



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)

The Relationship Between Neutrophil Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count with Covid-19 Patient Mortality
(Analytical Observational Study on *COVID-19* Patients Inpatient at Sultan Agung Islamic Hospital Semarang Period May–August 2021)

Danis Pertiwi^{1*}, Andina Putri A.¹, Rahayu²

¹Bagian Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Indonesia

²Bagian Ilmu Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Indonesia

Penulis Korespondensi: Danis Pertiwi. Email: danispertiwi@unissula.ac.id

Article Info

Article History:

Received : 19 April 2022

Accepted : 30 Juni 2022

Abstrak

Latar Belakang: SARS-CoV-2 merupakan virus penyebab COVID-19. Peran penanda inflamasi cukup besar dalam menilai perjalanan penyakit COVID-19, salah satunya *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) dan *Acute Lymphosit Account* (ALC) yang menggabungkan neutrofil sebagai komponen inflamasi aktif serta limfosit sebagai regulator dan komponen protektif dalam satu kesatuan parameter. Penelitian mengenai hubungan antara NLR dan ALC dengan mortalitas pasien rawat inap COVID-19 masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara NLR dan ALC dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan desain kohort retrospektif dengan subjek sebanyak 153 orang pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang pada bulan Mei - Agustus 2021. Data diperoleh melalui pencatatan dari rekam medis. Data berskala kategorik dan diuji dengan metode korelasi *spearman* menggunakan aplikasi SPSS versi 22.

Hasil: Didapatkan rerata nilai NLR pasien COVID19 yang sembuh adalah 3,17 dan yang meninggal adalah 14,4. Rerata nilai ALC pasien COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang yang sembuh adalah 2200 / μ L dan yang meninggal 1158 / μ L. Hasil analisis menunjukkan nilai $p = 0,001$ dengan nilai $r = 0,59$ untuk hubungan antara nilai NLR dengan mortalitas pasien COVID dan $r = 0,261$ untuk hubungan antara nilai ALC dengan mortalitas pasien COVID-19.

Kesimpulan: Penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara nilai NLR dan ALC dengan mortalitas pasien rawat inap COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang.

Kata Kunci:

COVID-19; NLR; ALC.

Keywords:

COVID-19; NLR; ALC

Abstract

Background: SARS-CoV-2 is the virus that causes COVID-19. The role of inflammatory markers is quite large in assessing the course of COVID-19 disease, one of which is the *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) and *Acute Lymphocyte Account* (ALC) which combines neutrophils as active inflammatory components and lymphocytes as regulators and protective components into a single parameter. Research on the relationship between

NLR and ALC with the mortality of COVID-19 inpatients is limited. Therefore, this study was performed to determine the relationship between NLR and ALC with the mortality of COVID-19 patients who were hospitalized at the Sultan Agung Islamic Hospital (SAIH) in Semarang.

Method: *An analytical observation study with a retrospective cohort design involving 153 COVID-19 patients hospitalized at the SAIH in May-August 2021. Data were obtained through recording medical records. Categorical scale data and tested using the Spearman correlation method using the SPSS version 22 application.*

Result: *The results showed that the average NLR value of recovered COVID-19 patients was 3.17 and those who died were 14.4. The average ALC value of COVID-19 patients at SAIH who recovered was 2200 / μ L and 1158 / μ L who died. The results of the analysis showed p value = 0.001 with r value = 0.59 for the relationship between NLR values with COVID-19 patient mortality and r = 0.261 for the relationship between ALC values and COVID-19 patient mortality.*

Conclusion: *This study shows that there is a significant relationship between NLR and ALC values with the mortality of COVID-19 inpatients at SAIH Semarang.*

PENDAHULUAN

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) merupakan virus penyebab penyakit *Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)*. Virus tersebut merupakan virus RNA yang transmisinya melalui droplet sehingga sangat mudah untuk menular.¹ Virus ini menyebar sangat agresif di berbagai negara sehingga ditetapkan sebagai pandemi pada awal tahun 2020.²

