

Nilai Rasio *Neutrofil Limfosit* Sebagai Prediksi Prognosis Pasien *Covid-19*: Kajian Pustaka

Nabila Rahmadiyanti*, Lisa Adhia, Widhy Yudistira

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

*nabrahmady@gmail.com, lisa.adhia@gmail.com, widhynalapraya@gmail.com

Abstract. Infection Sars Cov 2 virus cause respiratory disease called COVID 19. COVID 19 spread around the world very fast and become public health emergency of international concern. Early determination of the severity of COVID-19 patients in hospitals is needed to optimize the interventions provided, such as the placement of human resources and the available facilities are more appropriate. Several biologic markers are used to predict the patient's prognosis, especially those that are easy, inexpensive and fast. Inflammation in the whole body can detected by biological marker. One of the biological marker is know as neutrophil lymphocyte ratio. Therefore, this research used a literature review about RNL value as a prognosis predictor of COVID 19 patients. This research used secondary data. The method of data collection is literature review. From this literature review study, it was concluded that the value of RNL as a biological marker as prognosis predictor can be used by COVID-19 patient through the mechanism of neutrophilia as an inflammatory response and lymphocytopenia as a damaged immune system.

Keywords: *COVID-19, NLR, Prognosis.*

Abstrak. Infeksi virus Sars Cov 2 menyebabkan penyakit system pernapas yang disebut COVID 19. Penyebaran COVID 19 ke seluruh penjuru dunia sangat cepat dan tetap menjadi ancaman besar bagi kesehatan masyarakat global. Penentuan awal tingkat keparahan pasien COVID 19 di Rumah Sakit diperlukan untuk mengoptimalkan intervensi yang diberikan seperti penempatan sumber daya manusia dan sarana yang tersedia lebih sesuai. Beberapa penanda biologis digunakan untuk memprediksi prognosis pasien, terutama yang mudah, murah dan cepat. Penggunaan nilai Rasio neutrofil limfosit diketahui sebagai penanda biologis inflamasi sistemik. Oleh karena itu, dilakukan penelitian dengan cara literature review mengenai nilai RNL sebagai prediksi prognosis pasien COVID 19. Jenis data yang digunakan adalah data sekunder. Metode pengumpulan data adalah studi pustaka. Dari studi literature review ini, didapatkan kesimpulan bahwa nilai RNL sebagai salah satu penanda biologis dapat digunakan untuk memprediksi prognosis pasien COVID 19 melalui mekanisme neutrofilia sebagai respon inflamasi dan limfositopenia sebagai rusaknya system kekebalan tubuh.

Kata Kunci: *COVID 19, Prognosis, RNL.*

A. Pendahuluan

COVID-19 menyebar ke seluruh penjuru dunia tanpa batas dengan sangat cepat dan tetap menjadi ancaman besar bagi kesehatan masyarakat global.¹ Data berdasarkan *World Health Organization* (WHO), pada 26 Januari 2021, kasus terkonfirmasi mencapai 99.363.697, dengan kasus kematian mencapai 2.135.959.^{2 3} COVID – 19 adalah suatu penyakit sistem pernapasan yang diakibatkan infeksi virus Sars Cov 2 .⁴ Hingga saat ini, pengobatan spesifik untuk menangani COVID 19 dan pengembangan vaksin masih dalam proses. Penentuan awal tingkat keparahan pasien COVID 19 saat menjalani perawatan di Rumah Sakit sangat diperlukan guna mengoptimalkan intervensi yang diberikan seperti penempatan sumber daya manusia dan sarana yang tersedia lebih sesuai. Penanda biologis untuk memprediksi tingkat keparahan pasien saat ini sangat diperlukan agar keterbatasan sumber daya yang tersedia tersebut tetap dapat diberikan pada pasien sesuai kondisinya, terutama yang mudah, murah dan cepat.

