

RASIO LIMFOSIT-MONOSIT SEBAGAI PREDIKTOR KEPARAHAN DAN KESINTASAN PADA PASIEN COVID-19 DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA

KARYA TULIS ILMIAH

Dimaksudkan untuk Memenuhi Sebagian Syarat

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

di Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh:

FERGIELA RAHEL SAMPELINTIN

41180314

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA
YOGYAKARTA

2022

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
SKRIPSI/TESIS/DISERTASI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Kristen Duta Wacana, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fergiela Rahel Sampelintin
NIM : 41180314
Program studi : Program Studi Kedokteran
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*None-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

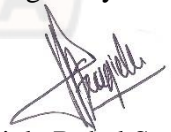
“RASIO LIMFOSIT-MONOSIT SEBAGAI PREDIKTOR KEPARAHAN DAN KESINTASAN PADA PASIEN COVID-19 DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA”

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti/Noneksklusif ini Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama kami sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Yogyakarta
Pada Tanggal : 9 Agustus 2022

Yang menyatakan



(Fergiela Rahel Sampelintin)

NIM.41180314

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul :

**RASIO LIMFOSIT-MONOSIT SEBAGAI PREDIKTOR KEPARAHAN
DAN KESINTASAN PADA PASIEN COVID-19 DI RUMAH SAKIT
BETHESDA YOGYAKARTA**



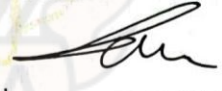
Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

FERGIELA RAHEL SAMPELINTIN
41180314

Dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Duta Wacana
Dan dinyatakan DITERIMA
Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran pada tanggal : 1 Juli 2022

Nama Dosen

Tanda Tangan

- | | |
|--|---|
| 1. dr. Wiwiek Probowati, Sp.PD-KHOM, FINASIM
(Dosen Pembimbing I) | :  |
| 2. dr. Yustina Nuke Ardiyan, M. Biomed
(Dosen Pembimbing II) | :  |
| 3. dr. Lucas Nando Nugraha, M. Biomed
(Dosen Penguji) | :  |

Yogyakarta, 1 Juli 2022

Disahkan Oleh :

Dekan



dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D

Wakil Dekan Bidang I Akademik



dr. Christiane Marlene Sooi, M.Biomed

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

RASIO LIMFOSIT-MONOSIT SEBAGAI PREDIKTOR KEPARAHAN DAN KESINTASAN PADA PASIEN COVID-19 DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA

Yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagian syarat untuk menjadi Sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, adalah bukan hasil tiruan atau duplikasi dari karya pihak lain di Perguruan Tinggi atau instansi manapun, kecuali bagian yang sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

Jika dikemudian hari didapatkan bahwa hasil skripsi ini adalah hasil plagiasi atau tiruan dari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenai sanksi yaitu pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, 1 Juli 2022



(FERGIELA RAHEL SAMPELINTIN)

41180314

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : **FERGIELA RAHEL SAMPELINTIN**

NIM : **41180314**

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*), atas karya ilmiah saya yang berjudul:

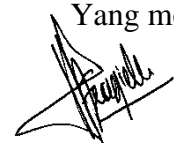
**RASIO LIMFOSIT-MONOSIT SEBAGAI PREDIKTOR KEPARAHAN
DAN KESINTASAN PADA PASIEN COVID-19 DI RUMAH SAKIT
BETHESDA YOGYAKARTA**

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, 1 Juli 2022

Yang menyatakan,



Fergielah Rahel Sampelintin

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Tuhan Yesus Kristus atas kasih, penyertaan, dan karunia-Nya sehingga karya tulis ilmiah yang berjudul “Rasio Limfosit-Monosit sebagai Prediktor Keparahan dan Kesintasan pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta” dapat selesai.

Penelitian ini dilakukan demi memenuhi salah satu persyaratan untuk menjadi Sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta. Peneliti menyadari bahwa karya tulis ini masih jauh dari sempurna akibat keterbatasan dari penulis sehingga penulis memohon maaf atas kekurangan yang ada serta bersedia untuk selalu menerima saran dan kritik sehingga di kemudian hari bisa lebih baik lagi. Peneliti juga ingin mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu, membimbing, mengarahkan, dan juga senantiasa mendukung penulisan karya tulis ini dari awal hingga selesai, yaitu:

1. Tuhan Yesus Kristus yang senantiasa ada dan memberi hikmat, kasih, serta kekuatan sehingga penelitian dan penulisan karya tulis ini dapat selesai sesuai izin-Nya.
2. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph. D selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana dan juga dr. Christiane Marlene Sooai, M. Biomed selaku Wakil Dekan I Bidang Akademik Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah memberikan izin dalam proses penulisan dan penelitian karya tulis ini.

