% had abnormal NLR in patients with moderate, severe and critical symptoms. A total of 10,7% had normal CRP in patients with mild symptoms. A total of 89,3% had abnormal CRP in patients with moderate, severe and critical symptoms. **Conclusion:** It can be concluded that there is a significant correlation (p value = 0,002) in NLR and (p value = 0,009) in CRP with disease severity in COVID-19 patients. Examination of NLR values and CRP levels is needed as an early identification to predict the condition of patients who are at risk of worsening symptoms to become more severe.

Keywords: Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), C-Reactive Protein (CRP), Disease Severity, COVID-19.

ABSTRAK

Pendahuluan: Pasien yang terinfeksi SARS CoV-2 mengalami serangkaian proses inflamasi. Inflamasi yang dipicu oleh virus meningkatkan Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR). Peningkatan NLR memicu progresivitas COVID-19 dan secara signifikan berhubungan dengan keparahan dari penyakit. Selain NLR, C-Reactive Protein (CRP) juga sebagai penanda respon inflamasi akut, yang meningkat dengan cepat. Peningkatan CRP diprediksi sebagai prediktor independen dari keparahan COVID-19. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara NLR dan CRP dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19. **Metode:** Metode penelitian ini adalah observasional analitik dengan desain cross sectional, sumber data rekam medis pada 84 pasien COVID-19 yang melakukan pemeriksaan NLR dan CRP pada hari yang sama pada tahun 2021. Analisis data yang digunakan adalah uji Chi-square dengan CI 95% ($\alpha = 0,05$). **Hasil:** Dari penelitian didapatkan rata-rata NLR dan CRP pasien COVID-19 cenderung tinggi yaitu 9,92 dan 42,93. Sebanyak 13,1% memiliki NLR normal pada pasien dengan gejala ringan. Sebanyak 86,9% memiliki NLR tidak normal pada pasien dengan gejala sedang, berat dan kritis. Sebanyak 10,7% memiliki CRP normal pada pasien dengan gejala ringan. Sebanyak 89,3% memiliki CRP tidak normal pada pasien dengan gejala sedang, berat dan kritis. **Kesimpulan:** Dapat disimpulkan terdapat korelasi yang signifikan (p value = 0,002) pada NLR dan (p value = 0,009) pada CRP dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19. Pemeriksaan NLR dan CRP diperlukan sebagai identifikasi awal untuk memprediksi kondisi pasien yang berisiko mengalami perburukan gejala menjadi lebih berat.

Kata Kunci: Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), C-Reactive Protein (CRP), Tingkat keparahan penyakit, COVID-19.

PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) China Country Office pada tanggal 31 Desember 2019 melaporkan kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Penyakit ini berkembang sangat pesat dan telah menyebar ke berbagai provinsi lain di Cina. WHO mengumumkan nama penyakit ini sebagai Virus Corona Disease (COVID-19) yang disebabkan oleh virus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS CoV-2), WHO melaporkan angka global COVID-19 mencapai 209.876.613 jiwa, dengan kematian sekitar 4.400.284 jiwa per tanggal 20 Agustus 2021 (WHO, 2020).

Kasus konfirmasi COVID-19 di Indonesia masih terus bertambah berdasarkan data yang dipublikasikan Satuan Tugas Penanganan (Satgas) COVID-19 per 21 Agustus 2021 adalah 3.950.304 jiwa, dengan pasien meninggal sebanyak 123.981 jiwa dan pasien sembuh sebanyak 327.286 jiwa (Satuan Tugas Penanganan COVID, 2021). Oleh karena progresi penyakit ini semakin cepat dan jumlah pasien yang terpapar semakin banyak, sejak tanggal 11 Maret 2020, WHO mendeklarasikan keadaan darurat kesehatan global ini ditetapkan menjadi sebuah pandemik (Whitworth, 2020).

