

RINGKASAN KARYA TULIS ILMIAH

**HUBUNGAN RASIO MONOSIT LIMFOSIT (MLR) DENGAN DERAJAT
KEPARAHAN PASIEN COVID-19 DEWASA DI RSUD PROVINSI NUSA
TENGGARA BARAT**

Diajukan sebagai Syarat Meraih Gelar Sarjana pada
Fakultas Kedokteran Universitas Mataram



Oleh:

Ghina Syafinatunnajah

H1A020041

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MATARAM

MATARAM

2023

**HUBUNGAN RASIO MONOSIT LIMFOSIT (MLR) DENGAN DERAJAT
KEPARAHAN PASIEN COVID-19 DEWASA DI RSUD PROVINSI NUSA
TENGGARA BARAT**

Ghina Syafinatunnajah, Ima Arum Lestarini, Raehanul Bahraen
Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

E-mail: ghinasyafinah@gmail.com

Diajukan sebagai syarat meraih gelar sarjana pada Fakultas Kedokteran
Universitas Mataram

Informasi Naskah

Jumlah tabel: 2

Jumlah gambar: -

ABSTRAK

HUBUNGAN RASIO MONOSIT LIMFOSIT (MLR) DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PASIEN COVID-19 DEWASA DI RSUD PROVINSI NUSA TENGGARA BARAT

Ghina Syafinatunnajah, Ima Arum Lestarini, Raehanul Bahraen

Latar Belakang: COVID-19 merupakan penyakit menular yang menargetkan sistem pernapasan manusia yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Respon inflamasi yang parah mengakibatkan ketidakseimbangan imun sehingga terjadi perubahan pada jumlah total leukosit, seperti monosit dan limfosit. Rasio monosit limfosit (MLR) pada pasien COVID-19 dapat digunakan sebagai prediktor keparahan penyakit dan MLR yang meningkat dapat diartikan sebagai sistem imun yang telah rusak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara MLR dengan derajat keparahan pasien COVID-19 dewasa di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan metode *cross sectional*. Sampel penelitian diambil dari data rekam medis pasien COVID-19 di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat dengan metode *consecutive sampling* dan didapatkan 57 sampel. Analisis data diolah dengan tabel distribusi frekuensi secara univariat dan dengan SPSS versi 25 yang dilakukan secara bivariat menggunakan uji *Chi Square*.

Hasil: Dari 57 pasien COVID-19, nilai MLR $<0,31$ didapatkan 11 orang (100%) dengan derajat keparahan ringan-sedang dan tidak didapatkan pasien dengan derajat keparahan berat-kritis. Pasien COVID-19 dengan nilai MLR $\geq 0,31$ sebanyak 19 orang (41,3%) dengan derajat keparahan ringan-sedang dan 27 orang (58,7%) derajat keparahan berat-kritis. Penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara MLR dengan derajat keparahan pasien COVID-19 dewasa ($p=0,002$).

Simpulan: Terdapat hubungan antara MLR dengan derajat keparahan pasien COVID-19 dewasa di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat.

Kata Kunci: COVID-19, Derajat Keparahannya, MLR.

ABSTRACT

THE CORRELATION OF MONOCYTES-TO-LYMPHOCYTE RATIO (MLR) WITH DISEASE SEVERITY OF ADULT COVID-19 PATIENTS IN GENERAL HOSPITAL OF WEST NUSA TENGGARA PROVINCE

Ghina Syafinatunnajah, Ima Arum Lestarini, Raehanul Bahraen

Background: COVID-19 is an infectious disease that targets the human respiratory system caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). A severe inflammatory response results in an immune imbalance resulting changes in leukocyte count, such as monocytes and lymphocytes. The monocytes-lymphocyte ratio (MLR) in COVID-19 patients can be used as a predictor of disease severity and increased MLR can be interpreted as a damaged immune system. This study aims to determine correlation between MLR with the disease severity of adult COVID-19 patients in the General Hospital of West Nusa Tenggara Province.

