

BIONATURE

p-ISSN 1411 - 4720

e-ISSN 2654 - 5160

Abstract. *The neutrophil lymphocyte ratio (NLR) is one of the variables related to the severity of COVID-19 disease. Therefore, we evaluated the value of NLR in COVID-19 patients and its relation to the symptoms and severity of COVID-19 at Tadjuddin Chalid Hospital, Makassar. We recruited patients visiting Tadjuddin Chalid Hospital Makassar who were willing to take part in the study in April to August 2021. Demographic, clinical and laboratory data were recorded through interviews and medical records. The severity of the disease is classified according to the guidelines from the association of Indonesian pulmonary doctors, Indonesian internal medicine doctors, Indonesian pediatricians, anesthesiologists and intensive care doctors, and the Indonesian cardiologist association. NLR data was obtained by calculating the ratio between neutrophil levels and lymphocyte levels in the blood. A total of 130 patients took part in the study, between 19-72 years old. There were 77 subjects (59.2%) with mild symptoms, 28 (21.6%) with moderate symptoms, and 25 (19.2%) with severe symptoms. There were 89 subjects with $NLR < 3.5$ (68.5%) and 41 (10.8%) with $NLR > 3.5$. NLR values in patients with severe and moderate disease were significantly different from NLR in patients with mild disease ($p = 0.0002$ dan $p < 0.0001$, respectively). However, no significant difference was found in NLR between patients who neither have cough nor fever with those who had one or both of those symptoms. The presence of clinical or radiological symptoms of pneumonia accompanied by an $NLR > 3.5$ can be used as an indicator for a suspected moderate or severe COVID-19 diagnosis.*

Keywords: COVID-19, neutrophil lymphocyte ratio (NLR), pneumonia, disease severity, diagnostic tool

Yenni Yusuf

Sitti Nurisyah

Khaeriah Amru

Atifatul Qalbi Kadir

Azizah Nurul Mutia

Muhammad Naufal Zuhair

Kartika Paramita

Universitas Hasanuddin

Indonesia

Ammar Abdurrahman Hasyim

Kanazawa University

Jepang

Evaluasi Rasio Netrofil Limfosit (RNL) untuk diagnosis COVID-19 pada Pasien di RS Tadjuddin Chalid, Makassar, Indonesia

Yenni Yusuf

Sitti Nurisyah

Ammar Abdurrahman Hasyim

Khaeriah Amru

Atifatul Qalbi Kadir

Azizah Nurul Mutia

Muhammad Naufal Zuhair

Kartika Paramita

Abstract. *Rasio netrofil limfosit (RNL) merupakan salah satu indikator yang berkaitan dengan keparahan penyakit COVID-19. Karena itu, kami ingin mengevaluasi nilai RNL pada pasien COVID-19 dan kaitannya dengan gejala dan keparahan COVID-19 di RS Tadjuddin Chalid, Makassar. Dilakukan perekaman data demografis, klinis dan laboratoris terhadap pasien yang berkunjung ke RS Tadjuddin Chalid Makassar yang bersedia mengikuti studi selama periode April-Agustus 2021 melalui wawancara dan rekam medik. Tingkat keparahan penyakit diklasifikasikan berdasarkan panduan dari gabungan perhimpunan dokter paru Indonesia, dokter penyakit dalam Indonesia, dokter anak Indonesia, dokter anestesi dan intensive care, dan perhimpunan dokter jantung Indonesia ke dalam kategori ringan, sedang, dan berat. Data RNL diperoleh dengan menghitung rasio antara kadar netrofil dan kadar limfosit dari pemeriksaan darah rutin. Terdapat 130 pasien yang bersedia mengikuti studi dengan usia antara 19-72 tahun. Terdapat 77 orang (59.2%) dengan gejala ringan, 28 orang (21.5%) dengan gejala sedang, dan 25 orang (19.2 %) dengan gejala berat. Terdapat 89 orang (68.5%) dengan $RNL < 3.5$ dan 41 orang (10.8%) > 3.5 . Nilai RNL pada pasien dengan tingkatan penyakit berat dan sedang berbeda secara signifikan dengan RNL pada pasien dengan tingkat keparahan penyakit yang ringan ($p = 0.0002$ dan $p < 0.0001$). Namun tidak ditemukan perbedaan secara signifikan pada RNL antara pasien-pasien yang tidak memiliki gejala batuk dan demam dengan pasien-pasien yang mengalami salah satu atau kedua dari gejala tersebut. Adanya gejala pneumonia baik secara klinis ataupun radiologis disertai $RNL > 3.5$ dapat dijadikan indikator dalam suspek diagnosis COVID-19 derajat sedang atau berat.*