Pasien yang terinfeksi virus SARS CoV-2 mengalami serangkaian proses inflamasi dalam tubuh. Respon inflamasi yang berat berkontribusi pada respon imun adaptif yang lemah, hal ini menyebabkan ketidakseimbangan dari respon imun. Pada reaksi inflamasi, neutrofil dan makrofag masuk ke dalam jaringan yang mengalami cedera. Di samping itu, respon imun manusia yang diakibatkan oleh virus terutama bergantung pada limfosit, dimana inflamasi yang sistemik secara signifikan menekan imunitas seluler. Oleh karena itu, inflamasi yang dipicu oleh virus meningkatkan neutrofil-limfosit rasio. Peningkatan rasio neutrofil limfosit memicu progresivitas COVID-19 dan secara signifikan berhubungan dengan keparahan dari penyakit (Yang, et al., 2020).

Selain NLR, CRP juga merupakan biomarker peradangan akut. Selama respon inflamasi akut, kadar CRP meningkat dengan cepat. Beberapa penelitian menganggap peningkatan penanda inflamasi seperti CRP diprediksi sebagai prediktor independen dari keparahan COVID-19 (Luan & Yao, 2018).

Hasil penelitian yang dilakukan Daniel et al., (2021), tentang hubungan antara neutrofil limfosit rasio dengan derajat klinis COVID-19 pada pasien anak di RSUD Tarakan Provinsi Kalimantan Utara, didapatkan peningkatan neutrofil-limfosit rasio $>3,13$ pada derajat klinis sedang dan pada derajat klinis ringan tidak mengalami peningkatan neutrofil-limfosit rasio. Hasil penelitian yang dilakukan Bedah, et al., (2021), tentang respons CRP dan Laju Endap Darah (LED) sebagai petanda inflamasi pada pasien COVID-19, didapatkan hasil 70 pasien mengalami infeksi lebih banyak dialami lansia usia 46-65 tahun yaitu sebanyak 42 orang (60,0%) dan sebanyak 65 orang (92,85%) mengalami kenaikan kadar CRP di atas nilai normal (>5 mg/dl) dan 5 orang (7,15%) dengan kadar CRP normal.

Rumah Sakit Metropolitan Medical Centre (RS MMC) Jakarta Selatan merupakan salah satu rumah sakit rujukan yang menangani pasien COVID-19. Dimana pasien COVID-19 yang akan menjalani perawatan di ruang isolasi harus melakukan pemeriksaan laboratorium standar internis berupa pemeriksaan hematologi lengkap (Complete Blood Count), pemeriksaan fungsi ginjal, fungsi hati, elektrolit, pemeriksaan koagulasi berupa D-Dimer dan pemeriksaan petanda inflamasi berupa CRP. Pemeriksaan tersebut digunakan sebagai skrining awal untuk menentukan perawatan dan kondisi pasien.

Sampai saat ini, COVID-19 di Indonesia masih mengalami peningkatan dengan varian baru yang terus berkembang. Pasien yang menjalani perawatan di RS MMC terus bertambah. Pada situasi ini sangat diperlukan identifikasi awal untuk memprediksi kondisi pasien yang berisiko mengalami perburukan gejala menjadi lebih berat. Parameter klinis dan laboratoris berupa pemeriksaan nilai NLR dan kadar CRP sangat diperlukan dalam penatalaksanaan COVID-19.

Pemeriksaan sederhana seperti nilai NLR dan kadar CRP dapat membantu manajemen klinis, stratifikasi risiko serta pendekatan yang lebih maksimal pada pasien dengan risiko mortalitas tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara Nilai NLR dan kadar CRP dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan menggunakan desain penelitian cross sectional atau potong lintang dan analisa data menggunakan uji Chi-square. Data yang dipakai menggunakan data sekunder yang diambil dari lab RS MMC Jakarta Selatan pada Januari 2022 hingga Juni 2022. Adapun populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien di RS MMC Jakarta Selatan yang terkonfirmasi covid-19. Pengambilan sampel dilakukan secara consecutive sampling, yaitu semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian hingga memenuhi kuota sesuai rumus besaran sampel Dahlan, (2018). Rumus yang digunakan adalah sebagai berikut:

$$n = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \frac{(1+r)}{(1-r)}} \right)^2 + 3$$
$$n = \left(\frac{1,96 + 1,65}{0,5 \ln \frac{(1+0,400)}{(1-0,400)}} \right)^2 + 3$$
$$n = 76$$

