

ARTIKEL PENELITIAN

Hubungan RNL dan Kadar IL-6 dengan Waktu Konversi Negatif Pasien Rawat Inap COVID-19

Syifa Laili Aminy¹, Netti Suharti², Dwitya Elvira³

1. Program Studi Ilmu Biomedis Program Magister, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia; 2. Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia; 3. Bagian Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang, Indonesia.

Korespondensi: Netti Suharti, nettisuharti@med.unand.ac.id, 08116663840

Abstrak

Tujuan: Mengetahui hubungan antara RNL dan kadar IL-6 dengan waktu konversi negatif pada pasien rawat inap COVID-19. **Metode:** Penelitian *cross sectional* dengan 50 berkas rekam medis pasien rawat inap COVID – 19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari 2021 sampai Desember 2021. Pengolahan data menggunakan aplikasi SPSS dengan uji korelasi Pearson karena data terdistribusi normal. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara nilai RNL dengan waktu konversi, sedangkan antara kadar IL-6 dengan waktu konversi terdapat hubungan yang signifikan. **Kesimpulan:** tidak terdapat hubungan yang signifikan antara RNL dengan waktu konversi negatif dan terdapat hubungan yang signifikan antara kadar IL-6 dengan waktu konversi negatif COVID – 19 pada pasien yang menjalani rawat inap.

Kata kunci: RNL; IL-6; waktu konversi negatif; COVID-19

Abstract

Objectives: To determine the relationship between RNL and IL-6 levels with negative conversions time in COVID-19 hospitalized patients. **Methods:** A cross sectional study with 50 medical record files of inpatients with COVID-19 at Dr. RSUP. M. Djamil Padang period January 2021 to December 2021. Data processing uses the SPSS application with the Pearson correlation test because the data is normally distributed. **Results:** The results showed that there was no significant relationship between RNL values and time conversion, while IL-6 levels with conversion time had a significant relationship. **Conclusion:** there is no significant relationship between RNL and negative conversion time and there is a significant relationship between IL-6 levels and negative COVID-19 conversion time in hospitalized patients.

Keywords: RNL; IL-6; negative conversions time; COVID-19

PENDAHULUAN

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19), yang disebabkan oleh sindrom pernapasan akut parah coronavirus 2 (SARS-CoV-2), telah menginfeksi jutaan orang dan merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia. Pada 13 Juni 2021, WHO melaporkan bahwa jumlah kasus global COVID-19 telah mencapai 174.918.667, dengan sekitar 3.782.490 kematian. Ada total 33.317.282 kasus di Asia Tenggara saja. Berdasarkan data yang dirilis Komisi Penanggulangan COVID-19 dan Komisi Pemulihan Ekonomi Nasional (KPCPEN) pada 13 Juni 2021, kasus COVID-19 di Indonesia sebanyak 1.911.358 dengan jumlah pasien 52.879 telah meninggal.²³ Hingga saat ini, jumlah kasus positif terkonfirmasi di Sumatera Barat sebanyak 103.988 kasus dan 2.353 meninggal dunia.²⁴

Tingginya angka kematian akibat COVID-19 ini diakibatkan beberapa faktor, yaitu faktor individu dan faktor eksternal. Beberapa faktor dapat mempengaruhi pasien COVID-19. Proses penuaan, obesitas, pasien dengan komorbiditas, akan mengalami gejala SARS-CoV-2 yang lebih parah karena respons inflamasi kronis hiperaktif serta perubahan struktural dan fungsional pada organ.¹⁹ Salah satu penyebab respon inflamasi kronis yaitu terus meningkatnya jumlah neutrofil dan rendahnya jumlah limfosit sehingga sistem imun terus memproduksi sitokin IL-6 pada pasien sehingga terjadinya badai sitokin yang dapat berujung pada kematian mendadak.¹⁵

Pengujian laboratorium memainkan peran penting dalam menangani COVID-19, mulai dari diagnosis, pemantauan pengobatan, prognosis, dan pemantauan. Pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan untuk investigasi COVID-19

antara lain PCR, imunologi dan hematologi.²⁵ Investigasi ini membutuhkan identifikasi dini kondisi pada pasien yang berisiko gejala memburuk. Tes laboratorium sederhana, seperti mengukur nilai rasio neutrofil-limfosit, diketahui digunakan sebagai faktor untuk menentukan prognosis pasien dalam berbagai pengaturan klinis.²²