3. dr. Wiwiek Probowati, Sp. PD-KHOM, FINASIM selaku dosen pembimbing I yang sudah bersedia menjadi pembimbing dan senantiasa meluangkan waktu dan tenaga serta pikiran dalam memberikan bimbingan, arahan, saran, bantuan dan juga dorongan dalam penulisan serta penelitian yang dilakukan oleh penulis.
4. dr. Yustina Nuke Ardiyan, M. Biomed selaku dosen pembimbing II yang juga bersedia menjadi pembimbing dan senantiasa meluangkan waktu dan tenaga serta pikiran untuk mengoreksi, memberi saran, menjawab pertanyaan, dan juga membantu dalam penulisan serta penelitian ini.
5. dr. Lucas Nando Nugraha, M. Biomed selaku dosen penguji yang sudah bersedia meluangkan waktu dan tenaga serta senantiasa memberikan masukan dalam penyelesaian karya tulis ini.
6. dr. Purwoadi Sujatno, Sp. PD., MPH selaku direktur Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta yang telah memberikan izin penelitian dan juga dr. T. A. Ririell Kusumosih, Sp. OG selaku *chairperson* Komisi Etik Penelitian Kesehatan RS Bethesda Yogyakarta yang telah memberikan keterangan layak etik sehingga penelitian ini dapat dilaksanakan. Kepada Bapak Yuson selaku pengurus Litbangkes yang telah membantu proses perizinan pelaksanaan penelitian juga Bu Yulis dan Bu Rina dari bagian Rekam Medis yang telah bekerja sama dan bersedia direpotkan dalam pengambilan data penelitian.
7. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta yang telah mengajar, membimbing, dan memberi bantuan kepada saya selama berkuliah. Seluruh karyawan di Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta yang senantiasa membantu terutama dalam proses administrasi dalam proses pembuatan karya tulis ini.

8. Bapak Ir. Elias Paongan, M. Si dan Ibu dr. Neveron Warti selaku orang tua peneliti yang senantiasa mendoakan dan memberikan semangat, motivasi, serta dukungan yang tidak henti-hentinya hingga saat ini.
9. Teo Hardven Sampelintin selaku adik penulis yang telah mendoakan dan menyemangati serta bersedia membantu peneliti dalam pengurusan karya tulis ini.
10. Teresa Inawa Paongan, Desra Tangdiseru, Shelia Sampelintin, Tania Tandiappang, Filia Pakiding, dan Lian Tandiallo selaku saudara peneliti yang senantiasa mendoakan dan memberi semangat dalam mengerjakan karya tulis ini.
11. Anak mageran yaitu Christiana Shelly B. S., Nathania Fs., Geasella Haylung W., dan Wahyuning Angger M. selaku sahabat yang selalu memberikan semangat dan bantuan kepada peneliti selama kuliah dan penulisan karya tulis ini.
12. Anak rumpi yaitu Marietta Grace, si NIM 315 Gusti Ayu Jacinda A. F, dan Fridolin Soviani P. A. P sebagai sahabat penulis yang selalu memberi dukungan dan bantuan serta sudah mendengar curhatan peneliti selama penulisan karya tulis ini.
13. Anak dan mantan anak kos 60 yaitu Veren Amoreta V., Maria Avelina J. K., Inne Nove J. S., Lisa Jessica, Gabrielle Irene M., Christine Johanna A.,

dan Yemima M. N. yang sudah membantu dan menemani peneliti sejak masa awal perkuliahan dan juga kehidupan sebagai anak kos.

14. Teman-teman STERNUM (Angkatan 2018) selaku sejawat Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang selalu memberi dukungan bagi peneliti,

15. Semua pihak yang turut membantu peneliti dalam menyelesaikan penulisan karya tulis ilmiah ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Akhir kata peneliti berharap agar karya tulis ini tidak hanya bermanfaat bagi peneliti sendiri namun dapat juga bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan.

Yogyakarta, 1 Juli 2022

Penulis,

Fergielah Rahel Sampelintin

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iii
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
ABSTRAK	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan dan Pendidikan.....	4
1.4.2 Manfaat bagi Tempat Penelitian dan Pasien	5
1.4.3 Manfaat bagi Peneliti	5
1.5 Keaslian Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	11
2.1 Tinjauan Pustaka.....	11
2.1.1 COVID-19.....	11
2.1.2 Lymphocyte to Monocyte Ratio (LMR)	18
2.2 Landasan Teori	20
2.3 Kerangka Teori.....	23
2.4 Kerangka Konsep	24
2.5 Hipotesis	24