Infeksi Sar Cov 2 dapat menyebabkan peradangan dan gangguan system kekebalan tubuh yang dikaitkan dengan memburuknya hasil klinis pada pasien dengan COVID-19. Beberapa penanda biologis dapat mewakili respon inflamasi dan kerusakan status imun sehingga dapat digunakan sebagai prediktor potensial untuk prognosis pasien COVID-19. Salah satu penanda biologi yang mudah, murah dan cepat adalah rasio neutrofil limfosit (RNL).^{5 6}

Rasio Neutrofil Limfosit merupakan jumlah neutrofil dibagi dengan jumlah limfosit. Nilai RNL meningkat dengan cepat setelah stres fisiologis akut (<6 jam). Waktu respons yang cepat ini dapat membuat RNL menjadi refleksi stres akut yang lebih baik daripada hasil laboratorium lain yang lebih lambat merespons. Nilai RNL telah menunjukkan nilai prediksi yang baik pada perkembangan dan hasil klinis pada berbagai penyakit, seperti tumor padat, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), penyakit kardiovaskular dan pankreatitis. Nilai RNL merupakan indikasi penyebab stress fisiologis yang bisa disebabkan karena gangguan inflamasi seperti infeksi atau peradangan dan gangguan non inflamasi. Pada kondisi stress fisiologis, jumlah neutrofil meningkat, sedangkan jumlah limfosit menurun. Nilai RNL menggabungkan kedua perubahan ini dan membuatnya lebih sensitif.^{5 7}

Penelitian Wang dkk⁸ mendapatkan hasil bahwa pasien dengan RNL 2,14 memiliki risiko tingkat keparahan dan mortalitas lebih tinggi dibandingkan dengan RNL 0,48.⁸ Penelitian lain dilakukan oleh Pimentel, Gustavo D dkk⁹ mengungkapkan bahwa RNL> 3,3 berkaitan dengan COVID-19 yang lebih parah dan kelangsungan hidup yang lebih rendah.⁹

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka dilakukan *literature review* dari kajian pustaka mengenai nilai rasio neutrofil limfosit sebagai prediksi prognosis pasien COVID 19.

B. Metodologi Penelitian

Peneliti menggunakan metode *literature review*. Jenis data yang digunakan adalah data sekunder. Metode pengumpulan data adalah studi pustaka.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Covid-19

COVID 19 adalah suatu penyakit sistem pernapasan menular yang diakibatkan infeksi virus jenis SARS yang dinamakan Sars Cov 2.

Pathogenesis COVID 19

COVID 19 memiliki faktor resiko yang berperan dalam perjalanan penyakit seperti : Usia, Riwayat merokok, Penggunaan obat-obatan tertentu, Jenis Kelamin, Beberapa kondisi medis penyerta (komorbid), dan Pekerjaan tertentu meliputi:^{10 11}

Faktor resiko tersebut mempengaruhi perjalanan penyakit yaitu:

1. Masuknya Virus dan Penyebaran

Penularan SARS-CoV-2 dapat melalui tetesan pernapasan (droplet), kontak langsung dengan orang yang terinfeksi, potensi fecal-oral dan transmisi melalui udara. Epitel mukosa rongga hidung dan faring (saluran pernapasan bagian atas) merupakan tempat replikasi virus, selanjutnya di saluran pernapasan bagian bawah akan berplikasi lebih kompleks. Beberapa infeksi dapat dikendalikan sehingga gejala tidak muncul

(*asymptomatic*). Pasien dapat menunjukkan gejala lain seperti gangguan pada hati, jantung, ginjal dan diare, menandakan banyak organ terlibat. Angiotensin Converting Enzym 2 (ACE2) dapat diekspresikan secara sistemik di mukosa hidung, bronkus, paru paru, jantung, esofagus, lambung, ileum, ginjal, kandung kemih, yang merupakan tempat berikatan virus SARS-CoV-2.¹²

2. Imunopatogenesis

a. Penipisan jumlah dan kelelahan limfosit

Ada beberapa mekanisme potensial yang bertanggung jawab atas penipisan dan disfungsi limfosit antara lain :^{12 13}

1. SARS-CoV-2 menginfeksi sel epitel pernapasan manusia melalui interaksi antara ACE 2 dengan protein S yang merupakan virulensi yang dimiliki virus. Selain itu, SARS-CoV- 2 dapat langsung menginfeksi sel T dan makrofag, yang merupakan fitur utama patogenesis yang dimediasi SARS-CoV, sehingga ekspresi reseptor ACE2 pada limfosit, terutama pada sel T, mendorong masuknya SARS-CoV-2 ke dalam limfosit.
2. Penurunan jumlah sel T berkorelasi terbalik dengan kadar tumor nekrosis factor α (TNF α), interleukin 6 (IL-6), dan IL-10, yang menunjukkan bahwa peningkatan kadar sitokin inflamasi dapat mendorong penipisan dan kelelahan populasi sel T seiring dengan perkembangan penyakit.
3. Virus SARS-CoV-2 dapat langsung menghancurkan organ limfatik termasuk limpa dan kelenjar getah bening, karena atrofi limpa dan nekrosis getah bening, menyebabkan limfopenia.
4. Peningkatan kadar asam laktat yang disebabkan metabolisme anaerob terdeteksi dalam darah pasien dengan COVID-19 parah yang dapat menghambat limfositproliferasi.