Methods: This research was an observational analytic study with a cross sectional method. The sample was taken from medical records of COVID-19 patients at the General Hospital of West Nusa Tenggara Province with consecutive sampling method and obtained 57 samples. Analysis of the data processed with frequency distribution table univariately and the SPSS version 25 was carried out by bivariately using the Chi Square test.

Results: From 57 COVID-19 patients, MLR <0.31 obtained by 11 people (100%) with mild-moderate severity and no patients with severe-critical severity. Meanwhile, for COVID-19 patients with MLR ≥ 0.31 were 19 people (41.3%) with mild-moderate severity and 27 people (58,7%) with severe-critical severity. This study showed there was a significant correlation between MLR and the disease severity of adult COVID-19 patients.

Conclusion: There is correlation of MLR with the disease severity of adult COVID-19 patients in General Hospital of West Nusa Tenggara Province.

Keywords: COVID-19, Severity, MLR.

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease-19 (COVID-19) merupakan penyakit saluran pernapasan akut yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Virus ini pertama kali ditemukan pada akhir tahun 2019 di Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok (1,2). Indonesia melaporkan kasus pertamanya pada tanggal 2 Maret 2020 dan pada tanggal 23 Oktober 2022, Satuan Tugas Penanganan COVID-19 telah melaporkan jumlah kasus infeksi COVID-19 di Indonesia telah mencapai angka 6,4 juta kasus dengan total kematian mencapai angka 158 ribu jiwa (2,3). Berdasarkan data Dinas Kesehatan Nusa Tenggara Barat (NTB), per tanggal 30 Oktober 2022, jumlah kasus COVID-19 terkonfirmasi di NTB telah mencapai angka 36.321 kasus, di mana 35.208 kasus dinyatakan sembuh dan kematian sebanyak 999 jiwa (4).

Berdasarkan manifestasi klinisnya, infeksi COVID-19 dapat menyebabkan manifestasi klinik berupa gejala ringan, sedang, dan gejala berat, bahkan infeksi COVID-19 dapat tidak menunjukkan gejala sama sekali (asimtomatis) (5). Pasien dengan gejala ringan dapat menunjukkan manifestasi seperti demam, batuk kering, sakit tenggorokan, sakit kepala, *fatigue*, dan anosmia (tidak bisa mencium bau), serta ageusia (tidak bisa merasakan rasa). Gejala COVID-19 sedang ditandai dengan tanda klinis pneumonia, demam yang umumnya bersifat persisten, dan batuk kering, sedangkan pada gejala berat dapat ditemukan dispnea, hipoksia, dan *infiltrate* pada *X-ray* paru-paru lebih dari 50% yang dapat menyebabkan disfungsi multi organ, bahkan kematian (6,7).

Pasien COVID-19 menunjukkan peningkatan sekresi mediator inflamasi yang meningkatkan sistem kekebalan tubuh seperti granulopoiesis dan monositopoiesis. Sel-sel ini menjadi aktif selama infeksi dan mensekresi sitokin pro-inflamasi, seperti interleukin (IL)-6, IL-8, *tumor necrosis factor* (TNF)- α , dan *interferon* (IFN)- γ sehingga terjadi badai sitokin yang menghambat limfositopoiesis. Pada pasien COVID-19 akan didapatkan hasil laboratorium berupa limfopenia dan monositosis pada kasus yang lebih parah (8). Akibat dari monositosis dan limfopenia terjadi peningkatan MLR.