BAB III METODE PENELITIAN.....	25
3.1 Desain Penelitian	25
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	25
3.3 Populasi dan Sampling	25
3.3.1 Populasi Penelitian	25
3.3.2 Sampel Penelitian	26
3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	27
3.5 Besar Sampel	28
3.6 Alat dan Bahan	29
3.7 Pelaksanaan Penelitian.....	29
3.8 Analisis Data.....	30
3.9 Etika Penelitian.....	30
3.10 Jadwal Penelitian	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	32
4.1 Hasil Penelitian.....	32
4.1.1 Analisis Univariat	34
4.1.2 Analisis Bivariat	36
4.2 Pembahasan	38
4.3 Keterbatasan Penelitian	45
BAB V KESIMPULAN DAN SARAH.....	46
5.1 Kesimpulan.....	46
5.2 Saran	46
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN.....	53

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	6
Tabel 2. Definisi Operasional	27
Tabel 3. Jadwal Penelitian.....	31
Tabel 4. Hasil analisis univariat	34
Tabel 5. Hasil uji <i>chi-square</i> derajat keparahan.....	37
Tabel 6. Hasil fisher's exact test kesintasan.....	38



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori.....	23
Gambar 2. Kerangka Konsep.....	24
Gambar 3. Pelaksanaan Penelitian.....	29
Gambar 4. Alur Sampel.....	33



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Instrumen Penelitian.....	53
Lampiran 2. <i>Ethical Clearence</i>	55
Lampiran 3. Surat Pengantar Penelitian.....	56
Lampiran 4. Hasil Analisis SPSS.....	58
Lampiran 5. <i>Curriculum vitae</i> (CV) Peneliti Utama.....	65



**RASIO LIMFOSIT-MONOSIT SEBAGAI PREDIKTOR KEPARAHAN
DAN KESINTASAN PADA PASIEN COVID-19 DI RUMAH SAKIT
BETHESDA YOGYAKARTA**

¹Fergiela Rahel Sampelintin, Wiwiek Probowati¹, Yustina Nuke Ardiyan¹, Lucas Nando Nugraha¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana

Koresponden: Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Jl. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 55224, Indonesia.

Email: penelitianfk@staff.ukdw.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: *Corona virus disease 2019* (COVID-19) merupakan penyakit yang menyerang terutama saluran pernapasan pada manusia. COVID-19 sendiri dinyatakan menyebabkan pandemi sejak Maret 2020. Pada penderitanya, terjadi proses inflamasi sebagai respon untuk melawan *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) sebagai mikroorganisme penyebab COVID. Pada keadaan yang lebih buruk sitokin yang dihasilkan sangat banyak sehingga disebut sebagai badai sitokin. Rasio limfosit-monosit atau *Lymphocyte to monocyte ratio* (LMR) merupakan hasil pembagian antara jumlah limfosit terhadap jumlah monosit. LMR sendiri dikenal sebagai marker inflamasi yang diperkirakan dapat menjadi prediktor derajat keparahan dan kesintasan pada pasien COVID-19

Tujuan: Untuk mengetahui apakah *Lymphocyte to monocyte ratio* (LMR) awal merupakan prediktor derajat keparahan dan kesintasan pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

Metode: Penelitian yang dimulai sejak September 2021 hingga Juni 2022 ini menggunakan desain kohort restrospektif yang bersifat analitik. Sebanyak 137 pasien COVID-19 yang tercatat dirawat inap pada periode Maret 2020 hingga Desember 2021 di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta dilibatkan dalam studi ini. Analisis univariat untuk melihat karakteristik pasien serta analisis bivariat dengan uji *chi-square* dan *fisher's exact test* dilakukan untuk melihat apakah LMR berhubungan dengan derajat keparahan dan kesintasan pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

Hasil: Pada analisis bivariat ditemukan bahwa LMR yang rendah pada awal perawatan tidak berhubungan secara statistik terhadap derajat keparahan ($p = 0.051$) dan kesintasan ($p = 1.000$).

Kesimpulan: Rasio limfosit-monosit atau LMR yang rendah pada awal perawatan bukan merupakan prediktor derajat keparahan dan kesintasan pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

Kata Kunci: Rasio Limfosit Monosit, COVID-19, Derajat Keparahan, Kesintasan.

LYMPHOCYTE TO MONOCYTE RATIO (LMR) AS PREDICTORS OF SEVERITY AND SURVIVAL IN COVID-19 PATIENTS AT BETHESDA HOSPITAL YOGYAKARTA

¹Fergiela Rahel Sampelintin, Wiwiek Probowati¹, Yustina Nuke Ardiyan¹, Lucas Nando Nugraha¹

¹*Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University*

Correspondence: Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University, Jl. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 55224, Indonesia.