Rasio neutrofil-limfosit merupakan faktor prognostik penting yang mempengaruhi prognosis kasus infeksi SARS-CoV-2 yang parah, dan penanda imunologis (sel T CD4+, sel T CD8+, NLR, dll.) menjadi prediktor independen dari keparahan dan proses kemanjuran terapi. Oleh karena itu, peningkatan jumlah neutrofil menunjukkan kekuatan respon inflamasi pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2. Selain itu, limfosit menunjukkan kerusakan sistem kekebalan tubuh dari infeksi virus. Salah satu fungsi NLR sebagai faktor yang mencerminkan ketidakseimbangan kekuatan inflamasi dan respon imun pada pasien terinfeksi SARS-CoV-2. Sel T CD8+ adalah penipisan limfosit utama dan NLR berfungsi sebagai prediktor perkembangan penyakit parah pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2.^{7,21}
20

IL-6 didefinisikan sebagai sitokin inflamasi fase akut; tingkat serumnya mencerminkan derajat peradangan paru. Beberapa penelitian menganggap IL-6 sebagai prediktor independen dari keparahan COVID-19.^{16,18} Tingginya kadar IL-6 dapat diprediksi kondisi pasien dan dapat mempengaruhi masa pemulihan pasien COVID-19.^{6,4}

Pasien dengan gejala ringan sembuh dalam waktu sekitar satu minggu, sedangkan pasien dengan gejala berat mengalami gagal napas progresif karena virus merusak alveoli dan menyebabkan kematian.¹⁷ Pada pasien yang dinyatakan

positif COVID-19, semakin tidak bergejala maka akan semakin cepat masa konversi menjadi negatif, sedangkan pasien COVID-19 dengan gejala berat maka akan semakin lama waktu konversinya menjadi negatif. Hal itu dikarenakan begitu terjadi ledakan (badai sitokin) akibat meningkatnya sitokin proinflamasi IL-6 di dalam tubuh pasien, maka sel imun akan berhasil membunuh seluruh virus tersebut, akan tetapi jika semakin banyak pelepasan sitokin IL-6 yang tak terkendali maka akan merusak organ dan sel serta peradangan akan semakin parah.¹

Berdasarkan masih sedikitnya data yang menjelaskan mengenai nilai RNL dan kadar IL-6 yang berhubungan dengan konversi negatif virus COVID-19, dan belum ada upaya preventif berdasarkan faktor risiko tersebut, maka peneliti ingin melakukan penelitian tentang ini. Berdasarkan data pasien rawat inap pasien COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang, dilakukan analisis mengenai hubungan antara Rasio Neutrofil Limfosit dan kadar IL-6 dengan waktu konversi negatif pasien rawat inap COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari 2021-Desember 2021.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang menggunakan desain *cross sectional* dimana variabel independen dan dependen diteliti dalam waktu yang sama. Data merupakan data sekunder yang diambil dari berkas rekam medis penderita COVID-19 yang menjalani rawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Padang dari bulan Januari 2021 – 31 Desember 2021. Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang dari bulan September 2021 – Juli 2022. Dalam penelitian ini jumlah sampel yang

diambil adalah 50 sampel. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *simple random sampling*. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah berkas rekam medis penderita COVID-19 yang menjalani rawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Padang dari bulan Maret 2020 – 31 Desember 2021 dan dapat diakses saat penelitian dilakukan. Memiliki data lengkap yang diperlukan untuk penelitian yaitu umur, jenis kelamin, ada atau tidak komorbid, hasil RT-PCR positif dan negatif, RNL, kadar IL-6. Pengumpulan data sekunder dilakukan dengan menelusuri dan menelaah rekam medis pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Data yang diperlukan adalah umur, jenis kelamin, ada atau tidak komorbid, RNL, kadar IL-6, tanggal pasien dinyatakan positif terinfeksi COVID-19 dan tanggal pasien dinyatakan konversi / sembuh. Data di analisis menggunakan SPSS. Analisis univariat dilakukan terhadap setiap variabel dari hasil penelitian. Data ditampilkan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi, rerata, median dan standar deviasi. Analisis bivariat dilakukan untuk melihat hubungan antara dua variabel yaitu variabel independen dan dependen. Data di uji dengan korelasi Pearson.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah sampel yang memenuhi kriteria penelitian dari jumlah tersebut dengan minimal sampel penelitian adalah sebanyak 50 sampel. Sampel penelitian telah dilakukan uji normalitas dengan uji Kolmogorov Smirnov dengan hasil data terdistribusi normal dengan nilai sig >0,05, maka analisis bivariat menggunakan korelasi pearson. Tabel 1 menunjukkan hasil analisis nilai rerata RNL, kadar IL-6

dan waktu konversi negatif pada sampel penelitian.