Keterangan:

- n = besar sampel
Z α = tingkat kemaknaan 5% = 1,96
Z β = power 5% = 1,65
r = perkiraan koefisien korelasi 0,400

Penelitian ini menggunakan sampel sejumlah 84 sampel. Kriteria dalam penelitian ini adalah data pasien terkonfirmasi COVID-19 dan telah melakukan pemeriksaan darah lengkap dan CRP pada hari yang sama di laboratorium RSMC Jakarta Selatan kemudian dikategorikan berdasarkan tingkat keparahan yaitu: ringan, sedang, berat dan kritis. Gejala Ringan: Demam (+) Batuk (+) Pharingitis (+) Anosmia (+) Malaise (+) Myalgia (+) Frekuensi napas 12-20x/menit. Gejala Sedang: Tanda Pneumonia berat (-), SpO₂ > 93%, Frekuensi napas \geq 20x/menit. Gejala Berat: Tanda Pneumonia berat (+), SpO₂ < 93%, Frekuensi napas \geq 30x/menit. Gejala Kritis : ARDS, sepsis dan syok sepsis.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Karakteristik Responden Berdasarkan Jenis Kelamin.

	Frekuensi	Persentase
Laki-Laki	48	57,1%
Perempuan	36	42,9%
Total	84	100%

Berdasarkan data deskriptif dari tabel 1 dapat diketahui bahwa mayoritas responden pada penelitian ini berjenis kelamin laki-laki sebanyak 48 orang dengan persentase sebesar 57,1%, sedangkan perempuan sebanyak 36 orang dengan persentase sebesar 42,9%.

Tabel 2. Karakteristik Responden Berdasarkan Usia.

Usia Responden	Frekuensi	Persentase
0-5 tahun	0	0,0%
6-11 tahun	0	0,0%
12-25 tahun	11	13,1%
26-45 tahun	22	26,2%
46-65 tahun	33	39,3%
>65 tahun	18	21,4%
Total	84	100%

Pada penelitian ini, karakteristik usia responden dibagi menjadi 6 kelompok berdasarkan Kemenkes, (2020), yaitu balita (0-5 tahun), kanak-kanak (6-11 tahun), remaja (12-25 tahun), dewasa (26-45 tahun), lansia (46-65 tahun), dan manula (>65 tahun). Berdasarkan tabel 2, diketahui bahwa responden yang mendominasi adalah kategori usia lansia sebanyak 33 orang dengan persentase sebesar 39,3%.

Tabel 3. Statistik Deskriptif Data kategorik.

Tingkat Keparahan Penyakit	Frekuensi	Persentase
Ringan	15	17,9%
Sedang	34	40,4%
Berat	20	23,8%
Kritis	15	17,9%
Total	84	100%

Berdasarkan data deskriptif dari tabel 3 dapat diketahui bahwa mayoritas tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19 pada penelitian ini pada tingkat keparahan sedang sebanyak 34 orang dengan persentase sebesar 40,4%.

Tabel 4. Tabulasi silang NLR dengan Tingkat Keparahan

Tingkat Keparahan Penyakit	Kadar NLR		Total	<i>p-value</i>
	Normal	Tidak Normal		
Ringan	11 (73,3%)	4 (26,7%)	15 (100%)	0,002
Sedang	0 (0%)	34 (100%)	34 (100%)	
Berat	0 (0%)	20 (100%)	20 (100%)	
Kritis	0 (0%)	15 (100%)	15 (100%)	
Total	11 (13,1%)	73 (86,9%)	84 (100%)	

Hasil analisis hubungan antara nilai NLR dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19, diperoleh bahwa sebanyak 11 (73,3%) pasien memiliki nilai NLR normal dan 4 (26,7%) pasien memiliki nilai NLR tidak normal pada derajat penyakit ringan. Sedangkan pada derajat penyakit sedang sebanyak 34 (100%) pasien memiliki nilai NLR tidak normal.