Email: penelitianfk@staff.ukdw.ac.id

ABSTRACT

Background: *Corona virus disease* 2019 (COVID-19) is a disease that mainly attacks the respiratory tract in human. COVID-19 has been declared to have caused a global pandemic since March 2020. In COVID-19 patients, inflammatory happens in response to the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) as the microorganism that causes COVID. In worse condition, body produces the cytokines excessively or called as cytokine storm. Lymphocyte to Monocyte Ratio (LMR) is the result of dividing the number of lymphocytes by the number of monocytes. LMR is known as an inflammatory marker which might be used as predictors of severity and survival in COVID-19 patients.

Objective: To determine whether the lymphocyte to monocyte ratio (LMR) in admission is a predictor of severity and survival in COVID-19 patients at Bethesda Hospital Yogyakarta.

Methods: This study started from September 2021 to June 2022 used an analytic retrospective cohort design. A total of 137 COVID-19 patients who were recorded as hospitalized patients between March 2020 to December 2021 at Bethesda Hospital Yogyakarta were included in this study. Univariate analysis to see patient's characteristics as well as bivariate analysis with chi-square test and fisher's exact test were carried out to see whether LMR was associated with severity and survival in COVID-19 patients at Bethesda Hospital Yogyakarta.

Results: In bivariate analysis, it was found that low LMR at the admission was not statistically associated with severity ($p = 0.051$) and survival ($p = 1.000$).

Conclusion: Low lymphocyte to monocyte ratio (LMR) in admission is not a predictor of severity and survival in COVID-19 patients at Bethesda Hospital Yogyakarta.

Keywords: Lymphocyte to Monocyte Ratio, COVID-19, Severity, Survival

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pandemi menurut KBBI diartikan sebagai wabah yang terjadi serempak dan memengaruhi suatu daerah yang luas. Pandemi yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) terjadi sejak tahun 2020 di seluruh dunia. Virus ini pertama kali ditemukan menginfeksi manusia di Wuhan pada Desember 2019 dan menyebabkan *coronavirus disease* (COVID-19) yang sangat mudah ditransmisikan. Meski pun begitu, jika dibandingkan dengan virus MERS-CoV angka mortalitas jauh lebih kecil. Angka mortalitas COVID-19 dilaporkan sebesar 3,1% berdasarkan studi di China sedangkan studi khusus yang dilakukan di Jakarta menunjukkan angka mortalitas pada pasien COVID-19 mencapai 12%. Angka mortalitas pada pasien COVID-19 sangat bervariasi tergantung negara, di mana pada negara dengan penghasilan tinggi atau negara dengan penduduk usia muda yang lebih banyak cenderung memiliki angka mortalitas yang lebih rendah. Pada orang tanpa atau dengan sedikit komorbid juga akan menurunkan angka mortalitas. (Kemendikbud., 2021; Mohamadian et al., 2021; Surendra et al., 2021).

Penegakan diagnosis COVID-19 terdiri dari beberapa prosedur. Penegakan diagnosis diawali dengan melihat apakah seorang pasien memiliki gejala seperti demam, batuk, sesak napas, *myalgia*, *fatigue*, dan gejala lain berupa gejala *gastrointestinal* maupun neurologis. Meskipun begitu, banyak pasien COVID-19 yang tidak mengeluhkan keluhan apapun (*asymptomatic*). Sebelumnya perlu

ditanyakan apakah pasien memiliki kontak dengan orang dengan gejala yang sama, riwayat perjalanan, maupun risiko lain yang memungkinkan terjadinya paparan terhadap virus. Kemudian pemeriksaan lain yang bisa dilakukan adalah pemeriksaan radiologis berupa *X-Ray thorax* dimana biasanya pemeriksaan dilakukan untuk melihat ada tidaknya konsolidasi serta *ground-glass opacities*. Tampilan radiologis ini dipengaruhi oleh seberapa lama infeksi sudah terjadi dan tingkat keparahan dari penyakit. Pemeriksaan lainnya adalah pemeriksaan imunologi yang merupakan salah satu metode sederhana, cepat, dan murah namun sensitivitas dan spesifisitasnya rendah. Pemeriksaan yang masih menjadi baku emas adalah pemeriksaan PCR (*polymerase chain reaction*) yang digunakan untuk mendeteksi asam nukleat atau RNA SARS-CoV-2. (Mohamadian et al., 2021)

Data dari *World Health Organization* (WHO) per 12 Oktober 2021 menunjukkan bahwa kasus terkonfirmasi di seluruh dunia sebanyak 237.655.302 kasus. Dari seluruh kasus yang terkonfirmasi ditemukan bahwa 4.846.981 mengalami kematian (World Health Organization, 2021). Di Indonesia, kasus COVID-19 per 14 Oktober 2021 tercatat sebanyak 4.233.014 kasus dimana pasien yang meninggal dunia di seluruh Indonesia adalah 142.889 orang (Badan Litbangkes Pusdatin dan Paskhas, 2021). Data dari Dinas Kesehatan Daerah Istimewa Yogyakarta sendiri menunjukkan jumlah kasus sejak Maret 2020 hingga Oktober 2021 adalah 155.670 kasus dimana total pasien meninggal hingga Oktober 2021 sebanyak 5.242 orang.