Tabel 1. Rerata nilai RNL, Kadar IL-6 dan Waktu Konversi Negatif Pasien Rawat Inap COVID-19

Variabel	Mean (SD)	Min	Maks
RNL	7,89 (7,51)	0,1	31,3
IL-6 (pg/mL)	49,91(47,35)	1,8	271,7
Waktu Konversi (hari)	13,96 (4,30)	7,0	27,0

Berdasarkan hasil analisis univariat variabel penelitian. Didapatkan hasil rerata nilai RNL 7,89, kadar IL-6 49,91 pg/mL dan waktu konversi negatif 14,00 hari. Peneliti mendapatkan median nilai RNL adalah 4,75. Hasil yang tidak beda jauh ditemukan yaitu 4.24 (3.0-10.87) pada 16 orang pasien COVID-19 derajat berat di Cina.² Penelitian pada 92 orang pasien COVID-19 derajat berat di China mendapatkan *cut off* RNL 5 untuk memprediksi tingkat keparahan COVID-19, yaitu 74 (80,4%) pasien mendapatkan RNL >5.⁷

Penelitian Shi *et al.*, (2020) mendapatkan median RNL 6,78 (3,79-11,85) pada 36 orang pasien COVID-19 derajat berat. Penelitian multivariat mendapatkan RNL $\geq 2,973$ (HR= 2,64, IK 95%: 1,42-4,91, $p=0,002$) pada pasien COVID-19 derajat berat.¹⁰ Hasil yang berbeda ini kemungkinan disebabkan oleh sudah terjadi infeksi sekunder oleh bakteri kurang dari 6 jam.¹⁴

Penelitian ini mendapatkan nilai median kadar IL-6 adalah 39,95 pg/mL. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan yang dinyatakan oleh Sayah *et al.*, (2020) bahwa *cut off* 42 pg/mL dapat mendeteksi >90% pasien yang berisiko menderita COVID-19 derajat berat (AUROC= 0.972) dan *cut off*

83 pg/mL merupakan prediktor kuat terjadi kematian (AUROC 0,94). Cruz *et al.*, (2020) menyatakan IL-6 >86,95 pg/mL merupakan prediktor *outcome* terburuk. Hasil yang berbeda didapatkan oleh Aziz *et al.*, (2020) pada penelitian meta analisis terhadap 1426 pasien di China, kadar IL-6 yang didapatkan pada kelompok COVID-19 derajat berat adalah 56.8 pg/mL (41.4-72.3) pg/mL.²⁶

Penelitian dengan hasil berbeda oleh Liu *et al.*, (2020) mendapatkan median IL-6 yang lebih rendah pada COVID-19 derajat berat yaitu 17,6 (4,8-40,9) pg/mL, Shi *et al.*, (2020) mendapatkan median IL-6 lebih rendah lagi yaitu 10 (10,1- 29) pg/mL. Penelitian ini menggunakan parameter IL-6 yang diperiksa pada saat datang ke rumah sakit. Cruz *et al.*, (2020) menyatakan pengukuran IL-6 hanya pada saat awal perawatan merupakan hal yang tidak tepat untuk dapat memprediksi *outcome* secara akurat, atau sebagai pedoman terapi karena proses dinamika inflamasi selama infeksi SARS CoV-2. Analisis kinetika IL-6 memperlihatkan bahwa kadar IL-6 meningkat sementara pada pasien yang telah mendapat pengobatan.¹³

Pada penelitian ini didapatkan waktu median yang sama yaitu sebesar 14,00 hari, dengan rentang waktunya yang sama yaitu sebesar 7 – 27 hari. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian di China yang menunjukkan median waktu konversi yang sama. Dari 59 pasien yang dievaluasi oleh Hu *et al.*, ditemukan bahwa waktu median *communicable period* (waktu yang dibutuhkan dari pertama kali pasien dinyatakan positif sampai mendapatkan hasil pemeriksaan yang negatif) adalah 14 hari dengan rentang waktu 4 – 25 hari.³