b. Peningkatan neutrofil

Mengenai peningkatan regulasi neutrofil pada pasien dengan COVID-19, berkaitan erat dengan limfopenia. Diketahui bahwa infeksi dengan mikroba dapat secara langsung menginduksi perekrutan neutrofil ke lokasi jaringan. Oleh karena itu, limfosit yang rusak pada pasien dengan COVID-19 dapat dengan mudah menyebabkan infeksi mikroba, yang selanjutnya mendorong aktivasi dan perekrutan neutrofil dalam darah pasien.

c. Badai Sitokin

Setelah infeksi SARS-CoV-2, sel T CD4 + dapat mengenali MHC class II yang kemudian akan mengaktivasi sel *T helper* (Th) 1, patogen yang mengeluarkan garnulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), selanjutnya menginduksi CD14 + dan CD16 + monosit dengan tingkat IL-6 yang tinggi dan mempercepat inflamasi. Selain itu aktivasi sel Th17 akan memproduksi sitokin IL-17 yang selanjutnya merekrut monosit / makrofag dan neutrofil ke tempat infeksi dan menstimulasi sitokin kaskade lain, seperti IL-1 β dan IL-6. Selain itu, eosinofil memainkan peran langsung dalam memerangi virus RNA, dan dapat melepaskan sejumlah besar sitokin. Di antara sitokin ini, IL-6 adalah mediator dalam pengembangan badai sitokin pada kasus COVID-19.^{12 14}

d. Peningkatan yang bergantung pada antibody (*Antibodi-dependent enhancement /ADE*)

Mekanisme yang mungkin mendasari peningkatan ADE adalah ADE dapat meningkatkan *uptake infectious virus-antibody complexes* yang kemudian berinteraksi dengan reseptor Fc (FcR), Fc γ R, atau reseptor lain, sehingga meningkatkan infeksi sel target. Interaksi Fc γ R dengan kompleks antibodi anti-S protein-neutralizing (anti-S-IgG) dapat meningkatkan respon inflamasi dan replikasi virus di paru-paru secara persisten.^{12 13}

Diagnosis

3. Anamnesis Dapat dilakukan dengan *Auto Anamnesis* dengan Tanya jawab langsung pada pasien atau dengan *Allo Anamnesis* dengan Tanya jawab tidak langsung pada pasien melainkan pada pihak lain yang terkait (seperti orang tua).¹⁵
4. Pemeriksaan fisik merupakan proses yang dilakukan dokter dalam memeriksa pasien dari ujung kepala hingga kaki yang terfokus pada manifestasi yang dikeluhkan. Hasilnya adalah ditemukannya manifestasi terkait.¹⁵

Tabel 2.1 Manifestasi Klinis pada Derajat Keparahan COVID 19

Derajat Keparahan	Manifestasi Klinis
Asimtomatik (Tidak memiliki gejala)	Tidak ada keluhan
Derajat Ringan	Keluhan pasien terfokus pada gejala umum seperti batuk, demam, sesak nafas. Selain itu juga mengeluhkan gejala seperti : hidung tersumbat, nyeri tenggorokan, sakit kepala, nyeri otot, malaise. Pada pasien dengan imunocompromised dan usia lanjut, perlu waspada karena tanda dan gejala tidak spesifik.
Derajat Sedang	keluhan pasien sama seperti tanda dan gejala pneumonia seperti dyspnea, demam, napas cepat dan batuk.
Derajat Berat	Ditemukan tanda dan gejala seperti : - Memiliki infeksi system pernafasan yang masih dalam pengawasan. - Demam - Memiliki tanda dan gejala minimal satu dari : perburukan distress pernapasan, saturasi oksigen <90% pada udara normal (di dalam kamar) atau frekuensi napas >30 x/menit)
Kritis	Onset : perburukan dalam waktu satu minggu atau terjadi secara tiba – tiba (<i>sudden onset</i>) Pada ultrasonografi paru atau CT scan toraks ditemukan efusi pleura dengan penyebab tidak diketahui (idiopati), opasitas bilateral, kolaps nodul atau lobus, kolaps paru Terdapat edema yang disebabkan gagal napas namun pada pemeriksaan ekokardiografi tidak ditemukan gagal jantung Termasuk dalam kriteria ARDS