SARS-CoV-2 akan memasuki tubuh dengan menempel pada reseptor khusus yang membantu virus untuk masuk ke dalam sel manusia. Tubuh akan merespon

masuknya virus dengan terjadinya inflamasi baik secara lokal maupun sistemik. Inflamasi sistemik bisa terjadi dan menjadi bagian dari patogenesis COVID-19. Sitokin dan kemokin inflamasi yang berperan sangat beragam seperti IL (*interleukin*)-6, IL-8, TNF- α (*tumor necrosis factor α*), GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), dan lain sebagainya (Mohamadian et al., 2021). Inflamasi sistemik ini diperkirakan bisa menjadi prediktor pada pasien COVID-19. Salah satu marker inflamasi atau parameter yang bisa menggambarkan terjadinya inflamasi sistemik adalah LMR (*Lymphocyte to Monocyte Ratio*). Nilai LMR sendiri bisa didapatkan melalui pembagian antara jumlah limfosit terhadap jumlah monosit. Pemeriksaan ini diperkirakan dapat menjadi prediktor terhadap *outcome* dan prognosis dari COVID-19 (Bg., et al., 2021).

Penelitian mengenai *Lymphocyte to Monocyte Ratio* (LMR) sebagai prediktor pada pasien COVID-19 yang diadakan di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta merupakan bagian dari penelitian payung mengenai COVID-19. Hasil penelitian yang didapatkan diharapkan bisa menjadi gambaran mengenai ada tidaknya hubungan antara LMR yang rendah dengan tingkat keparahan serta kesintasan dari pasien COVID-19 khususnya di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. Jika ditemukan adanya signifikansi, maka LMR bisa menjadi prediktor awal mengenai keadaan pasien sehingga tindakan yang diberikan bisa lebih terarah dan cepat dilakukan. Dengan tindakan yang sesuai, diharapkan bahwa pasien COVID-19 di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta bisa sembuh kembali.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah *Lymphocyte to Monocyte Ratio* (LMR) awal merupakan prediktor derajat keparahan pasien pada pasien COVID-19?
2. Apakah *Lymphocyte to Monocyte Ratio* (LMR) awal merupakan prediktor kesintasan pada pasien COVID-19?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui apakah *Lymphocyte to Monocyte Ratio* (LMR) awal merupakan prediktor pada pasien COVID-19.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui apakah *Lymphocyte to Monocyte Ratio* (LMR) awal merupakan prediktor derajat keparahan pada pasien COVID-19.
2. Mengetahui apakah *Lymphocyte to Monocyte* (LMR) awal merupakan prediktor kesintasan pada pasien COVID-19.
3. Mengetahui karakteristik pasien COVID-19 di RS Bethesda.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan dan Pendidikan