Melansir data dari laman Worldometers⁵, hingga Minggu 3 April 2022 kasus covid Covid-19 didunia terkonfirmasi sebanyak 489,7 juta kasus. Dari jumlah tersebut, sebanyak 483,6 juta pasien telah sembuh, sementara 6,1 juta orang meninggal dunia. Di Indonesia, sebanyak 6 juta kasus dengan 155 ribu pasien meninggal dunia. Prevalensi pasien terkonfirmasi COVID-19 terbanyak di Jawa Tengah berada di Semarang, tercatat per tanggal 1 Januari 2022 sebanyak 102 ribu dengan 262 pasien meninggal dunia.²⁻⁴ Hal ini menunjukkan pentingnya seorang dokter melihat peran penanda inflamasi untuk mengetahui kemungkinan output yang akan terjadi agar bisa memberikan penanganan yang lebih tepat. SARS-CoV-2 menyerang imunitas tubuh ditandai dengan munculnya demam.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa akan terjadi gangguan respon imun pada pasien derajat sakit berat.⁵ Peran penanda inflamasi cukup besar dalam menilai perjalanan penyakit COVID-19, salah satunya rasio neutrofil limfosit/*Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR)* dan *Acute Lymphosit Count (ALC)* yang menggabungkan neutrofil sebagai komponen inflamasi aktif serta limfosit sebagai regulator dan komponen protektif dalam satu kesatuan parameter.^{6,7}

Saat terjadi inflamasi akan memunculkan respon fisiologis berupa penurunan jumlah limfosit serta peningkatan jumlah neutrofil yang disebabkan ketidakseimbangan respon inflamasi. Terjadinya neutrofilia dan limfositopenia dapat menjadi dasar pengukuran *NLR* dan *ALC*. Pentingnya identifikasi dini untuk memprediksi kondisi pasien yang berisiko mengarah ke perburukan dapat melalui pemeriksaan laboratorium yang sederhana seperti pemeriksaan *NLR* dan *ALC*. Pemeriksaan *NLR* dapat digunakan sebagai indikator kemungkinan keparahan penyakit.⁸

Adanya penurunan nilai *ALC* menggambarkan kondisi patologis pada pasieb COVID-19.⁹ Sejauh ini penelitian mengenai hubungan *NLR* dan *ALC* dengan mortalitas pasien COVID-19 masih

terbatas, sehingga perlu dibuktikan secara ilmiah.

Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) dipilih sebagai tempat penelitian karena merupakan salah satu rumah sakit rujukan di Kota Semarang dan sekitarnya, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian di rumah sakit tersebut.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian kohort retrospektif. Data penelitian ini diperoleh dari rekam medis. Populasi ialah pasien yang terkonfirmasi positif *COVID-19* dengan pemeriksaan PCR dan dirawat inap di RSISA, serta dilakukan pemeriksaan *ALC* dan *NLR* ketika awal masuk rumah sakit pada bulan Mei-Agustus 2021. Kriteria inklusinya yaitu pasien *COVID-19* yang berusia lebih dari 18 tahun dan memiliki rekam medis lengkap. Sedangkan kriteria eksklusi meliputi pasien rujukan yang sudah mendapatkan terapi, pasien yang memiliki kelainan hematologi/riwayat keganasan, pasien dengan *immunodeficiency* dan autoimun, serta pasien yang menjalani radioterapi dan kemoterapi. Responden penelitian dipilih menggunakan teknik *non probability sampling* dengan *consecutive sampling* menggunakan rumus analitik

korelatif. Berdasarkan perhitungan besar sampel didapatkan besar sampel minimal adalah 70. Pada penelitian ini total diperoleh 344 sampel, namun hanya 153 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Dilakukan uji statistik korelasi *Spearman* menggunakan aplikasi SPSS versi 22 terhadap data yang diperoleh. Penelitian ini telah disetujui Komisi Bioetik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang dengan Nomor 5591/B/RSI-SA/XI/2021.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Hasil penelitian mengenai hubungan nilai *NLR* dan *ALC* dengan mortalitas pasien rawat inap *COVID-19* dengan metode observasional analitik ini dilakukan di bagian Rekam Medik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang tercatat bulan Oktober 2020 sampai dengan Maret 2021 dan diperoleh hasil sebagai berikut:

Karakteristik Subjek Penelitian

Pada tabel 1 terlihat bahwa rerata usia pasien sembuh adalah usia 45,7 tahun dan rerata usia pasien meninggal adalah 49,1 tahun.