Kata Kunci: COVID-19, rasio netrofil limfosit (RNL), gejala, pneumonia, keparahan penyakit, dasar diagnosis

Pendahuluan

COVID-19 merupakan penyakit yang diakibatkan oleh virus SARS-CoV-2 yang terutama menyerang saluran nafas dan pertama kali dilaporkan di Wuhan, China yang kemudian menyebar hampir ke seluruh dunia (N. Zhu et al., 2020). WHO melaporkan jumlah total kasus sebanyak lebih dari 186,5 juta jiwa di seluruh dunia per 5 Juli 2021 dengan jumlah kematian sekitar 4 juta (WHO, 2021b). Di Indonesia sendiri jumlah kasus COVID-19 per 5 Juli adalah 2,527,203 kasus dengan 66,464 kematian (WHO, 2021). Gejala COVID-19 dapat berupa demam, batuk,

fatigue, kehilangan sensori penghidu, nyeri tenggorokan dan sesak nafas (Lovato, de Filippis, & Marioni, 2020). Batuk dan demam merupakan dua gejala utama yang dialami penderita (Aly et al., 2021).

Menurut *National Institute Health* (NIH), tingkat keparahan seseorang yang terkonfirmasi COVID-19 dikelompokkan dalam beberapa kategori yaitu pre-simtomatik atau infeksi tanpa gejala, ringan, sedang, berat, dan kritis (NIH, 2021). Tanpa gejala didefinisikan sebagai terkonfirmasi COVID-19 melalui pemeriksaan tes virologi atau tes antigen tetapi tidak memiliki gejala yang konsisten, gejala ringan bila memiliki salah satu dari berbagai manifestasi klinis COVID-19 seperti demam, batuk, sakit tenggorokan, malaise, sakit kepala, nyeri otot, mual, muntah, diare, hiposmia; gejala sedang bila terdapat bukti penyakit pernapasan bagian bawah secara klinis atau pencitraan dan yang memiliki saturasi oksigen (SpO_2) 94% pada suhu kamar di permukaan laut; gejala berat bila $SpO_2 < 94\%$, rasio tekanan parsial arteri oksigen ke fraksi oksigen inspirasi (PaO_2/VIO_2) < 300 mmHg, frekuensi pernapasan > 30 napas/menit, atau infiltrat paru $> 50\%$; dan gejala kritis bila individu mengalami gagal napas, syok septik, dan/atau disfungsi organ multipel.