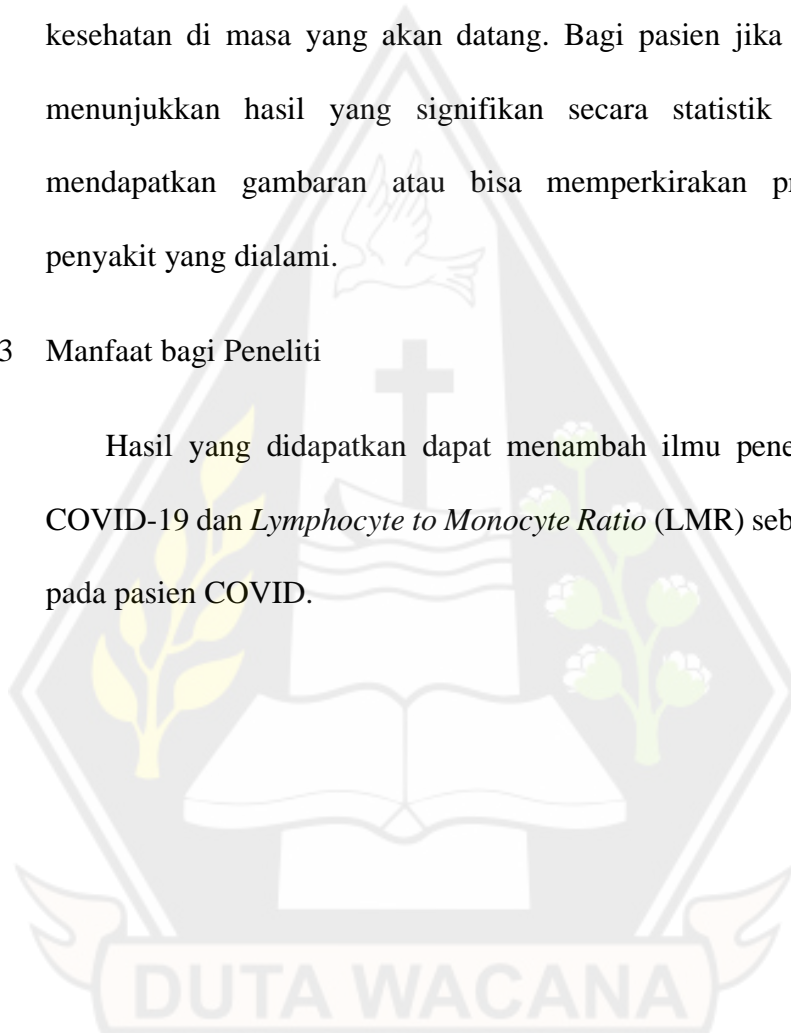
Hasil yang didapatkan dapat menambah pengetahuan mengenai *Lymphocyte to Monocyte Ratio* (LMR) sebagai prediktor pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Bethesda. Selain itu, penelitian ini dapat dijadikan referensi bagi penelitian lain di masa depan.

1.4.2 Manfaat bagi Tempat Penelitian dan Pasien

Memberikan informasi mengenai *Lymphocyte to Monocyte Ratio* (LMR) sebagai prediktor pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Bethesda dan dapat dijadikan bahan evaluasi untuk perencanaan program kesehatan di masa yang akan datang. Bagi pasien jika penelitian ini menunjukkan hasil yang signifikan secara statistik maka pasien mendapatkan gambaran atau bisa memperkirakan prognosis dari penyakit yang dialami.

1.4.3 Manfaat bagi Peneliti

Hasil yang didapatkan dapat menambah ilmu peneliti mengenai COVID-19 dan *Lymphocyte to Monocyte Ratio* (LMR) sebagai prediktor pada pasien COVID.



1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Peneliti	Judul Penelitian	Desain Penelitian	Subjek Penelitian	Hasil
(Goto et al., 2018)	<i>Predictive Value of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in the Preoperative Setting for Progression of Patients with Breast Cancer</i>	Cohort Retrospektif	Sebanyak 239 pasien dengan kanker payudara yang menerima pengobatan kemoterapi adjuvant di Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.	Pada studi ini digunakan <i>cut off value</i> sebesar 6. Ditemukan bahwa pasien dengan LMR yang lebih rendah memiliki <i>disease-free survival rate</i> (DFS) yang lebih buruk. Hasil ini menunjukkan bahwa LMR sebelum tatalaksana dapat dijadikan sebagai marker prognosis pada pasien.
(Zhang et al., 2020)	<i>Clinical and Hematological Characteristics of 88 Patients with COVID-19</i>	Cohort Retrospektif	Pasien yang dirawat di Central Hospital of Wuhan pada 28 Januari hingga 24 Februari. Diambil 88 data pasien yang kemudian dianalisis.	LMR ditemukan lebih rendah pada pasien COVID-19 yang kritis dibandingkan pada pasien derajat sedang dan parah.
(Kalabin et al., 2021)	<i>Role of Neutrophil-to-Lymphocyte, Lymphocyte-to-Monocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as Predictors of Disease Severity in COVID-19 Patients</i>	Cohort Retrospektif	184 pasien yang terkonfirmasi terinfeksi SARS-CoV-2 pada Maret-April 2020 di Harlem Hospital, USA.	<i>Neutrophil to Lymphocyte Ratio</i> (NLR), <i>Platelet to Lymphocyte Ratio</i> (PLR), dan <i>Lymphocyte to Monocyte Ratio</i> (LMR) belum bisa digunakan sebagai prediktor independen untuk mengukur buruknya <i>outcome</i> atau luaran dari pasien COVID-19.
(S. & Patil, 2021)	<i>Study Correlating Lymphocyte to Monocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio with the Severity in COVID-19 Patients: A Cross Sectional Study</i>	Cross Sectional, Observational Study.	Pasien COVID-19 sebanyak 100 orang yang dirawat di Victoria Hospital, Department of Medicine, Bangalore Medical College and Research Institute, Bangalore pada bulan Juni-Agustus 2020.	Terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai LMR dan PLR pada pasien COVID-19 dengan derajat parah dan tidak parah. Ditemukan bahwa sensitivitas LMR adalah sebesar 82,4% sedangkan spesifisitasnya adalah sebesar 84,8%. Untuk PLR sensitivitasnya lebih rendah yaitu 64,7% sedangkan spesifisitasnya tinggi dimana mencapai 93,9%. Keduanya dapat digunakan untuk mendeteksi pasien dengan risiko lebih tinggi.
(Bg et al., 2021)	<i>Neutrophil-to-Lymphocyte, Lymphocyte-to-Monocyte, and Platelet-to-Lymphocyte Ratios: Prognostic Significance in COVID-19</i>	Cross Sectional	100 pasien COVID-19 yang dirawat di Chigateri General Hospital, Devangere.	NLR meningkat pada pasien dengan COVID-19 diikuti juga oleh peningkatan PLR. LMR tidak berhubungan secara statistik dalam menentukan signifikasinya terhadap prognosis dari COVID-19.
(Zhao et al., 2021)	<i>Peripheral Blood Inflammatory Markers in Predicting Prognosis in Patients with COVID-19. Some Differences with Influenza A</i>	Cohort Retrospektif	Sebanyak 285 pasien yang terdiagnosis COVID-19 yang dirawat inap di Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine. Data pasien yang digunakan adalah pasien yang dirawat pada Januari 2020 hingga Februari 2020.	Tingkat keparahan COVID-19 berhubungan dengan beratnya inflamasi yang dapat digambarkan oleh marker inflamasi dari pemeriksaan darah perifer. Didapatkan bahwa LMR lebih rendah pada pasien COVID-19 derajat berat dibandingkan pada derajat ringan.

