

Hubungan Kadar *Interleukin-6* (IL-6) Dengan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) Pada Pasien COVID-19

Correlation Interleukin-6 (IL-6) Level to Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) In COVID-19

Sriyanto¹, Lyana Setiawan², Rizana Fajrunni'mah², Farida Murtiani³

¹RS Kanker Dharmais

²Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Politeknik Kesehatan Kemenkes Jakarta III

³RSPI Prof Dr Sulianti Saroso

*Korespondensi Penulis :

Sriyanto

Email : sriyanto2006@gmail.com

Abstrak

Latar belakang: COVID-19 menjadi masalah kesehatan di dunia. Penanda inflamasi yang dapat digunakan sebagai predictor prognosis COVID-19 salah satunya Interlukin-6 (IL-6) dan Neutrofil Lymphocyte Ratio (NLR). **Tujuan penelitian:** mengetahui hubungan kadar IL-6 dengan NLR pada pasien COVID-19. **Metode:** Penelitian kuantitatif dengan desain *cross sectional*. Data yang dikumpulkan dari rekam medik pasien COVID-19 di RS Kanker Dharmais periode Januari-Juli 2021. Jumlah sampel sebanyak 70 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Analisa data dilakukan secara univariat dan bivariat dengan korelasi spearman. **Hasil:** Dari 70 pasien COVID-19 sebagian besar berusia dalam kategori lansia akhir (56-65 Tahun) 17 (24,3%) dan jenis kelamin sebagian besar laki-laki yaitu 42 (60%). Rata-rata kadar IL-6 43,34 pg/ml dan rata-rata NLR 12,73. Ada korelasi antara kadar IL-6 dengan NLR pada pasien COVID-19 (P Value=0,000; nilai r 0.563). **Kesimpulan:** Adanya korelasi positif IL-6 dengan NLR. IL-6 adalah salah satu biomarker yang digunakan untuk memprediksi prognosis COVID-19 karena pemeriksaannya yg kompleks, tidak dapat memprosesnya di lab yg sederhana. Sebagai gantinya, kami menyimpulkan pemeriksaan NLR dapat menjadi biomarker alternatif.

Kata kunci: COVID-19, *Interlukin-6* (IL-6), *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR)

Abstract

Background: COVID-19 is a global health problem. Inflammatory markers that can be used as predictors of COVID-19 prognosis include Interlukin-6 (IL-6) and Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR). The purpose of this study was to determine the relationship between Interlukin-6 levels and the Neutrophil Lymphocyte Ratio in COVID-19 patients. **Methods:** Quantitative research with cross sectional design. Data collected from medical records of COVID-19 patients in Dharmais Cancer Hospital in April 2020-April 2021. Samples who met inclusion and exclusion criteria were 70. Data analysis was carried out univariate and bivariate with Spearman correlation. **Results:** Out of 70 patients, 17 (24.3%) of them were in the late elderly (56-65 years) and 42 (60%) of them were male. The average level of IL-6 was 43.34 pg/ml and NLR was 12.73. We found correlation IL-6 levels to NLR in COVID-19 patients (P value = 0.000; r value 0.563). **Conclusion:** We found positive correlation between IL-6 and NLR. IL-6 is one of the biomarker used to predict Covid-19 prognosis. As its complex procedure, we can't process it in simple laboratory. Instead, we concluded NLR can be the alternative biomarker to do so.