Pada pasien COVID-19 akan terjadi ketidakseimbangan respon imun akibat dari respon inflamasi yang parah dan respon imun yang buruk sehingga identifikasi awal yang cepat sangat diperlukan untuk pengobatan dan memprediksi kondisi pasien yang berisiko mengalami perburukan gejala menjadi lebih berat serta sebagai upaya untuk mencegah penularan penyakit. Upaya tersebut adalah dengan melakukan pemeriksaan hematologi lengkap atau darah lengkap. Dari hasil pemeriksaan hematologi akan didapatkan nilai monosit dan limfosit yang akan dihitung rasionya dan didapatkan rasio monosit limfosit (MLR). Diketahui bahwa MLR dapat digunakan sebagai faktor untuk menentukan derajat keparahan dari pasien COVID-19 (9,10).

Beberapa penelitian mengenai rasio monosit dan limfosit terhadap derajat keparahan pasien COVID-19 sebelumnya menyebutkan bahwa terjadi penurunan persentase monosit dan limfosit pada kasus COVID-19 yang berat. Penurunan persentase limfosit menunjukkan kerusakan sistem kekebalan tubuh, sedangkan penurunan persentase monosit menunjukkan presentasi potensial monosit yang mungkin terganggu dan tidak secara efektif membawa antigen ke sel T. Hal ini dapat mengakibatkan terjadinya penekanan pada sistem imun dan respon inflamasi yang berlebihan pada pasien COVID-19 dengan gejala yang berat (10). Nilai MLR dapat diperoleh dengan membagi jumlah monosit absolut dengan jumlah limfosit absolut. Berdasarkan penelitian sebelumnya, batas *cut-off* nilai MLR yang digunakan untuk memprediksi derajat keparahan COVID-19 adalah 0,31 (10).

Berdasarkan uraian di atas, maka terjadi peningkatan MLR yang berbanding terbalik dengan perburukan klinis pasien COVID-19. Sampai saat ini, penelitian mengenai MLR pada derajat keparahan pasien COVID-19 belum pernah dilakukan di wilayah NTB. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk meneliti bagaimana hubungan rasio monosit limfosit (MLR) dengan derajat keparahan pasien COVID-19 dewasa.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Desain penelitian ini dipilih untuk mengetahui hubungan rasio monosit limfosit (MLR) dengan derajat keparahan pasien COVID-19 dewasa di

RSUD Provinsi NTB. Penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis sebagai data penelitian. Penelitian dilakukan di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat dengan cara mengambil data rekam medis pasien yang tercatat sebagai penderita COVID-19 periode 2020-2021.

Populasi target dari penelitian ini adalah pasien yang terkonfirmasi COVID-19. Populasi terjangkau dari penelitian adalah pasien COVID-19 yang dirawat di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Cara pengambilan sampel pada penelitian ini adalah dengan metode *consecutive sampling*. *Consecutive sampling* yaitu teknik pemilihan sampel dengan memilih seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sampai besar sampel yang diperlukan terpenuhi. Jumlah sampel dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel penelitian deskriptif kategorik

Sampel yang digunakan adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yang digunakan antara lain: 1) Pasien COVID-19 dengan usia >18 tahun di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat; 2) Pasien COVID-19 yang memiliki data jumlah monosit dan limfosit pada rekam medis di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat; dan 3) Pasien COVID-19 yang memiliki data gejala atau tanda klinis sesuai pedoman tatalaksana COVID-19 pada rekam medis di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat. Kriteria eksklusi yang digunakan adalah 1) Pasien COVID-19 yang memiliki data rekam medis tidak lengkap dan 2) pasien COVID-19 dengan riwayat penyakit *immunocompromised* seperti HIV, keganasan, leukemia, dan infeksi virus lain.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah derajat keparahan pasien COVID-19, sedangkan variabel terikat dalam penelitian ini adalah rasio monosit limfosit (MLR) pada pasien COVID-19 dewasa. Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah lembar pengumpulan data rekam medis pasien COVID-19 di RSUD Provinsi NTB. Data rekam medis yang didapatkan selanjutnya diproses dan dianalisis dengan *software SPSS Statistic*. Analisis data dilakukan secara univariat dan bivariat dengan uji statistik *Chi Square*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional. Penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien COVID-19 berjumlah 57 pasien di RSUD Provinsi NTB periode 2020-2021. Penelitian ini menggunakan Teknik *non-probability sampling* dengan metode *consecutive sampling* yang dilakukan dengan memilih seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi sampai besar sampel yang diperlukan terpenuhi. Data kemudian diolah sesuai dengan kebutuhan penelitian dan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi.