Penelitian yang dilakukan oleh Goto, *et al.*, (2018) di Osaka City University Graduate School of Medicine melibatkan 239 pasien kanker payudara stadium awal. Sampel darah dari subjek penelitian diambil sebelum memulai terapi menggunakan neoadjuvant chemotherapy (NAC). Sampel darah lalu dianalisis menggunakan *Coutler LH 750 Hematology Analyzer* untuk menghitung jumlah leukosit. LMR lalu diperoleh dengan membagi jumlah leukosit terhadap jumlah monosit. Pada studi ini digunakan *cut off value* sebesar 6.0 dimana sensitifitasnya adalah 61,3% dengan spesifisitas 59,2%. Hasil dari studi ini menunjukkan bahwa pada pasien dengan LMR yang rendah memiliki *disease-free survival rate* (DFS) lebih buruk ($p=0,005$). Pada analisis multivariat diperoleh kesimpulan bahwa LMR yang rendah dapat dijadikan faktor risiko independent untuk DFS ($p=0,008$).

Pasien COVID-19 sebanyak 88 orang yang dirawat inap di Central Hospital of Wuhan pada 28 Januari hingga 24 Februari 2020 diteliti oleh Zhang, *et al.*, (2020). Pasien kemudian dikelompokkan menjadi pasien dengan gejala ringan, pasien dengan gejala sedang, pasien dengan gejala berat, dan pasien kritis berdasarkan gejala yang dilaporkan, hasil pemeriksaan fisik, dan juga hasil tes dari laboratorium. Berdasarkan studi ini ditemukan bahwa LMR pada pasien kritis lebih rendah dibandingkan pada kelompok pasien lain ($p=0,000$).

Studi berikutnya yang menggunakan metode yang sama yaitu cohort retrospektif adalah penelitian oleh Kalabin, *et al.*, (2021) dan Zhao, *et al.*, (2021). Pada penelitian oleh Zhao, *et al.*, (2021) pasien COVID-19 sebanyak 285 orang beserta 446 pasien dengan Influenza A di *Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine* dijadikan sebagai subjek penelitian. Studi ini bertujuan untuk