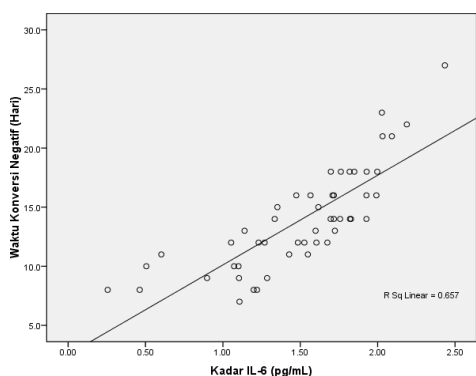
Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian lain yang menunjukkan konversi

negatif terjadi pada hari ke 14 (dengan rentang 10 – 18 hari) dari hari pertama pemeriksaan menemukan hasil positif. Selain itu dilaporkan juga bahwa durasi median keberadaan RNA virus adalah 20 hari (interval 17 – 24) pada pasien yang sembuh dari infeksi COVID – 19. Perbedaan hasil yang tidak terlalu jauh berdasarkan literatur disebabkan oleh perbedaan jumlah sampel, metode *sampling* dan keparahan penyakit serta penyakit komorbid pasien.⁵

Tabel 2. Hubungan nilai RNL, Kadar IL-6 dengan Waktu Konversi Negatif Pasien Rawat Inap COVID-19

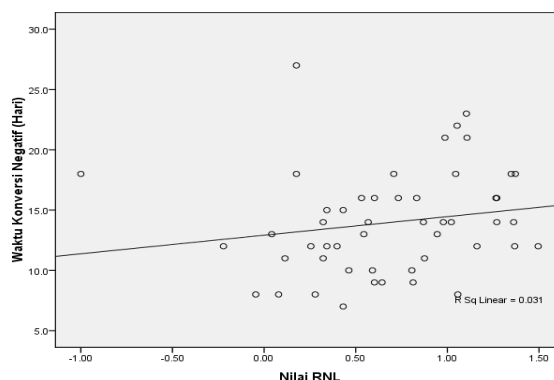
Variabel	Waktu Konversi Negatif	
	r	p value
Nilai RNL	0,177	0,219
Kadar IL-6 (pg/mL)	0,811	0,000

Berdasarkan hasil analisis statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan/bermakna dengan kekuatan hubungan yang sangat lemah antara nilai RNL dan waktu konversi negatif sedangkan kadar IL-6 dan waktu konversi negatif terdapat hubungan yang signifikan dengan kekuatan hubungan yang sangat kuat yaitu nilai r sebesar 0,811.



Pada gambar 1 dapat dilihat bahwa nilai R square hubungan RNL dengan waktu

konversi adalah 0,031. Waktu konversi bisa dijelaskan sebesar 3,1% oleh nilai RNL.



Pada gambar 2 dapat dilihat bahwa nilai R square hubungan kadar IL-6 dengan waktu konversi adalah 0,657, waktu konversi bisa dijelaskan sebesar 65,7% oleh kadar IL-6.

Hasil penelitian ini berbeda dengan Liu et al. menunjukkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara peningkatan RNL dan peningkatan waktu tinggal dan waktu konversi ($p=0,018$). Sebuah studi oleh Zhou et al., 2020 menemukan bahwa peningkatan RNL secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan kematian dan keparahan penyakit COVID-19-nya. Temuan ini didukung oleh teori bahwa infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan kerusakan limfosit, yang menyebabkan penurunan jumlah limfosit dan gangguan sistem kekebalan. Peningkatan RNL dapat terjadi karena peningkatan neutrofil disertai dengan penurunan limfosit. Oleh karena itu, kadar RNL yang tinggi menunjukkan respon inflamasi yang tidak seimbang dan berhubungan dengan inflamasi yang parah.⁵

Nilai RNL dengan waktu konversi tidak memiliki hubungan yang bermakna sedangkan kadar IL-6 dengan waktu konversi memiliki hubungan sangat kuat bisa disebabkan oleh patogenesis dan patofisiologi COVID-19. Saat virus

menginfeksi inang tidak akan langsung menunjukkan gejala infeksi. Masa inkubasi pada infeksi COVID-19 memiliki rentang 3-14 hari. Hal ini ditandai dengan jumlah sel darah putih dan limfosit yang normal atau sedikit menurun dan pasien tanpa gejala. Setelah ini, virus mulai menyebar melalui aliran darah, terutama di organ yang mengekspresikan ACE2, dan pasien mulai mengalami gejala ringan 4 hingga 7 hari setelah gejala pertama, kondisi pasien mulai memburuk dan sesak napas dimulai, dengan penurunan jumlah limfosit dan lesi paru yang memburuk. Kegagalan untuk menyelesaikan fase ini menyebabkan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), sepsis, dan komplikasi lainnya. Tingkat keparahan klinis berhubungan dengan usia (>70 tahun), penyakit penyerta seperti diabetes, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), hipertensi, dan obesitas.^{6 12}