Beberapa penanda laboratorium untuk COVID-19 telah dikenal untuk memprediksi adanya kemungkinan mengarah pada penyakit berat, termasuk rasio netrofil limfosit (RNL) (Izda, Jeffries, & Sawalha, 2021). RNL telah lama dikenal sebagai penanda inflamasi sistemik dan peradangan yang cukup sederhana dan dapat dipercaya (Cullinane et al., 2020; Fouladseresht et al., 2021; Qin et al., 2020; Sengul et al., 2017). Penanda ini banyak diteliti sebagai salah satu prediktor infeksi bakterial (termasuk pneumonia) (Qin et al., 2020). RNL juga dilaporkan sebagai indikator yang baik untuk prognosis penyakit arteri koroner, artritis rheumatoid, dan berbagai macam jenis kanker (Durmuş, Belen, & Can, 2018; Sengul et al., 2017). Qin et al (2020) menemukan peningkatan RNL pada kelompok COVID-19 berat dibandingkan dengan kelompok COVID-19 sedang (Qin et al., 2020). Laporan preliminari menunjukkan RNL dapat menjadi indikator dari luaran tidak diharapkan seperti perawatan di ruang perawatan intensif dan kematian (Skevaki, Fragkou, Cheng, Xie, & Renz, 2020). Karena itu, dalam studi ini kami menginvestigasi keterkaitan antara nilai RNL dengan tingkat keparahan COVID-19 serta gejala yang dominan dialami pada penderita untuk menentukan apakah nilai RNL dapat digunakan dalam penegakan diagnosis penyakit COVID-19.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode *cross-sectional* (potong-lintang) yang dilakukan dengan mengambil data primer melalui wawancara dan data sekunder dari rekam medis pada pasien penyintas COVID-19 di RSUP dr. Tadjuddin Chalid Makassar dari April 2021 sampai Agustus 2021. Persetujuan setelah penjelasan (*informed consent*) dilakukan pada subjek penelitian. Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin dengan nomor: 4/UN4.6.4.5.31/PP36/2021.

Populasi penelitian ini adalah penyintas COVID-19 pada semua kelompok usia yang didefinisikan sebagai orang yang memiliki hasil negatif pemeriksaan *real time polymerase chain reaction* (RT-PCR) dari apusan nasofaring dan orofaring setelah sebelumnya dinyatakan positif dan didiagnosis menderita COVID-19. Sampel penelitian merupakan populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi yaitu penyintas COVID-19 yang memiliki data hasil pemeriksaan darah lengkap pada rekam medis.

Dilakukan perekaman terhadap karakteristik pasien dan gejala-gejala yang dirasakan saat menderita COVID-19. Penderita digolongkan ke dalam 3 kelompok, yaitu COVID-19 derajat ringan, sedang, dan berat berdasarkan panduan dari gabungan perhimpunan dokter paru Indonesia, dokter penyakit dalam Indonesia, dokter anak Indonesia, dokter anestesi dan intensive care, dan perhimpunan dokter jantung Indonesia. Derajat ringan didefinisikan jika subjek tidak memiliki gejala pneumonia, derajat sedang bila memiliki pneumonia ringan dengan frekuensi napas 12-30x/menit dan $SO_2 < 95\%$, sedangkan derajat berat jika subjek memiliki

gejala distress pernapasan (kesulitan bernapas) dengan laju pernapasan ≥ 30 kali per menit, saturasi oksigen darah ≤ 93 , rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, dan/atau infiltrat pulmonal $> 50\%$ dalam 24-48 jam. Perbedaan antara dua kelompok dianalisis menggunakan uji statistik *t-test*, menggunakan GraphPad Prism versi 9.0 untuk sistem operasi Mac.

Hasil dan Pembahasan

Karakteristik Subjek Penelitian

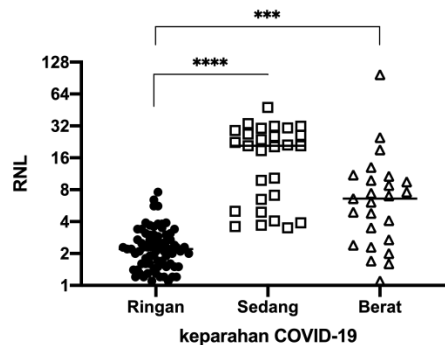
Sejak April 2021 hingga Oktober 2021 jumlah penyintas COVID-19 yang bersedia mengikuti penelitian adalah 130 orang, dengan jumlah laki-laki sebanyak 56 orang (43.07%), dan perempuan sebanyak 74 orang (56.92%). Usia penderita berkisar antara 19 tahun hingga 72 tahun (median = 39 tahun). Pasien menderita berbagai gejala COVID-19, termasuk demam, batuk, nyeri tenggorokan, sakit kepala, nyeri otot, nyeri dada, lemas, sesak, penurunan pengecap, dan penurunan penciuman. Terdapat 77 orang (59.2%) dengan gejala ringan, 28 orang (21.5%) dengan gejala sedang, dan 25 orang (19.2 %) dengan gejala berat. Karena cut-off RNL pada beberapa studi adalah 3.5, maka kami membandingkan proporsi penderita dengan $\text{RNL} < 3.5$ dan > 3.5 . Dari 130 orang, terdapat 89 orang (68.5%) dengan $\text{RNL} < 3.5$ dan 41 orang (37.5%) > 3.5 . Karakteristik dari kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian berdasarkan Nilai RNL