Keywords: COVID-19, *Interlukin-6* (IL-6), *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR)

Pendahuluan

Saat ini dunia sedang dihadapkan pada masalah yang sama yaitu penyakit menular yang disebabkan oleh virus SARS CoV-2. Virus SARS CoV-2 ini mengakibatkan penyakit yang dinamakan *Corona Virus Disease-19* (COVID-19), bahkan keadaan ini ditetapkan oleh badan kesehatan dunia menjadi suatu keadaan pandemi. Banyak Negara, termasuk Indonesia masih berusaha untuk mengendalikan proses penularan dan penyebaran dari penyakit ini. Jumlah kasus infeksi virus corona semakin bertambah tiap harinya dengan beberapa melaporkan angka kesembuhan, tetapi tidak sedikit yang meninggal akibat infeksi virus tersebut.¹

Virus menyebar dan menyerang melalui mukosa pernapasan, memicu serangkaian respon imun dan menginduksi sitokin. Peningkatan aktivitas sitokin mengeluarkan TNF α , IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-6, pada kadar yang tepat meningkatkan imunitas seluler dan imunitas non spesifik.² Interleukin-6 (IL-6) merupakan salah satu sitokin proinflamasi di dalam tubuh manusia yang kadarnya meningkat ketika berperan multifungsi dalam penyakit sistem pernapasan.³ IL-6 diproduksi di beberapa jenis sel limfoid maupun non limfoid, antara lain sel T, sel B, monosit, fibroblast, keratinosit, sel endotel, sel mesangial, dan beberapa sel lain,

artinya sitokin ini tidak spesifik untuk menunjukkan parameter tertentu.⁴ IL-6 sering digunakan sebagai penanda untuk aktivasi sistemik dari sitokin proinflamasi, seperti sitokin lainnya IL-6 memiliki dua sifat baik proinflamasi ataupun anti-inflamasi. Oleh karena itu peningkatan jumlah sel sel peradangan selalu diiringi dengan peningkatan kadar IL-6.⁵

Identifikasi awal untuk memprediksi kondisi pasien COVID-19 yang beresiko mengalami perburukan gejala menjadi lebih berat selain pemeriksaan IL-6 dapat dilakukan dengan pemeriksaan laboratorium sederhana seperti pengukuran rasio neutrofil-limfosit. Diketahui pemeriksaan ini digunakan sebagai faktor untuk menentukan prognosis dari pasien dalam berbagai situasi klinis.⁶

Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) merupakan rasio dari jalur sistem imunologi yang berbeda dan saling melengkapi, mengintegrasikan peran neutrofil yang bertanggung jawab terhadap reaksi inflamasi non-spesifik dan limfopenia yang merupakan penanda stress fisiologis yang berat serta kondisi tubuh yang buruk. Sehingga NLR akan menggambarkan dua jalur sistem imunologi yang penting dan bersifat prediktif dibanding hanya sebagai parameter saja.⁷ Peningkatan NLR dapat digunakan sebagai

peringatan untuk tanda awal dari gejala COVID-19 yang berat atau perburukan serta sebagai prognosis yang independen pada pasien COVID-19. Penilaian dari NLR dapat meningkatkan kapasitas evaluasi untuk pasien COVID-19, oleh karena itu penggunaan NLR disertai dengan pertimbangan usia dapat direkomendasikan untuk menilai prognosis, mengevaluasi derajat penyakit berdasarkan gejala klinis dari pasien dan menentukan penanganan yang tepat pada pasien COVID-19.⁸ Berdasarkan uraian tersebut, maka sangatlah perlu dilakukan penelitian hubungan kadar IL-6 dengan NLR pada pasien COVID-19.

Metode

Penelitian yang akan digunakan adalah analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Penelitian dilakukan di RS Kanker Dharmas Periode Januari-Juli Tahun 2021. Sampel dalam penelitian ini adalah pasien COVID-19 yang dilakukan pemeriksaan kadar IL-6 dan NLR ke laboratorium pada bulan Januari - Juli 2021. Besaran sampel dihitung menggunakan rumus Slovin didapatkan 70 sampel yang diambil dengan Teknik *consecutive sampling*. Kriteria inklusi sampel adalah: usia di atas 18 tahun, Pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan hasil

pemeriksaan PCR yang melakukan pemeriksaan kadar IL-6 dan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) di laboratorium pada bulan Januari - Juli 2021 pada waktu yang sama, sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien COVID-19 yang dilakukan pemeriksaan IL-6 tetapi hasil rujukan laboratorium dari rumah sakit luar. Data sekunder diambil dari rekam medik pasien. Analisa data secara univariat dan bivariat dengan korelasi spearman.