Derajat penyakit berat sebanyak 20 pasien memiliki nilai NLR tidak normal dengan persentase sebesar 100%, pada derajat penyakit kritis sebanyak 15 pasien memiliki nilai NLR yang tidak normal dengan persentase sebesar 100%. Hal ini menunjukkan bahwa pada derajat penyakit sedang, berat dan kritis didapatkan nilai NLR yang tidak normal. Hasil uji statistik diperoleh nilai *p value* = 0,002, menunjukkan ada hubungan antara nilai NLR dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19.

Tabel 5. Tabulasi silang CRP dengan Tingkat Keparahan

Tingkat Keparahan Penyakit	Kadar CRP		Total	<i>p-value</i>
	Normal	Tidak Normal		
Ringan	9 (60,0%)	6 (40,0%)	15 (100,0%)	0,009
Sedang	0 (0%)	34 (100%)	34 (100%)	
Berat	0 (0%)	20 (100%)	20 (100%)	
Kritis	0 (0%)	15 (100%)	15 (100%)	
Total	9 (10,7%)	75 (89,3%)	84 (100%)	

Hasil analisis hubungan antara kadar CRP dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19, diperoleh bahwa sebanyak 9 (60,0%) pasien memiliki kadar CRP normal dan 6 (40,0%) pasien memiliki kadar CRP tidak normal pada derajat penyakit ringan. Sedangkan pada derajat penyakit sedang sebanyak 34 (100%) pasien memiliki kadar CRP tidak normal.

Derajat penyakit berat sebanyak 20 pasien memiliki kadar CRP tidak normal dengan

persentase sebesar 100%, pada derajat penyakit kritis sebanyak 15 pasien memiliki kadar CRP yang tidak normal dengan persentase sebesar 100%. Hal ini menunjukkan bahwa pada derajat penyakit sedang, berat dan kritis didapatkan kadar CRP yang tidak normal. Hasil uji statistik diperoleh nilai p value = 0,009, menunjukkan ada hubungan antara kadar CRP dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19.

Hasil uji statistik baik nilai NLR dan kadar CRP dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19, didapatkan hubungan yang signifikan (p value = 0,002) pada nilai NLR dan (p value = 0,009) pada kadar CRP, dengan berpola positif artinya semakin tinggi derajat penyakit maka nilai NLR dan kadar CRP juga meningkat.

PEMBAHASAN

Pasien COVID-19 pada penelitian cenderung lebih banyak berjenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan. Hal ini sesuai dengan penelitian Daud et al., (2022). Hal ini disebabkan karena laki-laki memiliki mobilitas yang lebih tinggi daripada perempuan sehingga kemungkinan untuk terpapar COVID-19 lebih besar, selain itu kebiasaan merokok dan mengonsumsi alkohol dapat menurunkan imunitas tubuh sehingga berisiko terinfeksi COVID-19. Sistem imunitas tubuh yang turun dapat menyebabkan terganggunya mekanisme respon imun seluler dan humoral terhadap virus, adanya infeksi oleh virus dapat meningkatkan respons inflamasi berupa nilai NLR dan kadar CRP.