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian

| Variabel | Sembuh (n = 122) | Meninggal (n = 31) | Nilai <i>p</i> | <i>r</i> |
|-------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|----------|
| Usia (tahun) | 45.7 ± 9.8 | 49.1 ± 7.8 | 0,137 ^s | |
| Jenis Kelamin | | | | |
| Laki-laki | 70 | 21 | 0,294 ^c | |
| Perempuan | 52 | 10 | | |
| Durasi perawatan (hari) | 12.0 ± 3.2 | 5.3 ± 3.9 | 0,001 ^s | (-) 0,56 |
| Jumlah Komorbid | 0 | 1 | 0,002 ^p | 0,25 |
| Hipertensi | 46 | 17 | 0,083 ^c | |
| DM | 40 | 15 | 0,106 ^c | |

Keterangan: ^s = *Spearman*; ^c = *Koefisien Kontingensi*

Jumlah pasien laki-laki yang sembuh sebanyak 70 pasien dan 21 pasien laki-laki yang meninggal. Terdapat 52 pasien perempuan yang sembuh dan 10 pasien perempuan yang meninggal. Rerata durasi perawatan pasien sembuh adalah 12 hari, sedangkan durasi perawatan pasien meninggal adalah 5 hari. Tabel tersebut juga menunjukkan rerata jumlah komorbid pasien sembuh adalah tanpa komorbid dan rerata jumlah komorbid pada kelompok pasien meninggal adalah 1 komorbid.

Hasil analisis SPSS menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna terkait karakteristik usia dan jenis kelamin dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Sedangkan terdapat hubungan bermakna terkait durasi perawatan dan jumlah komorbid dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Tabel 2. Gambaran Nilai *NLR* dan *ALC*

| Variabel | Sembuh (n = 122) | Meninggal (n = 31) | Nilai <i>p</i> | <i>r</i> |
|------------------------------|---------------------|-----------------------|----------------|-----------|
| Nilai <i>NLR</i> | 3,2 ± 2.7 | 14,4 ± 12.7 | 0,001 | 0,59 |
| Nilai <i>ALC</i> (/ μ L) | 2200 ± 1709 | 1158 ± 662 | 0,001 | (-) 0,411 |

Keterangan: $p < 0,05$ = bermakna

Gambaran Nilai *NLR* dan *ALC*

Tabel 2 tersebut tersaji rerata nilai *NLR* pada kelompok pasien sembuh sebesar 3,17 dan rerata nilai *NLR* pada kelompok pasien meninggal sebesar 14,4. Tabel tersebut juga menunjukkan rerata nilai *ALC* pada kelompok pasien sembuh sebesar 2200 / μ L dan rerata nilai *ALC* pada kelompok pasien meninggal sebesar 1158 / μ L.

Hubungan *NLR* dan *ALC* dengan Mortalitas Pasien COVID-19

Hasil analisis *Spearman* menunjukkan nilai $p = 0,001$ dengan $r = 0,59$ untuk nilai *NLR* dan $p = 0,001$ dengan $r = (-) 0,411$ yang berarti bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara nilai *NLR* dan *ALC* dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Nilai *r* menunjukkan adanya keeratan hubungan sedang antara nilai *NLR* dan *ALC* dengan mortalitas pasien COVID-19.

Pembahasan

Usia lanjut termasuk faktor risiko keparahan COVID-19 dan mortalitas pada kasus *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*.¹⁰ Usia lanjut juga disebut menjadi prediktor signifikan mortalitas.¹¹ Hal ini berkaitan dengan peradangan yang cepat dan penurunan kekebalan tubuh pada lanjut usia.¹² Namun hal tersebut berbeda dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna terkait karakteristik usia dan jenis kelamin dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSISA.

Penemuan lainnya yaitu terdapat hubungan bermakna terkait durasi perawatan dan jumlah komorbid dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSISA. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Karya (2021) yang menyatakan bahwa pasien derajat kritis menjalani lama perawatan yang lebih singkat dibanding dengan pasien derajat sedang. Hal ini diakibatkan karena pasien

dengan derajat kritis sudah tidak tertolong ataupun meninggal saat perawatan di rumah sakit.¹³

SARS-CoV-2 mengikat reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE 2)* dan memasuki sel epitel alveolar, kemudian tubuh merespons melalui imunitas bawaan diekspresikan dengan meningkatkan neutrofil dan makrofag yang berperan dalam fagositosis dan proses pembunuhan patogen bersama-sama dengan sel yang terinfeksi. Penghancuran virus dan sel yang terinfeksi menyebabkan kerusakan jaringan yang memicu pelepasan sitokin proinflamasi dan memperluas inflamasi yang mengakibatkan peningkatan *NLR*. Selain itu, limfosit T juga berperan dalam respon imun tubuh terhadap infeksi *SARS-CoV-2*.