Hasil Analisis Univariat

Berdasarkan data yang diperoleh dari RSUD Provinsi NTB periode 2020-2021, didapatkan pasien COVID-19 berjumlah 57 pasien sesuai dengan jumlah besar sampel yang dibutuhkan untuk penelitian ini. Data yang diambil berupa usia, nilai MLR, dan tanda klinis pasien.

Tabel 5.1. Distribusi Karakteristik Responden

Karakteristik	Jumlah (n)	Persentase (%)
Usia		
>18 tahun	57	100
Mean \pm SD	54 \pm 12,6	
Median (<i>min-max</i>)	55 (28-80)	
MLR		
<0,31	11	19,3
\geq 0,31	46	80,7
Mean \pm SD	0,62 \pm 0,42	
Median (<i>min-max</i>)	0,49 (0,07-1,79)	
Derajat Keparahan		
Ringan	7	12,3
Sedang	23	40,4
Berat	21	36,8
Kritis	6	10,5

Keterangan: SD (standar deviasi)

Berdasarkan tabel di atas, diketahui dari 57 responden penelitian, dengan rentang usia 55 (28-80 tahun), lebih banyak pasien COVID-19 yang memiliki nilai MLR $\geq 0,31$, yaitu sebanyak 46 orang (80,7%), dan mayoritas pasien COVID-19 memiliki derajat keparahan sedang, yaitu berjumlah 23 orang (40,4%).

Hasil Analisis Bivariat

Analisis bivariat pada penelitian ini dilakukan untuk melihat adanya hubungan antara rasio monosit limfosit (MLR) dengan derajat keparahan pasien COVID-19 dewasa. Berdasarkan hasil analisis bivariat dengan menggunakan uji *Chi Square* didapatkan hubungan yang signifikan antara rasio monosit limfosit (MLR) dengan derajat keparahan pasien COVID-19 dewasa di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat ($p=0,002$).

Tabel 5.2. Hubungan Rasio Monosit Limfosit (MLR) dengan Derajat Keparahannya Pasien COVID-19 Dewasa

	Derajat Keparahannya				Nilai <i>p</i>
	Ringan-Sedang		Berat-Kritis		
	(n)	(%)	(n)	(%)	
MLR					0,002
<0,31	11	100	0	0	
$\geq 0,31$	19	41,3	27	58,7	
Total	30	52,6	27	47,4	

Pembahasan

Pada penelitian ini dilakukan pengambilan data di instalasi rekam medis RSUD Provinsi NTB dengan distribusi rentang usia pasien adalah 55 (28-80) tahun. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Wu and McGoogan (2020), dari seluruh kelompok usia, didapatkan kejadian COVID-19 terbanyak pada kelompok usia 30-79 tahun (87%). Penelitian lain yang dilakukan oleh Chen et al., (2020) pada 99 pasien COVID-19, didapatkan usia rata-rata pasien yang tidak jauh berbeda dengan penelitian ini, yaitu 55,5 tahun, dengan kelompok usia terbanyak adalah 50-59 tahun (30%). Hasil yang sama juga ditunjukkan oleh penelitian Xu et

al., (2020), diketahui bahwa kelompok usia tertinggi adalah 41-65 tahun (53%). Penelitian lain yang menunjukkan keselarasan dengan hasil tersebut yaitu penelitian yang dilakukan oleh Karyono and Wicaksana (2020) pada seluruh wilayah di Indonesia menunjukkan kelompok usia 31-45 tahun (29,3%) memiliki jumlah kasus COVID-19 terbanyak. Penelitian yang dilakukan oleh Zhou et al., (2020) menunjukkan bahwa usia yang lebih tua memiliki faktor risiko yang lebih tinggi terhadap kejadian COVID-19. Hal ini dikarenakan semakin bertambahnya usia, kompetensi sistem imun semakin berkurang dikarenakan terjadinya proses degeneratif pada sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif (16).