Hasil

Berdasarkan karakteristik diketahui bahwa dari 70 pasien COVID-19, sebagian besar jenis kelamin laki-laki dan kategori lansia akhir (56-65 Tahun) (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Demografi Pasien COVID-19

Karakteristik	n (%)
Jenis Kelamin	
▪ Laki-laki	42 (60)
▪ Perempuan	28 (40)
Umur	
▪ Remaja Akhir (19-25 Tahun)	4 (5,7)
▪ Dewasa Awal (26-35 Tahun)	7 (10)
▪ Dewasa Akhir (36-45 Tahun)	15 (21,4)
▪ Lansia Awal (46-55 Tahun)	14 (20)
▪ Lansia Akhir (56-65 Tahun)	17 (24,3)
▪ Manula (> 65 Tahun)	13 (18,6)

Pada pasien COVID-19 diketahui bahwa rata-rata kadar IL-6 43,34 dengan kadar IL-6 terendah 1,50. Rata-

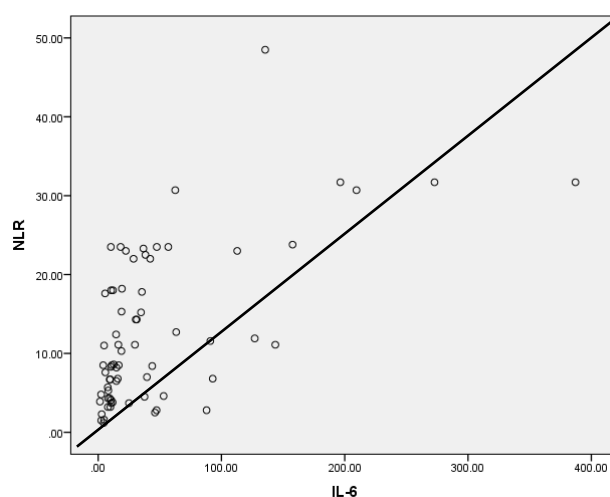
rata NLR 12,73 dengan NLR terendah 1,20. Hasil uji *kolmogorov Smirnov test* kadar IL-6 dan NLR diperoleh P Value $0,000 < \alpha$ (0,05), maka dapat disimpulkan bahwa data berdistribusi tidak normal. Karena data berdistribusi normal maka pengujian secara bivariat dilakukan dengan uji non parametric yaitu uji *korelasi Spearman's rho* (Tabel 2).

Hasil uji *korelasi Spearman's* menunjukkan terdapat korelasi antara

kadar IL-6 dengan NLR pada pasien COVID-19 dengan nilai r sebesar 0.563 yang berarti mempunyai hubungan yang kuat (range 0,510-0,750) (Tabel 3). Berdasarkan grafik korelasi antara IL-6 dengan NLR terlihat bahwa korelasi antara IL-6 dan NLR bernilai positif artinya peningkatan IL-6 mempengaruhi peningkatan NLR, semakin tinggi IL-6 maka semakin naik NLR (Gambar 1).

Tabel 2. Deskripsi IL-6 dan NLR Pasien COVID-19

Variabel	Rerata $\pm$ SD	Median (Min-Max)	Kolmogorov Smirnov Test
IL-6	43,34 $\pm$ 67,65	18,89 (1,50-387,10)	0.000
NLR	12,73 $\pm$ 9,73	9,45 (1,20-48,50)	0.000