Tingkat keparahan *COVID-19* dipengaruhi oleh respon inflamasi bawaan tubuh dimana kasus yang lebih parah dikaitkan dengan badai sitokin yang dapat memicu kematian. Pada pasien *COVID-19* dengan derajat berat dan tidak bertahan hidup, jumlah limfosit menurun secara progresif,^{14,15} sedangkan jumlah neutrofil meningkat secara bertahap. Mekanisme biologis yang mendasari hubungan ini adalah *NLR* yang tinggi menunjukkan ketidakseimbangan dalam respon inflamasi, yang dihasilkan dari peningkatan neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. Faktor inflamasi yang berhubungan dengan infeksi virus, seperti *IL-6* dan *GCSF* dapat merangsang produksi neutrofil. Sebaliknya, inflamasi sistemik yang dipicu *SARS-CoV-2* akan mempercepat apoptosis limfosit dan secara signifikan menekan imunitas seluler, menyebabkan penurunan sel *CD4+* dan sel *CD8+* sehingga nilai *ALC* menurun dan berpengaruh terhadap mortalitas pasien *COVID-19*.^{16,17}

Penelitian Liu et.al, (2020) menyatakan bahwa nilai *NLR* merupakan prediktor awal keparahan *COVID-19*.¹⁸ Pasien dengan usia > 50 tahun dengan nilai *NLR* > 3,13 akan berkembang menjadi *COVID-19* derajat berat. Penelitian lain yang dilakukan oleh Song et al., (2020) juga menunjukkan

bahwa nilai *NLR* dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas atau keparahan *COVID-19*.¹⁹ *NLR* adalah perbandingan jumlah neutrofil absolut dengan limfosit absolut. Jumlah neutrofil absolut dan limfosit absolut dapat diketahui melalui pemeriksaan yang rutin dilakukan di rumah sakit yaitu pemeriksaan hitung jenis leukosit dan jumlah leukosit.²⁰ Rhee et .al, (2013) melakukan penelitian retrospektif mengenai hubungan pemberatan pneumonia komunitas dan didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan bermakna antara *NLR* dengan pemberatan pneumonia.²¹

Sebuah studi menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara *ALC* dengan mortalitas pasien *COVID-19*.^{7,22} Illg et .al, (2020) juga mengatakan bahwa nilai *ALC* dapat digunakan sebagai *marker* keparahan *COVID-19*.²³ Hal ini sesuai dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan adanya hubungan bermakna antara nilai *NLR* dan *ALC* dengan mortalitas pasien *COVID-19*. Namun, terdapat penelitian yang menunjukkan tidak ada hubungan antara limfopenia dan *COVID-19*. Menurut analisis statistik diketahui bahwa komorbid berkontribusi lebih banyak terkait mortalitas dibanding *ALC*.²⁴ Terdapat peningkatan prevalensi komorbid pada pasien yang memiliki jumlah limfosit lebih rendah.²⁵

Hasil penelitian ini dapat menjadi informasi yang bermanfaat dalam penatalaksanaan pasien *COVID-19*, yaitu ada hubungan antara *NLR* dan *ALC* dengan mortalitas pasien *COVID-19*. Hasil pemeriksaan *NLR* dan *ALC* yang merupakan pemeriksaan hematologi rutin saat pasien masuk rumah sakit dapat dijadikan sebagai dasar kewaspadaan dan pengambilan langkah dalam penatalaksanaan selanjutnya.

Penelitian ini memiliki keterbatasan, yaitu tidak memetakan derajat pasien *COVID-19*. Keterbatasan tersebut juga dapat berkontribusi dan mempengaruhi keeratan hubungan *NLR* dan *ALC* dengan

mortalitas pasien, sehingga perlu dilakukan penelitian secara lanjut.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Terdapat hubungan yang bermakna antara nilai rasio neutrofil limfosit dan jumlah *absolute* limfosit dengan mortalitas pasien COVID-19. Rerata *NLR* pasien COVID-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang yang sembuh adalah 3,2 dan yang meninggal adalah 14,4. Selain itu juga diketahui rerata *ALC* pasien COVID-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang yang sembuh adalah 2200/ μ L dan yang meninggal 1158/ μ L. Sehingga dapat disimpulkan adanya keeratan hubungan sedang antara nilai *NLR* dan *ALC* dengan mortalitas pasien COVID-19.

Saran

Penelitian selanjutnya disarankan agar mempertimbangkan derajat keparahan COVID-19 dan beberapa komorbid yang dapat mempengaruhi nilai *ALC* dan *NLR* terhadap Mortalitas COVID-19.