MLR merupakan salah satu *hematologic markers* yang telah dinilai dapat digunakan sebagai indikator untuk membantu diagnosis dan peringatan dini dari penyakit menular, seperti pada infeksi saluran pernapasan (17). Pasien COVID-19 di RSUD Provinsi NTB menunjukkan bahwa persentase terbesar pasien COVID-19 berdasarkan nilai MLR adalah $\geq 0,31$ sebanyak 46 orang (80,7%). Penelitian ini sejalan dengan Citu et al., (2022) yang menunjukkan nilai MLR pada pasien COVID-19 meningkat dan didapatkan nilai rata-rata yang tidak jauh berbeda dari penelitian ini, yaitu 0,62. Berbeda dengan hasil penelitian Sangging et al., (2021) yang menemukan bahwa dari 32 kasus COVID-19, sebanyak 59,38% memiliki nilai MLR normal dan sebanyak 40,62% memiliki nilai MLR yang meningkat. Hal ini bisa dikarenakan nilai batas *cut-off* yang digunakan berbeda, namun nilai batas tidak dapat diketahui.

Pasien COVID-19 pada penelitian ini menunjukkan bahwa derajat keparahan terbanyak dengan dengan derajat sedang sebanyak 23 orang (40,4%), derajat berat sebanyak 21 orang (36,8%), sedangkan derajat ringan sebanyak 7 orang (12,3%), dan derajat kritis sebanyak 6 orang (10,5%). Sejalan dengan penelitian Jannah, Raihan and Rizal (2022) yang dilakukan di RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh menunjukkan bahwa derajat keparahan sedang memiliki jumlah terbanyak yaitu 57 orang (78,1%). Penelitian lain oleh (6) juga menunjukkan hasil yang sejalan dengan penelitian ini, yaitu sebanyak 32 orang (76,2%) pasien COVID-19 menunjukkan derajat keparahan yang lebih rendah. Hasil yang berbeda didapatkan oleh Sipahutar et al., (2023), dari 74 pasien COVID-19 di Rumah Sakit Friska Medan, sebanyak

35 orang (47%) memiliki derajat keparahan ringan. Penelitian oleh Statsenko et al., (2022) juga menunjukkan hasil yang berbeda, yaitu sekitar 59,01% dan 61,25% pasien COVID-19 menunjukkan derajat keparahan ringan. Hal ini dapat disebabkan oleh karena adanya penyakit penyerta pada pasien COVID-19. Berdasarkan penelitian Liu et al., (2020), menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara penyakit kronis dengan derajat keparahan pada pasien COVID-19, terutama penyakit kardiovaskular, hipertensi, dan diabetes.

Pada hasil tes laboratorium pasien COVID-19, bisa didapatkan hasil limfopenia, dan pada kasus yang lebih parah, monositosis juga dapat ditemukan (8). Pada hasil penelitian untuk mengetahui hubungan nilai MLR dengan derajat keparahan pasien COVID-19 dewasa menggunakan uji statistik *Chi Square* didapatkan pada pasien COVID-19, nilai MLR $<0,31$ hanya didapatkan oleh pasien dengan derajat keparahan ringan-sedang sebanyak 11 orang (100%), sedangkan nilai MLR $\geq 0,31$ terbanyak pada derajat keparahan berat-kritis sebanyak 27 orang (58,7%). Dari hasil penelitian ini terdapat hubungan yang signifikan ($p=0,002$) antara nilai MLR dengan derajat keparahan COVID-19 dewasa di RSUD Provinsi NTB. Sejalan dengan penelitian Suhartono, Wijaya and Dalimoenthe (2021) didapatkan hubungan nilai MLR $\geq 0,31$ dengan derajat keparahan berat ($p=0,013$). Penelitian oleh Dahlwi, Zaini and Almehmadi, (2021) juga menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara nilai MLR dengan derajat keparahan COVID-19 ($p=0,0001$).

Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa perubahan nilai MLR diakibatkan oleh kejadian limfopenia. Mekanisme limfopenia pada pasien COVID-19 bisa berbeda tiap individunya dan telah dikaitkan dengan kemampuan virus untuk menginfeksi sel T melalui reseptor ACE2 dan *cluster of differentiation* (CD) 147-*spike protein*. Akibatnya terjadi penurunan limfosit T CD3+, CD4+, CD8+, dan peningkatan sel T regulator. Meningkatnya sitokin pro-inflamasi dengan limfopenia sel T membuat pasien COVID-19 dengan derajat keparahan berat rentan mengalami kejadian badai sitokin yang mengakibatkan peningkatan apoptosis dari limfosit dan kegagalan multi organ. Penurunan kadar limfosit T CD4+ dan CD8+

berkorelasi dengan derajat keparahan penyakit (25). Akibat dari penurunan kadar limfosit tersebut, terjadi peningkatan MLR.

Nilai MLR yang lebih tinggi pada kasus COVID-19 dengan derajat keparahan yang lebih berat atau parah juga menunjukkan bahwa sistem imun tubuh yang telah rusak lebih parah dan tidak dapat memberikan respon imun secara normal terhadap infeksi. Keadaan respon imun yang rendah ini juga merupakan indikasi terhadap kondisi immunosupresif yang parah yang dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi yang didapat di rumah sakit (Suhartono, Wijaya and Dalimoenthe, 2021).

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara rasio monosit limfosit (MLR) dengan derajat keparahan pasien COVID-19 dewasa di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rohmah MK, Rahman Nurdianto A. Perspective of Molecular Immune Response of SARS-COV-2 Infection. *Jurnal Teknologi Laboratorium*. 2020;9(1):58–66.
2. Handayani D, Hadi DR, Isbaniah F, Burhan E, Agustin H. Penyakit Virus Corona 2019. *Jurnal Respirologi Indonesia*. 2020;40(2):119–29.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Infeksi Emerging Kementerian Kesehatan RI [Internet]. 2022. Available from: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19>
4. Dinas Kesehatan NTB. COVID-19 NTB [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 30]. Available from: <https://corona.ntbprov.go.id/>
5. Tandjungbulu YF, Mahlil, Kalma, Hurustiaty, Widarti, Adi N. Tinjauan Pemeriksaan Hitung Jumlah Trombosit, Leukosit, dan Jenis Leukosit Pada Pasien Terkonfirmasi Coronavirus Disease 2019. *Jurnal Media Analisis Kesehatan*. 2021;12(2):153–62.
6. Syahrini H, Fadjar TH, Dalimoenthe NZ. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) and Lymphocyte-Monocyte Ratio (LMR) as Covid-19 Screening Parameters. *Indonesian Journal of Medical Laboratory Science and Technology* [Internet]. 2022 Apr 28;4(1):10–23. Available from: <https://journal2.unusa.ac.id/index.php/IJMLST/article/view/2281>
7. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz R, et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical

- Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Jun 5;9(6):1753. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/6/1753>
8. Kosidło JW, Wolszczak-Biedrzycka B, Matowicka-Karna J, Dymicka-Piekarska V, Dorf J. Clinical Significance and Diagnostic Utility of NLR, LMR, PLR and SII in the Course of COVID-19: A Literature Review. *J Inflamm Res* [Internet]. 2023 Feb;16:539–62. Available from: <https://www.dovepress.com/clinical-significance-and-diagnostic-utility-of-nlr-lmr-plr-and-sii-in-peer-reviewed-fulltext-article-JIR>
 9. Seyit M, Avci E, Nar R, Senol H, Yilmaz A, Ozen M, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Lymphocyte to Monocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio to Predict the Severity of COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2021;40:110–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.11.058>
 10. Suhartono S, Wijaya I, Dalimoenthe NZ. The Correlation of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio (NLR) and Monocytes-To-Lymphocytes Ratio (MLR) with Disease Severity in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Bali Medical Journal* [Internet]. 2021 Jul 30;10(2):653–8. Available from: <https://balimedicaljournal.org/index.php/bmj/article/view/2434>
 11. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA* [Internet]. 2020 Apr 7;323(13):1239. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
 12. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *The Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15;395(10223):507–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620302117>
 13. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical Findings in a Group of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Outside of Wuhan, China: Retrospective Case Series. *BMJ* [Internet]. 2020 Feb 19;368:m606. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m606>
 14. Karyono DR, Wicaksana AL. Current Prevalence, Characteristics, and Comorbidities of Patients with COVID-19 in Indonesia. *Journal of Community Empowerment for Health* [Internet]. 2020 Aug 6;3(2):77. Available from: <https://jurnal.ugm.ac.id/jcoemph/article/view/57325>
 15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult in Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *The Lancet* [Internet]. 2020 Mar

- 28;395(10229):1054–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620305663>
16. Haq AD, Nugraha AP, Wibisana IKGA, Anggy F, Damayanti F, Syifa RRDM, et al. Faktor-Faktor Terkait Tingkat Keparahan Infeksi Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Sebuah Kajian Literatur. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia* [Internet]. 2021 Jul 12;9(1):48–55. Available from: <https://bapin-ismki.e-journal.id/jimki/article/view/338>
 17. Peng J, Qi D, Yuan G, Deng X, Mei Y, Feng L, et al. Diagnostic Value of Peripheral Hematologic Markers for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter, Cross-Sectional Study. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2020 Oct 17;34(10):1–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23475>
 18. Citu C, Gorun F, Motoc A, Sas I, Gorun OM, Burlea B, et al. The Predictive Role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 Mortality. *Diagnostics*. 2022;12(1):122.
 19. Sangging PRA, Tjiptaningrum A, Kurniati I, Syafrullah SC. Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit (NLR) dan Rasio Monosit Limfosit (MLR) dengan Prediktor Keparahan pada Pasien COVID-19. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*. 2021;5(2):111–5.
 20. Jannah R, Raihan, Rizal S. Faktor yang Memengaruhi Luaran Pasien COVID-19 yang Dirawat di RSUD Dr Zainoel Abidin Banda Aceh. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. 2022;22(3):9–19.
 21. Sipahutar NE, Dairi LB, Sibarani JP, Sihombing JR. Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dengan Derajat Keparahan Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Martha Friska Medan Tahun 2021. *NJM*. 2023;9(1):61–4.
 22. Statsenko Y, Al Zahmi F, Habuza T, Almansoori TM, Smetanina D, Simiyu GL, et al. Impact of Age and Sex on COVID-19 Severity Assessed From Radiologic and Clinical Findings. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2022 Feb 25;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.777070/full>
 23. Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 11, *Aging and Disease*. International Society on Aging and Disease; 2020. p. 668–78.
 24. Dahlwi H, Zaini R, Almehmadi M. WBCs, Neutrophils to Lymphocytes, Monocytes to Lymphocytes and Platelets to Lymphocytes Ratios to Predict the Severity of COVID-19 Cases among Intensive Care Unit Patients. *Acta Scientific Medical Sciences*. 2021;5(9):57–62.
 25. S. P, Patil N. Study Correlating Lymphocyte to Monocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio with the Severity in COVID-19 Patients: A Cross

Sectional Study. International Journal of Advances in Medicine [Internet].
2021 Jan 27;8(2):201. Available from:
<https://www.ijmedicine.com/index.php/ijam/article/view/2669>