Gambar 1. Grafik Korelasi antara IL-6 dengan NLR pada pasien COVID-19

Tabel 3. Hubungan Kadar IL-6 dan NLR pada Pasien COVID-19

Variabel	n	<i>Spearman's rho</i>	
		P Value	r
IL-6	70	0,000	0,563
NLR	70		

Pembahasan

Laki-laki lebih berisiko untuk terpapar COVID-19 dibandingkan perempuan. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Kangdra menyatakan bahwa pasien terkonfirmasi COVID-19 didominasi oleh laki-laki dengan persentase sebesar 57,9%.⁸ Penelitian Sayah et al., menunjukkan bahwa dari sebagian besar pasien COVID-19 berjenis kelamin laki-laki yaitu 67%,⁹ begitu pula penelitian Liu et al., menunjukkan bahwa sebagian besar pasien COVID-19 berjenis kelamin laki-laki 63,3%.⁶

Kerentanan yang dihadapi oleh laki-laki berkaitan dengan pola pergerakan mereka yang lebih banyak berada di luar rumah dari pada perempuan. Laki-laki lebih sering terpapar akibat berinteraksi dengan dunia luar lebih banyak dan lebih memiliki faktor risiko yang lebih besar untuk terjadinya penurunan sistem imun yang diakibatkan oleh rokok, alkohol, dan migrasi pada beberapa kasus.¹⁰

Berdasarkan Usia, sebagian dalam kategori lansia akhir (56-65 Tahun), pada penelitian ini secara umum bahwa kelompok umur lansia lebih rentan terinfeksi COVID-19 daripada kelompok umur lainnya. Hasil penelitian sejalan dengan penelitian Qun et al., di Wuhan Hospital China yang menunjukkan bahwa dari 230 pasien COVID-19 rata-

rata berusia 59,8 Tahun.¹¹ Studi *cross sectional* yang dilakukan oleh Rajanna et al., di RS Victoria Banglore India menunjukkan bahwa dari 1977 pasien terdiagnosa positif COVID-19 rata-rata berusia 43,89 Tahun.¹² Penelitian Yang et al., pada 320 pasien COVID-19 di RS Tongji Hospital Huazhong diketahui bahwa rata-rata usia pasien rawat inap adalah 61.37 Tahun.¹³

Hasil penelitian lainnya yang dilakukan oleh Pusat Analisis Determinan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2020 mendapatkan bahwa kelompok umur lansia (46 – 65 tahun) lebih rentan terkena infeksi COVID-19 akibat proses penuaan yang mana hampir semua fungsi organ dan gerak menurun, diikuti dengan menurunnya imunitas sebagai pelindung tubuh ditambah dengan adanya penyakit kronis dapat meningkatkan risiko keparahan COVID-19.¹⁴ Kelompok usia lansia rentan terkonfirmasi dan dirawat di RS karena COVID-19, hal ini dikarenakan imunitas yang menurun karena usia.

Hasil penelitian penelitian ini menunjukkan bahwa IL-6 pada pasien COVID-19 berada diatas normal (normal < 4 mg/dL). Didukung hasil penelitian Zhang et al., dalam penelitiannya di Wuhan China menyatakan bahwa rata-rata kadar IL-6 pada pasien COVID-19 lebih diatas normal yaitu sebesar 93,8

(64,5-258) mg/dL.¹⁶ Penelitian Qun et al., di Wuhan Hospital China pada 230 pasien terkonfirmasi COVID-19 diketahui bawa IL-6 diatas normal yaitu 16,7- pg/ml pada semua pasien, pasien yang parah IL-6 lebih tinggi yaitu 27,70 pg/ml (180 pasien).¹²

Interleukin-6 merupakan salah satu sitokin proinflamasi di dalam tubuh manusia yang kadarnya meningkat ketika berperan multifungsi dalam penyakit sistem pernapasan, sebagai salah satu protein utama yang menjadi regulator respons imunologi. IL-6 memiliki dua sifat baik proinflamasi ataupun anti-inflamasi. Oleh karena itu peningkatan jumlah sel sel peradangan selalu diiringi dengan peningkatan kadar IL-6.⁵