	RNL < 3.5 (N=89)	RNL > 3.5 (n=41)
Jenis Kelamin		
Perempuan; n (%)	53 (59.55)	21 (51,21)
Laki-laki; n (%)	36 (40.44)	20 (48.78)
Usia; median (range)	39 (22-71)	44 (19-72)
Gejala		
Batuk; n (%)	23 (25.84)	24 (58.53)
Demam; n (%)	5 (5.61)	0 (0)
Batuk & Demam; n (%)	10 (11.23)	4 (9.75)
Tidak ada keduanya; n (%)	51(57.30)	13 (31.70)
Keparahan penyakit		
Ringan; n (%)	66 (74.15)	11 (26.82)
Sedang; n (%)	16 (17.97)	12 (29.26)
Berat; n (%)	7 (7.86)	18 (43.90)

RNL berhubungan dengan keparahan penyakit COVID-19

Terdapat total 25 pasien yang mengalami gejala kategori berat (19 %) dari keseluruhan responden. Dari tabel 1 tampak bahwa 43% dari pasien yang memiliki $\text{RNL} > 3.5$ mengalami gejala yang berat sedangkan pada $\text{RNL} < 3.5$ hanya 7% yang mengalami penyakit berat. Analisis statistik berdasarkan tingkat keparahan penyakit menunjukkan bahwa nilai RNL secara signifikan berbeda antara pasien yang mengalami gejala berat dan ringan (10.79 ± 18.9 VS 2.41 ± 1.21 , $p=0.0002$), demikian pula antara pasien yang masuk ke dalam kategori penyakit sedang dan ringan (18.70 ± 12.09 VS 2.41 ± 1.21 , $p<0.0001$) (Gambar 1). RNL tidak berbeda antara penyakit sedang dan berat ($p=0.0725$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa terdapat peningkatan nilai RNL pada penderita yang telah mengalami pneumonia.

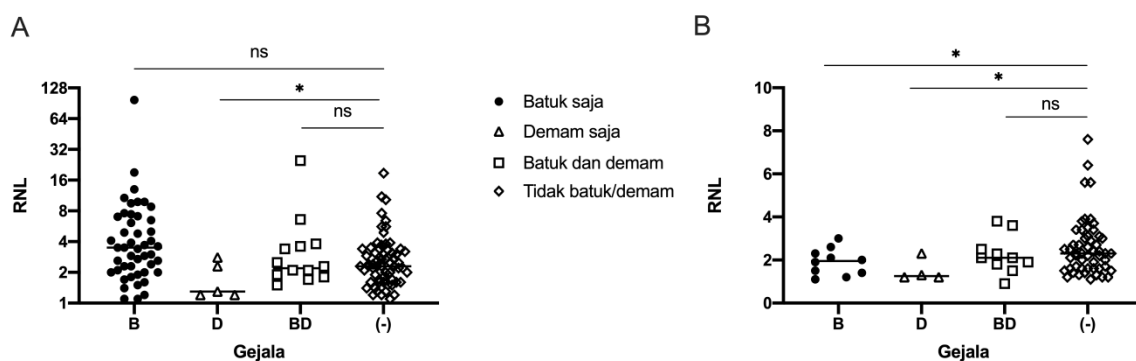


Gambar 1. Gambaran RNL pada COVID-19 berdasarkan Derajat Keparahan Penyakit. Setiap titik menunjukkan nilai RNL tiap individu, garis tengah menunjukkan median nilai RNL pada tiap kategori. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$