Infeksi virus dapat memicu respons imun yang berlebihan pada inang. Ini dapat menyebabkan reaksi berlebihan yang secara kolektif dikenal sebagai "badai sitokin". Badai sitokin adalah suatu proses respon inflamasi yang berlebihan yang mengakibatkan produksi sitokin yang cepat dan masif sebagai respon terhadap infeksi. Peningkatan sitokin proinflamasi yang cepat ini memicu infiltrasi inflamasi melalui jaringan paru, menyebabkan cedera epitel dan endotel paru. Kerusakan ini dapat menyebabkan ARDS, *multiple organ failure*, dan kematian dalam waktu singkat.^{6 4}

Perbedaan hasil ini juga disebabkan oleh perbedaan durasi onset penyakit, yang dapat mempengaruhi skor RNL. Sebagian besar peserta penelitian merupakan rujukan dari berbagai daerah dengan berbagai penyakit penyerta, beberapa di antaranya sudah mendapatkan pengobatan. Sebuah studi

Italia oleh Gelzo et al., (2020) menemukan bahwa pemberian steroid dapat mempengaruhi RNL. Sebagai aturan, tes PCR dilakukan 10 hari setelah pasien dinyatakan positif. Selain itu, tes positif dapat dilakukan kemudian, mengurangi waktu pergantian. Pasien juga terinfeksi sebelum tes, tetapi tidak memiliki gejala. Kemungkinan lain dari kurangnya korelasi antara RNL dan waktu konversi negatif adalah peneliti tidak memisahkan kelompok pasien yang diklasifikasikan sebagai sakit parah dan kritis.¹¹

Hasil studi tentang hubungan kadar IL-6 dan waktu konversi dalam penelitian ini sejalan dengan Liu et al., 2020, di mana baseline IL-6 dikaitkan dengan gejala COVID-19 yang parah. Tingkat IL-6 yang tinggi juga dikaitkan dengan karakteristik CT scan dada yang buruk. Penurunan kadar IL-6 yang signifikan terlihat pada pasien pasca-Covid-19. Studi tersebut juga mengatakan bahwa mengukur kadar IL-6 dapat menjadi penanda yang berguna untuk memantau pasien COVID-19 yang parah dan menentukan kapan pasien menjadi negatif. Pasien dengan kriteria infeksi COVID-19 yang ketat memerlukan penanganan yang lebih intensif dan memiliki prognosis yang relatif buruk. Peningkatan IL-6 dikaitkan dengan keparahan penyakit, dengan tingkat menurun selama remisi dan meningkat sebagai infeksi memburuk. Oleh karena itu, IL-6 adalah penanda potensial untuk memantau pasien COVID-19 yang parah. Pengobatan dengan target IL-6 efektif dalam mengatasi badai sitokin infeksi COVID-19 yang sedang berlangsung.³

Penelitian oleh Zhu et al (2020) mendapatkan bahwa kadar IL-6 pada COVID-19 derajat berat lebih tinggi dibandingkan kelompok ringan-sedang pada *baseline* pada 5-10 hari setelah onset penyakit, dan menurun secara bertahap

serta mencapai kadar yang sama dengan kelompok ringan-sedang setelah 10 hari pengobatan. Pada pasien yang dinyatakan positif COVID-19, semakin tidak bergejala maka akan semakin cepat masa konversi menjadi negatif, sedangkan pasien COVID-19 dengan gejala berat maka akan semakin lama waktu konversinya menjadi negatif. Hal itu dikarenakan begitu terjadi ledakan (badai sitokin) akibat meningkatnya sitokin proinflamasi IL-6 di dalam tubuh pasien, maka sel imun akan berhasil membunuh seluruh virus tersebut, akan tetapi jika semakin banyak pelepasan sitokin IL-6 yang tak terkendali maka akan merusak organ dan sel serta peradangan akan semakin parah.¹