Pasien COVID-19 yang mendominasi adalah kategori usia lansia. Hal ini menandakan pasien COVID-19 umumnya terjadi pada usia lansia, karena pada usia lansia prognosis yang buruk mungkin terkait dengan proporsi penyakit penyerta yang lebih tinggi pada pasien yang lebih tua daripada pasien muda. Dengan bertambahnya usia, perubahan anatomi paru-paru dan atrofi otot pada usia lansia menyebabkan perubahan fungsi fisiologis sistem pernapasan sehingga kemungkinan terpapar COVID-19 lebih besar. Mayoritas tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19 pada penelitian ini pada tingkat keparahan sedang dengan persentase sebesar 40,5%. Pasien dengan derajat penyakit sedang umumnya menjalani perawatan di ruang isolasi RS MMC adalah pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat dengan frekuensi napas >20x/menit) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk $SpO_2 > 93\%$ dengan udara ruangan. Pada pasien dengan manifestasi COVID-19 yang ringan ini tidak ditemukan peningkatan kemokin dan sitokin proinflamasi, meskipun pada saat bergejala sehingga nilai NLR masih dalam batas normal (Andersen et al., 2020).

Sebuah penelitian di Cina yang bertujuan menilai batas NLR untuk perkembangan penyakit melaporkan bahwa $NLR \geq 3,13$ secara independen terkait dengan COVID-19 yang lebih parah. NLR harus dipantau mulai dari rawat inap, karena konsentrasi NLR yang tinggi berpotensi meningkatkan keparahan gejala dan dengan demikian angka kematian COVID-19. Pimentel et al., (2020). Hal ini sesuai dengan penelitian Fuad et al., (2021), yaitu pada pasien yang pertama kali masuk rawatan, didapatkan hasil NLR yang bervariasi antar pasien bergejala ringan-sedang, namun pasien yang memiliki gejala sedang-berat memiliki NLR awal 4,63-8,50 dan pasien-pasien yang meninggal memiliki NLR yang cenderung lebih tinggi.

Pasien yang terinfeksi virus SARS CoV-2 mengalami serangkaian proses inflamasi dalam tubuh. Respon inflamasi yang berat berkontribusi pada respon imun adaptif yang lemah, hal ini menyebabkan ketidakseimbangan dari respon imun. Neutrofil merupakan komponen utama dari leukosit yang secara aktif bermigrasi menuju sistem atau organ imunitas. Pada reaksi inflamasi, neutrofil dan makrofag masuk ke dalam jaringan yang mengalami cedera. Sel-sel ini kemudian akan memproduksi Reactive Oxygen Species (ROS) dalam jumlah besar yang menginduksi kerusakan dari DNA sel dan menyebabkan virus bebas keluar dari sel (Yang et al., 2020).

Neutrofil dapat dipicu oleh faktor-faktor inflamasi yang berkaitan dengan virus. Di samping itu, respon imun manusia yang diakibatkan oleh virus terutama bergantung pada limfosit, dimana inflamasi yang sistemik secara signifikan menekan imunitas seluler. Oleh karena itu, inflamasi yang dipicu oleh virus meningkatkan neutrofil-limfosit rasio. Peningkatan NLR memicu progresivitas COVID-19 dan secara signifikan berhubungan dengan keparahan dari penyakit (Yang et al., 2020).

Pada pasien dengan manifestasi COVID-19 yang ringan ini tidak ditemukan peningkatan kemokin dan sitokin proinflamasi, meskipun pada saat bergejala sehingga kadar CRP masih

dalam batas normal (Andersen et al., 2020). Sedangkan pada derajat penyakit sedang, berat dan kritis didapatkan kadar CRP yang tidak normal.

Seperti studi observasional retropektif yang dilakukan oleh Luo et al., (2020) yang meneliti rekam medis pasien dengan infeksi COVID-19 menemukan bahwa kadar CRP saat awal masuk rumah sakit bermanfaat sebagai diskriminator keparahan infeksi COVID-19. Sebagai salah satu reaktan fase akut, CRP meningkat dengan pesat pada awal terjadinya inflamasi, serta kerusakan sel dan jaringan. Adanya hubungan antara kadar CRP yang tinggi dengan luaran klinis yang buruk juga dijumpai pada pasien dengan ARDS dan pada pasien lanjut usia, kadar CRP yang tinggi berkorelasi dengan kematian.