RNL tidak berhubungan dengan gejala demam dan batuk

Dari data sebelumnya telah ditunjukkan bahwa RNL secara signifikan lebih tinggi pada penderita yang telah memiliki gejala gangguan nafas yang mengarah ke pneumonia. Untuk menilai apakah RNL dapat digunakan dalam menunjang diagnosis COVID-19 pada penderita yang mengalami gejala dominan yaitu batuk dan demam, maka kami melakukan analisis perbandingan RNL pada subjek dengan gejala batuk dan demam, batuk saja, demam saja, dan tanpa kedua gejala.

Pada Tabel 1 tampak bahwa proporsi penderita yang mengalami batuk lebih banyak pada RNL > 3.5 , sedangkan proporsi penderita tanpa demam dan batuk lebih banyak pada kelompok dengan RNL < 3.5 . Namun, hasil analisis menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara RNL subjek yang tidak memiliki kedua gejala tersebut dengan subjek yang hanya mengalami batuk saja ataupun mengalami kedua gejala ($p = 0.0997$ dan $p = 0.5140$; Gambar 2A). Bahkan pada penderita yang mengalami gejala demam tanpa batuk, RNL lebih rendah dibandingkan RNL pada grup tanpa gejala batuk dan demam. Selanjutnya kami melakukan perbandingan RNL pada subjek yang hanya bergejala ringan. Dari hasil analisis statistik kami menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan RNL secara signifikan antara penderita yang tidak mengalami kedua gejala demam dan batuk, dengan yang mengalami keduanya (Gambar 2B). Subjek yang mengalami salah satu gejala tersebut memiliki RNL lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak memiliki kedua gejala tersebut.



Gambar 2. Gambaran RNL pada COVID-19 berdasarkan Gejala yang Dialami oleh Pasien
A. Perbandingan pada seluruh responden. B. Perbandingan pada responden bergejala ringan.

Setiap titik menunjukkan nilai RNL tiap individu, garis tengah menunjukkan median nilai RNL pada tiap kategori. ns = non-significant; $*p < 0.05$.

Pada penelitian ini kami menemukan bahwa nilai RNL pada pasien-pasien di RS Tadjuddin Chalid berkaitan dengan keparahan penyakit COVID-19. Hal ini sejalan dengan hasil-hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan di luar negeri (Aly et al., 2021; Huang et al., 2020; Qin et al., 2020; Shang et al., 2020; Skevaki et al., 2020) maupun di dalam negeri (M. Fuad, 2021), di mana RNL memiliki sensitivitas sebesar 71-91% dalam memprediksi outcome dari penyakit COVID-19. Peningkatan jumlah netrofil mengindikasikan intensitas respons inflamasi, sedangkan penurunan jumlah limfosit diduga menunjukkan kerusakan sistem imun (Z. Zhu et al., 2020). Limfopenia yang berhubungan dengan netrofilia pada pasien COVID-19 dapat terjadi karena beberapa mekanisme yaitu: 1) rekrutmen limfosit dan monosit dari darah ke tempat infeksi; 2) *activation-induced cell death* (AICD) dari limfosit karena peningkatan ekspresi Fas dibawah pengaruh IL-6; 3) atrofi organ limfoid dan gangguan *turnover* limfosit yang mungkin berhubungan dengan aktivasi berlebihan dan kelelahan dari limfosit; 4) inhibisi proliferasi limfosit karena asidosis; dan 5) supresi resirkulasi sel T di dalam darah dengan meningkatkan perlekatan sel T ke endothelium organ-organ limfoid di bawah pengaruh IFN- γ dan TNF- α (Fouladseresht et al., 2021).