Badai sitokin adalah respons kekebalan tubuh yang tidak terkontrol dan disfungsional dalam mekanisme imunopati COVID-19. Sitokin inflamasi termasuk TNF- α , IL-6, IL-12, dan IL-8 dilepaskan dalam jumlah besar selama perkembangan penyakit, menyebabkan potensi sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dan kegagalan organ sistemik. Peningkatan IL-6 terjadi selama memburuknya penyakit menjadi indikasi risiko kematian.¹⁷

IL-6 dapat mengurangi atau meningkatkan proliferasi virus, sehingga sebagian besar penelitian cenderung mempertimbangkan peningkatan IL-6

sebagai faktor negatif pada pasien COVID-19.¹⁸ Konsentrasi IL-6 > 24 pg/mL memprediksi perkembangan hipoksemia dengan sensitivitas 88% dan spesifisitas 89% pada pasien COVID-19.¹⁹ Ekspresi berlebih dari IL-6 memiliki peran penting badai sitokin menyebabkan cedera paru-paru dan ARDS pada pasien COVID-19. Pemeriksaan IL-6 pada pasien COVID-19 dapat menjadi predictor tingkat keparahan dan kematian pada pasien COVID-19.²⁰

Rata-rata NLR lebih tinggi dari nilai normal NRL yaitu < 4,67. Hasil ini sejalan dengan penelitian Sayah et al. di Beni-Messous Hospital Algeria dimana diketahui bahwa dari 153 pasien COVID-19 mempunyai rata-rata NLR yaitu 5.6 (3–9.8), pada kelompok pasien dengan derajat parah NLR lebih tinggi yaitu 12.2 (5.3–19.6).¹² Studi lain yang dilakukan oleh Zhang et al menunjukkan bahwa NLR > 5 ditemukan pada pasien COVID-19 yang meninggal dunia sebanyak 69 (94,5%).¹⁶ Studi Wang et al., di Qishan Hospital China menunjukkan bahwa pada pasien COVID-19 dengan derajat keparahan berat rata-rata NLR 21,39 sedangkan pada pasien derajat ringan adalah 2,14. Hasil analisis lanjut penelitian tersebut menunjukkan bahwa NLR berhubungan dengan tingkat keparahan COVID-19.²¹

NLR menggambarkan dua jalur sistem imunologi yang penting dan bersifat prediktif dibanding hanya sebagai parameter saja.²² Pemeriksaan laboratorium yang sederhana seperti pengukuran NLR diketahui dapat digunakan sebagai faktor untuk menentukan prognosis dari pasien dalam berbagai situasi klinis.²³ Peningkatan rasio neutrofil limfosit diketahui berhubungan dengan keparahan dari suatu penyakit dan dapat dipertimbangkan sebagai *biomarker* yang independen untuk mengindikasi *outcome* yang buruk.²⁴

NLR telah diajukan sebagai parameter yang mudah untuk menilai status inflamasi seseorang.²⁵ Peningkatan NLR dapat digunakan sebagai peringatan untuk tanda awal dari gejala COVID-19 yang berat atau perburukan serta sebagai prognosis yang independen pada pasien COVID-19. Penilaian dari rasio neutrofil-limfosit dapat meningkatkan kapasitas evaluasi untuk pasien COVID-19, oleh karena itu penggunaan rasio neutrofil-limfosit disertai dengan pertimbangan usia dapat direkomendasikan untuk menilai prognosis, mengevaluasi derajat penyakit berdasarkan gejala klinis dari pasien dan menentukan penanganan yang tepat pada pasien COVID-19.⁸

Hasil penelitian menunjukkan hasil uji terdapat korelasi antara kadar IL-6

dengan NLR pada pasien COVID-19. Sejalan dengan hasil penelitian Chen et al di Pusat Cancer Houston Texas, yang menunjukkan bahwa NLR tinggi berkorelasi dengan peningkatan ekspresi interleukin 6 (IL-6), IL-8, IL-2Ra, faktor pertumbuhan hepatosit, stimulasi koloni makrofag faktor pada pasien Cancer.²⁵ Penelitian pada pasien COVID-19 telah dilakukan oleh Sayah et al., menyatakan bahwa IL-6, procalcitonin dan rasio neutrofil-limfosit merupakan parameter inflamasi imun untuk mengidentifikasi tingkat keparahan COVID-19.¹⁰ Penelitian Qun et al., membuktikan adanya korelasi menunjukkan kuat antara NLR dengan IL-6 dan IL-10 pada pasien COVID-19 di Wuhan Hospital China.¹²