UCAPAN TERIMAKASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada Universitas Islam Sultan Agung yang mendukung penelitian ini melalui pendanaan Penelitian Internal Universitas Islam Sultan Agung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yuliana Y. Corona virus diseases (Covid-19): Sebuah tinjauan literatur. *Wellness and Healthy Mag.* 2020; 2(1):187-92.
2. Admin. Coronavirus [Internet]. World Health Organization. 2020 [dikutip 7 April 2020]. Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
3. Worldmeter. Coronavirus [Internet]. worldmeter. 2022 [dikutip 1 April 2022]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/indonesia/>
4. COVID-19 GTPP. Data sebaran [Internet]. Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19. 2020. Available from: <https://covid19.go.id/>
5. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-c-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1733-4.
6. Ummah FC, Belladonna M, Retnaningsih. Rasio neutrofil limfosit darah tepi sebagai indikator outcome pada stroke iskemik akut. *Diponegoro Med J (Jurnal Kedokt Diponegoro).* 2016;5(4):827-41.
7. Wagner J, DuPont A, Larson S, Cash B, Farooq A. Absolute lymphocyte count is a prognostic marker in Covid-19: A retrospective cohort review. *Int J Lab Hematol.* 2020;42(6):761-5.
8. Vafadar E, Teimouri A, Rezaee R, Morovatdar N, Foroughian M. Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio (nlr) and white blood cells count are associated with higher covid-19 mortality. *Am J Emerg Med.* 2020;40(January):11-4.
9. Kiss S, Gede N, Hegyi P, Németh D, Földi M, Dembrovsky F, et al. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and icu admission in patients with covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Med Microbiol Immunol* 2021; 210(1):33-47.
10. Hong KH, Choi JP, Hong SH, Lee J, Kwon JS, Kim SM, et al. Predictors of mortality in middle east respiratory syndrome (mers). *Thorax.* 2018; 73(3):286-9.
11. Chauhan NK, Shadrach BJ, Garg MK, Bha-Tia P, Bhardwaj P, Gupta MK, et al. Predictors of clinical outcomes in

- adult covid-19 patients admitted to a tertiary care hospital in India: an analytical cross-sectional study. *Acta Biomed.* 2021;92(3):1-10.
12. Bonafè M, Prattichizzo F, Giuliani A, Storci G, Sabbatinelli J, Olivieri F. Inflamm-aging: why older men are the most susceptible to sars-cov-2 complicated outcomes. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 53:33-7.
 13. Karya KWS, Suwidnya IM, Wijaya BS. Hubungan penyakit komorbiditas terhadap derajat klinis covid-19. *Intisari Sains Medis.* 2021;12(2):708-17.
 14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with covid-19 in wuhan, china: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-62.
 15. Li J, Li M, Zheng S, Li M, Zhang M, Sun M, et al. Plasma albumin levels predict risk for nonsurvivors in critically ill patients with covid-19. *Biomark Med.* 2020;14(10):827-37.
 16. 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* 2020;24(1):1-10.
 17. Selanno Y, Widaningsih Y, Esa T, Arif M. Analysis of neutrophil lymphocyte ratio and absolute lymphocyte count as predictors of severity of covid-19 patients. *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2021;27(2):184-9.
 18. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* 2020; 18(1):1–12.
 19. Song CY, Xu J, He JQ, Lu YQ. Covid-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. *MedRxiv.* 2020;20(10):1–22.
 20. Epiloksa AU, Efrida A, Syahrul Z. Hubungan rasio neutrofil – limfosit dengan skor sequential organ failure assesment pada pasien sepsis di intensive care unit rsup dr. m. djamil padang. *J Kesehatan Andalas.* 2020; 9(1S):16–21.
 21. Rhee DY, Park SH, Choi HJ, Kwon MK, Cho DH. The value of neutrophil-lymphocyte count ratio for disease severity in nursing home acquired pneumonia patients. *J Korean Geriatr Soc.* 2013;17(4):213–8.
 22. Haryati, Isa M, Assagaf A, Nurrasyidah I, Kusumawardhani E. Clinical characteristics of hospitalized individuals dying with covid-19 in ulin regional hospital banjarmasin. *J Respirasi.* 2021;7(1):1.
 23. Illg Z, Muller G, Mueller M, Nippert J, Allen B. Analysis of absolute lymphocyte count in patients with covid-19. *Am J Emerg Med.* 2021;46:16-19.
 24. Zafar M, Shahbaz M, Karkhanis M, Abdelbagi M, Makanjuola OA, Pun B, et al. A Retrospective observational study: is absolute lymphocyte count a prognostic marker in covid-19? *Cureus.* 2021;13(7).
 25. Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind K. Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *J Clin Invest.* 2013;123(3):958-65.