Cut-off 3.5 merupakan ambang nilai RNL yang digunakan dalam prediksi keparahan di beberapa study (Aly et al., 2021; Huang et al., 2020), sehingga kami menggunakan cut-off tersebut dalam analisis data pada studi ini. Dari hasil studi ini tampak bahwa hampir setengah dari pasien yang memiliki RNL > 3.5 memang bergejala berat, dan sebaliknya hanya 7 % dari pasien dengan RNL < 3.5 memiliki gejala yang berat. Nilai RNL secara signifikan berbeda antara penyakit kategori sedang-berat dengan kategori ringan. Karena beberapa pasien yang memiliki RNL < 3.5 juga mengalami penyakit COVID-19 yang berat, diperlukan analisis lebih lanjut apakah ada ko-morbid tertentu pada pasien-pasien tersebut.

Di Makassar sendiri telah dilakukan analisis nilai RNL pada bulan September 2020 terhadap hampir 400 pasien oleh Selanno dkk, di mana ditemukan bahwa RNL berkaitan dengan keparahan penyakit COVID-19 (Yunianingsih Selanno, 2021). Namun pada penelitian tersebut, data hanya diperoleh dari rekam medis sehingga peneliti tidak dapat melakukan penggalan riwayat penyakit termasuk gejala dominan yang dirasakan. Dengan adanya wawancara pasien mengenai gejala batuk dan demam yang mereka alami, kami menemukan bahwa nilai RNL tidak berbeda pada penderita-penderita yang hanya mengalami gejala batuk dan demam, tanpa adanya gejala pneumonia baik secara klinis maupun radiologis. RNL > 3.5 hanya terdapat pada 37.5 % responden menunjukkan bahwa RNL tidak dapat dijadikan dasar dalam dugaan diagnosis COVID-19, khususnya yang bergejala ringan. Untuk mengetahui apakah RNL dapat bernilai diagnostik untuk COVID-19 derajat ringan perlu dilakukan studi perbandingan RNL dengan pasien-pasien yang mengalami infeksi saluran nafas lainnya yang bergejala hampir sama, seperti faringitis, ataupun infeksi akut lain yang disertai demam seperti demam dengue.

Salah satu keterbatasan dalam studi ini adalah tidak dilakukan analisis pada penderita-penderita COVID-19 yang meninggal sehingga walaupun didapatkan bahwa RNL lebih tinggi pada pasien dengan derajat keparahan penyakit yang lebih berat, tidak dapat disimpulkan apakah RNL dapat digunakan sebagai prediktor prognosis yang buruk pada penderita COVID-19 di RS Tadjuddin Chalid. Namun penelitian terhadap 114 pasien di Banda Aceh pada Maret-September 2020 melaporkan bahwa terdapat peningkatan resiko kematian pada pasien dengan RNL awal 7.00-15.17 yang kemudian meningkat menjadi 14.33-23.25 (M. Fuad, 2021).

Kesimpulan yang kami ambil adalah nilai RNL secara konsisten menunjukkan hubungan bermakna dengan keparahan penyakit COVID-19 sehingga perlu dilakukan pemantauan RNL pada penderita yang telah terdiagnosis baik melalui swab PCR maupun swab antigen. RNL > 3.5 pada penderita dengan pneumonia baik klinis maupun radiologis dapat mengarahkan dugaan diagnosis COVID-19.