Kadar CRP yang meningkat signifikan pada pasien COVID-19 mengindikasikan adanya stress inflamatori berlebih dan berkontribusi terhadap timbulnya gejala klinis berat dan bahkan kematian pada pasien COVID-19. Studi tersebut merekomendasikan pengukuran kadar CRP saat awal rawat inap untuk menentukan keparahan infeksi dan memprediksi luaran klinis pada pasien COVID-19 (Luo et al., 2020).

Penelitian observasional retrospektif oleh Chen et al., (2020) menemukan bahwa kadar CRP plasma yang lebih tinggi mengindikasikan pneumonia akibat COVID-19 yang lebih berat dan durasi perawatan yang lebih lama. Kadar CRP berkorelasi positif dengan keparahan pneumonia akibat COVID-19.

KESIMPULAN

Sebanyak 13,1% memiliki nilai NLR normal pada pasien dengan gejala ringan dan sebanyak 86,9% memiliki nilai NLR tidak normal pada pasien dengan gejala sedang, berat dan kritis. Sebanyak 10,7% memiliki kadar CRP normal pada pasien dengan gejala ringan dan sebanyak 89,3% memiliki kadar CRP tidak normal pada pasien dengan gejala sedang, berat dan kritis. Terdapat hubungan yang signifikan pada nilai NLR dan kadar CRP dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19.

REFERENSI

- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(4), 450–452. <https://doi.org/10.1038/s41591-0200820-9>
- Bedah, S., Chairlan, C., & Sari, I. N. (2021). Respons C-Reactive Protein (CRP) dan Laju Endap Darah (LED) Sebagai Petanda Inflamasi Pada Pasien Covid-19. *Anakes: Jurnal Ilmiah Analisis Kesehatan*, 7(2), 157-164.
- Chen, W., Zheng, K. I., Liu, S., Yan, Z., Xu, C., & Qiao, Z. (2020). Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 19, 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00362-2>
- Dahlan, M. S. (2018). *Besar sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan*. 4th ed. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Daniel, O. (2021). Hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinis COVID-19 pada pasien anak di RSUD Tarakan provinsi Kalimantan Utara. 12(2), 449–452. <https://doi.org/10.15562/ism.v12i2.985>.
- Daud, M. L., Nelwan, J. E., Ratag, B. T., Kesehatan, F., Universitas, M., Ratulangi, S., & Kelamin, J. (2022). 190 Hubungan Antara Umur Dan Jenis Kelamin Dengan Kejadian Coronavirus Disease-19 Di Kota Bitung Tahun 2020. 11(1), 190–195.
- Fuad, M., Oehadian, A., Prihatni, D., & Marthoenis, M. (2021). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Covid-19 Symptom-based Severity at Admission. *Althea Medical Journal*, 8(1), 1–6. <https://doi.org/10.15850/amj.v8n1.2255>
- Luan, Y. Y., & Yao, Y. M. (2018). The clinical significance and potential role of C-reactive protein in chronic inflammatory and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Immunology*, 9, 1302. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01302>
- Luo, X., Zhou, W., Yan, X., Guo, T., Wang, B., Xia, H., Ye, L., Xiong, J., Jiang, Z., Liu, Y., Zhang, B., & Yang, W. (2020). Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients with Coronavirus 2019. *Clinical Infectious Diseases*, 71(16), 2174–2179. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa641>

- Pimentel, G. D., Dela Vega, M. C. M., & Laviano, A. (2020). High neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19 patients. *Clinical Nutrition ESPEN*, 40, 101–102. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.08.004>
- Satuan Tugas Penanganan COVID-19. (2021). Indonesia: Peta Sebaran COVID-19 2021. <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid1>
- Whitworth J. (2020). COVID-19: a fast evolving pandemic. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 114(4), 241–248. <https://doi.org/10.1093/trstmh/traa025>
- WHO. (2020). *WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February*. WHO Director General's Statement.
- Yang, A. P., Liu, J. P., Tao, W. Q., & Li, H. M. (2020). The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID19 patients. *International Immunopharmacology*, 84, 106504. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>