Neutrofil merupakan komponen utama dari leukosit yang secara aktif bermigrasi menuju sistem atau organ imunitas. Neutrofil mengeluarkan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dalam jumlah besar yang menginduksi kerusakan dari DNA sel dan menyebabkan virus bebas keluar dari sel. Kemudian ADCC (*Antibody-Dependent Cell-Mediated Cell*) dapat langsung membunuh virus secara langsung dan memicu imunitas humoral. Neutrofil dapat dipicu oleh faktor-faktor inflamasi yang berkaitan dengan virus, seperti interleukin-6, interleukin-8, faktor nekrosis tumor, *granulocyte colony*

stimulating factor, dan *interferon-gamma factors*, yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endotel.²³

Pada inflamasi sistemik berat, sistem imunitas tubuh merespons dengan peningkatan rasio neutrofil-limfosit. Peningkatan RNL terjadi karena adanya stimulasi langsung maupun tidak langsung dari sumsum tulang yang menyebabkan jumlah neutrofil dalam darah meningkat.⁶ Peningkatan neutrofil tersebut disebabkan oleh sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-1 dan TNF- α yang diproduksi oleh makrofag dan penurunan jumlah limfosit yang disebabkan oleh peningkatan sekresi hormon glukokortikoid yang menekan produksi limfosit.¹⁶

Dalam penelitian ini terdapat korelasi yang kuat antara kadar IL-6 dengan NLR. Peningkatan IL-6 bersamaan dengan peningkatan NLR. Salah satu biomarker yang sering digunakan untuk memprediksi prognosis COVID-19 adalah IL-6, namun pemeriksaanya tidak dilakukan di laboratorium sederhana. NLR dapat digunakan sebagai prediktor untuk mengetahui prognosis keparahan COVID-19 serta pengganti pemeriksaan IL-6.

Kesimpulan

Adanya korelasi positif antara IL-6 dengan NLR. Kadar IL-6 dan NLR dapat digunakan untuk memprediksi

keparahan COVID-19. Hasil penelitian ini menjadi bahan masukan bagi rumah sakit bahwa pemeriksaan NLR dapat menjadi alternatif pemeriksaan IL-6 pada pasien COVID-19.

Saran

Masih diperlukan penelitian lebih lanjut terkait korelasi antara IL-6 dan NLR dengan mempertimbangkan jumlah sampel yang lebih besar dan mempertimbangkan derajat keparahan COVID-19.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang berkontribusi dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020 May;109:102433.
2. Sukmana M, Yuniarti FA. The Pathogenesis Characteristics and Symptom of Covid-19 in the Context of Establishing a Nursing Diagnosis. *J Kesehat Pasak Bumi Kalimantan.* 2020;3(1):21.
3. Sutedja E. Peran Sitokin Dalam Patofisiologi Berbagai Penyakit Berbasis Imun, Dan Kemungkinannya Menjadi Kunci Pengendalian Respons Imun.