Referensi

- Aly, M. M., Meshref, T. S., Abdelhameid, M. A., Ahmed, S. A., Shaltout, A. S., Abdel-Moniem, A. E., & Hamad, D. A. (2021). Can Hematological Ratios Predict Outcome of COVID-19 Patients? A Multicentric Study. *Journal of blood medicine*. 12, 505-515.
- Cullinane, C., Creavin, B., O'Leary, D. P., O'Sullivan, M. J., Kelly, L., Redmond, H. P., & Corrigan, M. A. (2020). Can the Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predict Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Breast Cancer Treatment? A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Breast Cancer*. 20(6), e675-e681.
- Durmuş, G., Belen, E., & Can, M. M. (2018). Increased neutrophil to lymphocyte ratio predicts myocardial injury in patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart & Lung: The Journal of Cardiopulmonary and Acute Care*. 47(3), 243-247.
- Fouladseresht, H., Doroudchi, M., Rokhtabnak, N., Abdolrahimzadehfard, H., Roudgari, A., Sabetian, G., & Paydar, S. (2021). Predictive monitoring and therapeutic immune biomarkers in the management of clinical complications of COVID-19. *Cytokine & growth factor reviews*. 58, 32-48.
- Huang, S., Liu, M., Li, X., Shang, Z., Zhang, T., & Lu, H. (2020). Significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio for predicting clinical outcomes in COVID-19. *medRxiv*.
- Izda, V., Jeffries, M. A., & Sawalha, A. H. (2021). COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clinical Immunology*. 222, 108634.
- Lovato, A., de Filippis, C., & Marioni, G. (2020). Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *American journal of otolaryngology*. 41(3), 102474-102474.
- M. Fuad, A. O., Delita Prihatni, Marthoenis Marthoenis. (2021). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Covid-19 Symptom-based Severity at Admission. *Althea Medical Journal*. 8(1).
- NIH. (2021, October 27, 2021). COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [12/11/2021]. Retrieved from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., . . . Tian, D.-S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 71(15), 762-768.
- Sengul, E. A., Artunay, O., Kockar, A., Afacan, C., Rasier, R., Gun, P., Yuzbasioglu, E. (2017). Correlation of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio with visual acuity and macular thickness in age-related macular degeneration. *International journal of ophthalmology*. 10(5), 754-759.
- Shang, W., Dong, J., Ren, Y., Tian, M., Li, W., Hu, J., & Li, Y. (2020). The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 92(10), 2188-2192.

- Skevaki, C., Fragkou, P. C., Cheng, C., Xie, M., & Renz, H. (2020). Laboratory characteristics of patients infected with the novel SARS-CoV-2 virus. *The Journal of infection*. 81(2), 205-212.
- WHO. (2021a, July 5, 2021). Indonesia. Retrieved from <https://covid19.who.int/region/searo/country/id>
- WHO. (2021b, 5 July 2021). Weekly operational update on COVID-19 - 5 July 2021. Retrieved from <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---5-july-2021>
- Yunianingsih Selanno, Y. W., Tenri Esa, Mansyur Arif. (2021). Analysis of Neutrophil Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count as Predictors of Severity of COVID-19 Patients. *Clinical pathology and Medical Laboratory*. 27(2), 184-189.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 382(8), 727-733.
- Zhu, Z., Cai, T., Fan, L., Lou, K., Hua, X., Huang, Z., & Gao, G. (2020). Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 95, 332-339.

Yenni Yusuf*	Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin E-mail: yenniyusuf@med.unhas.ac.id
Sitti Nurisyah	Departemen Pulmonologi, RS. Tadjuddin Chalid, Makassar E-mail: ichanurisyah@gmail.com
Ammar Abdurrahman Hasyim	Laboratory of Vaccinology & Applied Immunology, Kanazawa University E-mail: ammarhasyim26@gmail.com
Khaeriah Amru	Departemen Pulmonologi, RS. Tadjuddin Chalid, Makassar, Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin E-mail: khaeriahamru@gmail.com
Atifatul Qalbi Kadir	Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin E-mail: atifatulqalbi.k@gmail.com
Azizah Nurul Mutia	Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin E-mail: azizahnurul2113@gmail.com
Muhammad Naufal Zuhair	Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin E-mail: muhnaufal712@gmail.com
Kartika Paramita	Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin E-mail: kartikaparamita.dr@med.unhas.ac.id