Dikutip dari : Pedoman dan Pencegahan Pengendalian COVID19¹⁵

5. Pemeriksaan Penunjang dilakukan sesuai dengan kebutuhan pasien yang ditandai dari manifestasi klinis. Pemeriksaan penunjang seperti :¹⁵
 - a. Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium akan ditemukan :¹⁶

 - Limfopenia ditemukan pada 83% pasien yang menjalani perawatan di rumah sakit dan berkaitan dengan *outcomes* yang lebih buruk hingga kematian.
 - Neutrofilia,

- Peningkatan SGOT dan SGPT
 - peningkatan laktat dehidrogenase,
 - C reactive protein tinggi,
 - kadar feritin yang tinggi dapat dikaitkan dengan *outcomes* yang lebih buruk
 - Peningkatan D-dimer
 - Procalcitonin meningkat pada pasien yang menjalani perawatan di ICU.
- b. Radiologi:
- Thorax dengan proyeksi anteroposterior (AP) atau posteroanterior (PA)
- Radiografi dada pasien dengan COVID-19 biasanya menunjukkan konsolidasi ruang udara bilateral, meskipun beberapa pasien memiliki radiografi dada biasa-biasa saja pada awal penyakit.
 - Gambar Computerized Tomography (CT) dada pasien COVID-19 biasanya menunjukkan bilateral, *opacity ground glass* ¹⁶

Berdasarkan studi yang dilakukan di Cina dan tempat lain, laboratorium hematologi klinis memainkan peran penting dengan menyediakan sejumlah penanda prognostik yang berguna bagi tim klinis. Ringkasan fitur hematologi utama yang penting pada pasien yang terinfeksi COVID-19 berikut ini : ¹⁷

Tabel 2.2 Biomarker Hematologi yang Penting dalam Infeksi COVID-19

Parameter	Signifikansi Klinis
Limfopenia	Defek host respon
Leukositosis	Superinfeksi bakteri
Neutrofilia	Superinfeksi bakteri, badai sitokin
Trombositopenia	Koagulasi konsumtif

Prognosis COVID 19

Bentuk COVID-19 yang parah didefinisikan sebagai membutuhkan terapi ventilasi oksigen, masuk ke unit perawatan intensif (ICU) atau kematian. ¹⁸

Faktor – faktor yang mempengaruhi prognosis pasien COVID 19 anatara lain :

1. Usia lebih tua memiliki perubahan fisiologis yang terkait dengan penuaan yaitu penurunan fungsi kekebalan tubuh dan penurunan kinerja paru – paru. Jenis Kelamin Laki – laki beresiko terserang COVID 19 lebih besar daripada perempuan, hal ini disebabkan karna faktor kromosom dan hormone.
2. Beberapa kondisi medis penyerta seperti hipertensi diabetes mellitus dan PPOK berpengaruh terhadap prognosis buruk pasien COVID 19. Riwayat penyakit hipertensi dapat memperparah prognosis pasien COVID 19 karena pengobatannya dengan Ace Inhibitor dan ARB. Ace inhibitor memfasilitasi pelekatan virus dengan sel host dan membantu replikasi virus sedangkan ARB mempengaruhi AT2 sehingga menyebabkan inflamasi dan aktivasi respon imun. Pasien COVID 19 yang memiliki riwayat penyakit diabetes mellitus akan memicu sekresi hormone katekolamin dan glukokortikoid sehingga diabetes tidak terkontrol yang berakibat pada terjadinya badai sitokin sehingga menyebabkan kerusakan multi organ. Riwayat penyakit PPOK juga mempengaruhi prognosis pasien pengobatan PPOK menggunakan ace dan ARB sebagai perlindungan paru. Tetapi obat tersebut akan memicu masuknya SAR CoV2 dan peradangan. Penggunaan obat-obatan tertentu seperti Penggunaan obat Ace Inhibitor dan ARB berpengaruh dalam perburukan pasien COVID 19. ¹¹