- PERDOSKI [Internet]. 2020;47(4).
4. Adela N, Zulkarnain M, Flora R. Hubungan Fungsi Paru dengan Kadar Interleukin-6 (Il-6) Pada Penduduk Yang Berada Di Sekitar Pabrik Karet Gandus Dan Tempat Pembuangan Akhir (Tpa) Sampah Sukawinatan Palembang. *Biomed J Indones J Biomedik Fak Kedokt Univ Sriwij.* 2019;5(1):43–51.
 5. Nugroho P. Perubahan Konsentrasi Interleukin-6, C-Reactive Protein dan Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Pada Pasien Hemodialisis dengan Dialiser Proses Ulang. *J Penyakit Dalam* [Internet]. 2016;3(3).
 6. Liu S, Wang X, She F, Zhang W, Liu H, Zhao X. Effects of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Combined With Interleukin-6 in Predicting 28-Day Mortality in Patients With Sepsis. *Front Immunol.* 2021;12 (March): 1–9.
 7. Wulandari T. Rasio Neutrofil Limfosit Sebagai Prediktor Tingkat Keparahan Stroke Iskemik. *J Ilm Kesehat Sandi Husada* [Internet]. 2019;10(2 SE-Articles):217–21. Available from: <https://akper-sandikarsa.e-journal.id/JIKSH/article/view/153>
 8. Amanda DA. Rasio Neutrofil-Limfosit pada Covid-19; Sebuah tinjauan literatur. *Wellness Heal Mag.* 2020;2(2):219–23.
 9. Kangdra WY. Karakteristik Klinis Dan Faktor Komorbid Pada Pasien Dalam Pengawasan (PDP) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) di RS Mitra Medika Amplas [Internet]. Medan : Universitas Sumatera Utara; 2021. Available from: <http://repositori.usu.ac.id/handle/123456789/30672>
 10. Sayah W, Berkane I, Guermache I, Sabri M, Lakhal FZ, Yasmine Rahali S, et al. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine.* 2021;141(April).
 11. Begley S. Which Groups Are Most at Risk From the Coronavirus. *Am J* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.20024166 V3.FULL.PDF>
 12. Qun S, Wang Y, Chen J, Huang X, Guo H, Lu Z, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratios Are Closely Associated With the Severity and Course of Non-mild COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11 (September):1–11.
 13. Rajanna AH, Krishnegowda R, Govindaiah RM. To Correlate Serum Ferritin Levels with Clinical Outcome in Covid-19 Patients. *Asian J Med Sci.* 2021;12(5):25–9.

14. Yang B, Chang X, Huang J, Pan W, Si Z, Zhang C, et al. The role of IL-6/lymphocyte ratio in the peripheral blood of severe patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2021;97:107569. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107569>
15. Kemenkes RI. COVID-19 INDONESIA Per 16 Mei 2021. INFEKSI EMERGING Media Inf Resmi Terkini Penyakit Infeksi Emerg [Internet]. 2021; Available from: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19>.
16. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(7 July):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0235458>
17. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(10).
18. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020;20(6):339–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0321-6>
19. Sabaka P, Koščálová A, Straka I, Hodosy J, Lipták R, Kmotorková B, et al. Role of interleukin 6 as a predictive factor for a severe course of Covid-19: retrospective data analysis of patients from a long-term care facility during Covid-19 outbreak. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):4–11.
20. Wang K, Wang X, Du J, Liu C, Jiang Y, Zhang H, et al. Relationship between changes in the course of COVID-19 and ratio of neutrophils-to-lymphocytes and related parameters in patients with severe versus mild/moderate disease. *Epidemiol Infect*. 2021;1–12.
21. Riandy MD, Purba BA, Puspita Y, Zainal R, Siswo L. Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit dengan Mortalitas ≤ 28 hari di General Intensive Care Unit RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. *J Anestesi Perioper* [Internet]. 2019;7(3).
22. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun;97(26):e11138.
23. Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H-M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in

- COVID-19 patients. Int Immunopharmacol [Internet]. 2020/04/13. 2020 Jul;84:106504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32304994>
24. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Cagnetti C, Di Napoli M, Silvestrini M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Acute Cerebral Hemorrhage: a System Review. Transl Stroke Res. 2019 Apr;10(2):137–45.
25. Chen ZY, Raghav K, Lieu CH, Jiang ZQ, Eng C, Vauthey JN, et al. Cytokine profile and prognostic significance of high neutrophil-lymphocyte ratio in colorectal cancer. Br J Cancer [Internet]. 2015;112(6):1088–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2015.61>