DAFTAR PUSTAKA

1. Ragab, D., Salah Eldin, H., Taeimah, M., Khattab, R. and Salem, R.,. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol.* 2020;11:1446.
2. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, 2020. Clinical value of immune-inflammatory parameters to asses the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis.* 2020;95:332-339.
3. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease- (COVID-19): Systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 2020;8(1):1–10.
4. Lingeswaran, M., Goyal, T., Ghosh, R., & Suri, S. Inflammation , Immunity and Immunogenetics in COVID-19:A Narrative Review. *Indian of Clinical Biochemistry.* 2020;35(3):260–273.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
6. Gennaro, F. Di, Pizzol, D., Marotta, C., Antunes, M., Racalbutto, V., Veronese, N., & Smith, L. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives:A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*,2020;17(2690):1–11.
7. Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., Zhang, et al,.. Neutrophil-to- lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *J Transl Med.* 2020;18(1):206-215.
8. Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Sinto, R., ... Yunihastuti, E. Coronavirus Disease 2019 : Tinjauan

SIMPULAN

Tidak terdapat hubungan yang bermakna dan memiliki kekuatan hubungan yang sangat lemah antara RNL dengan waktu konversi negatif pada pasien rawat inap COVID-19. Terdapat hubungan yang signifikan dengan kekuatan hubungan yang kuat antara IL-6 dengan waktu konversi negatif pada pasien rawat inap COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang dan waktu konversi dapat dijelaskan 65,7% oleh kadar IL-6.

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak ada.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada.

- Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*,2020; 7(1): 45–67.
9. Sayah W, Berkane I, Guermache I, Sabri M, Lakhali FZ, Rahali SY et al., Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. In *Cytokine volume*.2021;(141):1-8.
 10. Shi S, Liu X, Xiao J, Wang H, Chen L, Li J et al., Prediction of adverse clinical outcomes in patients with coronavirus disease 2019. In *Research Article, WILEY*.2020:1-9.
 11. Gelzo M, Cacciapuoti S, Pinchera B, De Rosa A, Cerneria G, Scialo F et al.. Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio in COVID-19 Patients: Still valid in patients that had started therapy? In *Brief research report article Front. Public health*.2021:1-7.
 12. Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Sinto, R., ... Yuniastuti, E. Coronavirus Disease 2019 : Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*,2020; 7(1): 45–67.
 13. Cruz AS, Frias AM, Oliveira AI, dias L, Matos AR, Carvalho A et al., Interleukin-6 is a biomarker for the development of fatal severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 Pneumonia. *Front Immunol*. 2020; 12:1-10.
 14. Long H, Yang AP, Liu JP, Tao WG, Li HM,. The diagnostic and predictive of role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*.2020;84:1-7.
 15. de Frel D.L., Atsma D.E., Pijl H., Seidell J.C., Leenen P.J.M., Dik WE.A and van Rossum E.F.C.The Impact of Obesity and Lifestyle on the Immune System Susceptibility to Infections Such as COVID-19. *Front Nutr*. 2020.7:597600.
 16. El-Shabrawy M, Alsadik ME, El-Shafei M, Abdelmoaty AA, Alazzouni AS, Esawy MM, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein/albumin ratio as predictors of COVID-19 severity and mortality. *Egypt J Bronchol*. 2021;15(1):1–7.
 17. Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19):a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes New Infect*. 2020;35:100679.
 18. Luan YY, Yao YM. The clinical significance and potential role of C-reactive protein in chronic inflammatory and neurodegenerative diseases. *Front Immunol*. 2018;9:1–8.
 19. Bajaj V.,Gadi N., Spihlman A.P., Wu S.C., Choi C.H.,and Moulton V.R. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune to Coronavirus Infections?.*Front Physiol*. 2021. 11:571416.
 20. Wang, Y. et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin Infect Dis*. 2020;1(165):1–13.
 21. Qin, C. et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-768
 22. Lee, J. S., Kim, N. Y., Na, S. H., Youn, Y. H., & Shin, C. S. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine*. 2018;97(26):1–5.
 23. Koh HK, Geller AC, Vanderweele TJ. Deaths from COVID-19. *JAMA*. 2020;325(2):1.

24. BPS.2020. Sumatera Barat Dalam Angka.
25. Yusra, Y., & Pangestu, N. Pemeriksaan Laboratorium pada Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Medica Hospitalia. J Med.* 2020;7(1A):304–319.
26. Aziz M, Fatima R, Assaly R,. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19:A meta-analysis. In *Wiley Public Health Emergency Collection.*2020:1-4