Sebagian besar kematian COVID19 mengalami limfopenia, leukositosis, neutrofilia, peningkatan RNL dan trombositopenia. Dengan jumlah limfosit $<0,8 \times 10^9 /L$, jumlah neutrofil $>3,5 \times 10^9 /L$, NLR $> 3,13$, dan nilai trombosit $<150 \times 10^9 /L$ sebagai tingkat batas untuk untuk memprediksi prognosis yang buruk. Signifikansi prognostik dari tes laboratorium tidak terbatas pemeriksaan CBC sederhana. Peningkatan nilai PT, aPTT dan D-dimer juga menunjukkan prognosis yang lebih buruk yang berhubungan dengan tingkat kejadian koagulopati dan mencerminkan perkembangan penyakit dengan gambaran klinis yang tidak menguntungkan. Selain itu peningkatan nilai prokalsitonin dan CRP yang berkaitan dengan protein inflamasi dapat digunakan untuk memprediksi prognosis penyakit.

Konsisten dengan parameter hematologi dan inflamasi, beberapa penelitian mengusulkan beberapa faktor biokimia sebagai prediksi keparahan COVID-19. Pada kasus COVID-19 yang parah menunjukkan nilai LDH, ALT, AST, Cr dan bilirubin total yang meningkat, sedangkan nilai albumin secara signifikan lebih rendah dalam kasus yang parah.^{19,20}

Rasio Neutrofil Limfosit

Rasio neutrofil terhadap limfosit (RNL), merupakan pemeriksaan laboratorium dengan menggunakan pembagian nilai neutrofil dan limfosit sehingga menghasilkan nilai rasio. RNL adalah penanda yang tepat untuk peradangan dan infeksi sistemik. RNL meningkat dengan cepat setelah stres fisiologis akut (<6 jam). Waktu respons yang cepat ini dapat membuat RNL menjadi refleksi stres akut yang lebih baik daripada hasil laboratorium lain. Peningkatan RNL adalah salah satu penanda risiko kematian dan prognosis buruk pada penyakit infeksi akut dan diidentifikasi sebagai prediktor signifikan dari pasien yang masuk ICU dan jangka waktu rawat yang lebih lama.^{7,21,22}

Penelitian yang menunjukkan nilai prediksi dari rasio neutrofil limfosit pada mortalitas dan keparahan pasien COVID-19 telah diidentifikasi. Penelitian yang dilakukan oleh Pimentel, Gustavo D dkk pada tahun 2020 melaporkan bahwa $RNL > 3,3$ secara independen terkait dengan COVID-19 yang lebih parah. Lebih lanjut, $RNL > 3,3$ dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih rendah.⁹ penelitian lainnya yang dilakukan oleh S Wang dkk pada tahun 2020 yang menyebutkan Liu et al. melaporkan bahwa RNL menunjukkan peningkatan risiko kematian untuk tertile ketiga ($RNL 4,85$). Dan selanjutnya S Wang dkk menemukan bahwa risiko keparahan dan mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan $RNL 2,14$ dibandingkan dengan $RNL 0,48$.⁸

Hubungan RNL dengan COVID 19

Setelah infeksi SARS-CoV-2, sebagian besar pasien menunjukkan peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. Neutrofilia memainkan peran sentral dalam respon imun bawaan, yang dapat mengakibatkan kegagalan banyak organ dan kematian pasien. Sebaliknya Limfopenia mengindikasikan kerusakan sistem kekebalan selama infeksi SARS-CoV-2. Limfopenia disebabkan oleh perlekatan virus atau secara tidak langsung oleh cedera kekebalan dari mediator inflamasi. Selain itu, eksudasi limfosit yang bersirkulasi ke jaringan paru-paru yang meradang juga dapat menyebabkan limfopenia. Neutrofilia dan limfositopenia didalam tubuh akan menghasilkan nilai rasio neutrofil limfosit meningkat. Peningkatan RNL, ditemukan pada pasien COVID 19 yang tidak bertahan hidup dibandingkan dengan yang selamat. RNL juga dapat menjadi penanda pengganti keparahan penyakit pada penyakit menular, seperti sepsis dan bakteremia. Peningkatan data klinis menunjukkan bahwa RNL merupakan indikator prediktif dan prognostik yang kuat untuk COVID parah.^{13,21,23}

D. Kesimpulan

Infeksi Sars Cov 2 akan menyebabkan peningkatan neutrofil sebagai respon inflamasi dan penurunan limfosit sebagai kerusakan kekebalan tubuh sehingga didapatkan nilai rasio neutrofil limfosit yang meningkat. RNL sebagai salah satu penanda biologis dapat digunakan untuk memprediksi prognosis pasien COVID 19.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, tim skripsi dan pembimbing yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://covid19.who.int/>
- [2] Infeksi Emerging Kementerian Kesehatan RI [Internet]. [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/situasi-infeksi-emerging/situasi-terkini-perkembangan-coronavirus-disease-covid-19-27-januari-2021>
- [3] Sebaran Kasus - Pikobar [Pusat Informasi dan Koordinasi COVID-19 Jawa Barat] [Internet]. [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://pikobar.jabarprov.go.id/distribution-case>
- [4] Coronavirus [Internet]. [cited 2021 Feb 1]. Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
- [5] Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Feb 6];24(1):647. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03374-8>
- [6] Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jul 1;84:106504.
- [7] PulmCrit: Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR): Free upgrade to your WBC [Internet]. [cited 2021 Feb 2]. Available from: <https://emcrit.org/pulmcrit/nlr/>
- [8] Wang S, Fu L, Huang K, Han J, Zhang R, Fu Z. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission is an independent risk factor for the severity and mortality in patients with coronavirus disease 2019. *J Infect*. 2020;(xxxx).
- [9] Pimentel GD, Dela Vega MCM, Laviano A. High neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2020;40:101–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.08.004>
- [10] Assessing Risk Factors for Severe COVID-19 Illness | CDC [Internet]. [cited 2021 Feb 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/assessing-risk-factors.html>
- [11] Hidayani WR. Faktor Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan COVID 19 : Literature Review. *J Untuk Masy Sehat*. 2020;4(2):120–34.
- [12] Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. viruses Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. Available from: www.mdpi.com/journal/viruses
- [13] Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. Vol. 5, Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer Nature; 2020.
- [14] COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics | Enhanced Reader [Internet]. [cited 2021 Feb 2]. Available from: <chrome-extension://dagcmkpagjlhakfdhnbomgmjdpkdklff/enhanced-reader.html?pdf=https%3A%2F%2Fbrxt.mendeley.com%2Fdocument%2Fcontent%2F9901ea53-6f4c-317f-99db-c0c8b063c3cd>
- [15] Riadi A. Pedoman dan Pencegahan Coronavirus (COVID- 19). *Math Didact J Pendidik Mat*. 2019;4:1–214.
- [16] Llanes A, Restrepo CM, Caballero Z, Rajeev S, Kennedy MA, Lleonart R. Molecular Sciences Betacoronavirus Genomes: How Genomic Information Has Been Used to Deal with Past Outbreaks and the COVID-19 Pandemic. Available from: www.mdpi.com/journal/ijms
- [17] Frater JL, Zini G, d’Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2020 Jun 15 [cited 2021 Feb 9];42(S1):11–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijlh.13229>

- [18] Mutinelli-Szymanski P, Hude I, Merle E, Lombardi Y, Seris P, Abtahi M, et al. Neutrophil:lymphocyte ratio predicts short-term outcome of COVID-19 in haemodialysis patients. Clin Kidney J. 2020;1–8.
- [19] Pourbagheri-sigaroodi A. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. Clin Chim Acta 510. 2020;(January).
- [20] Yan X, Han X, Peng D, Fan Y, Fang Z, Long D, et al. Clinical Characteristics and Prognosis of 218 Patients With COVID-19: A Retrospective Study Based on Clinical Classification. Front Med. 2020;7(August).
- [21] Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. J Med Virol. 2020;92(11):2573–81.
- [22] Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. J Infect. 2020 Jul 1;81(1):e6–12.
- [23] Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia.
- [24] Juliansyah, Moch Ikhsan, Garina, Lisa Adhia (2021). *Kemungkinan Mekanisme Peran Zink dalam Patogenesis Covid-19*. 1(2). 116-123.