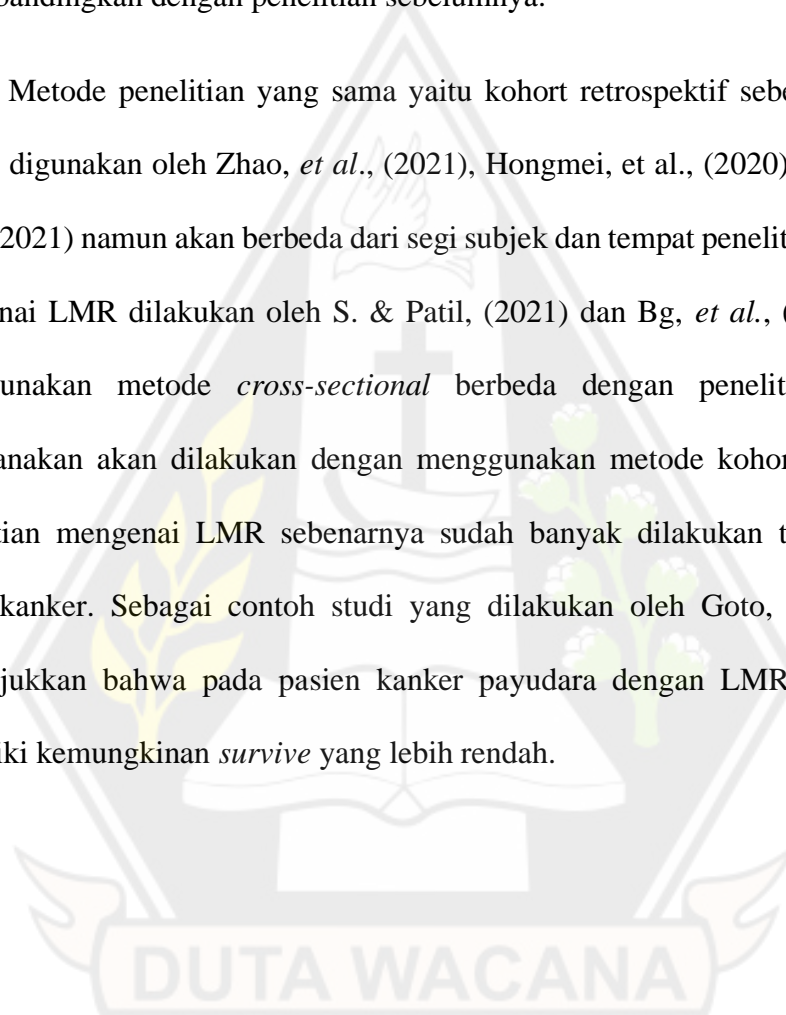
membandingkan karakteristik pasien COVID-19 dengan pasien Influenza A serta untuk mengetahui marker inflamasi apa saja yang dapat berperan untuk menentukan prognosis pada pasien COVID-19. Marker inflamasi yang diteliti dalam studi oleh Zhao, *et al.*, (2021) tidak hanya menggunakan LMR namun juga menggunakan SII (*systemic immune-inflammation index*), RLR, PLR (*platelet-to-lymphocyte ratio*), HsCRP (*high-sensitivity C-reactive protein*), dan IL-6. Berdasarkan studi ditemukan adanya signifikansi secara statistik ($p = <0,001$) yang menunjukkan bahwa marker inflamasi yang diteliti ditemukan lebih tinggi pada pasien COVID-19 derajat berat dibandingkan pada pasien di kelompok ringan. LMR rendah ditemukan pada mereka dengan derajat penyakit yang lebih berat dimana LMR pada pasien COVID-19 dilaporkan lebih rendah dibandingkan pada pasien influenza yang dilibatkan dalam studi ini. Cutt off value dari LMR yang digunakan di oleh Zhao, *et al.*, (2021) adalah sebesar 3,13. Kesimpulan yang berbeda ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Kalabin, *et al.*, (2021) dimana inflamasi seperti LMR, NLR (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*), dan PLR belum bisa dijadikan sebagai prediktor independent dari luaran klinis pada pasien COVID-19. Pada penelitian oleh Kalabin, *et al.*, (2021), sebanyak 184 data pasien diambil dari rekam medis elektronik di *Harlem Hospital*, Amerika Serikat. Pasien kemudian dikelompokkan menjadi pasien yang sembuh dan meninggal serta yang mereka yang harus diintubasi dan tidak diintubasi. Berdasarkan hasil analisis univariat, ditemukan *p-value* untuk LMR sebesar 0,74 sehingga tidak ditemukan adanya hubungan secara statistik antara LMR dengan prognosis pada pasien COVID-19.

Penelitian mengenai LMR juga sudah pernah dilakukan menggunakan metode *cross-sectional* oleh S. & Patil, *et al.*, (2021) dan Bg, *et al.*, (2021). Pada penelitian oleh S. & Patil, *et al.*, (2021), sebanyak 100 data hasil darah pasien diperiksa dalam penelitian dimana *cut off value* dari LMR yang digunakan adalah 2,1. Studi ini dilakukan untuk memeriksa apakah LMR dan PLR sebagai mediator inflamasi dapat digunakan untuk membedakan pasien dengan gejala yang buruk dan ringan. Berdasarkan analisis statistik, ditemukan bahwa LMR yang rendah berhubungan dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dimana nilai p-valuenya adalah 0,00 yang berarti signifikan secara statistik. LMR sendiri diperkirakan memiliki sensitivitas sebesar 82,4% dengan spesifisitas 84,8%. Penelitian lain yang dilakukan oleh Bg, *et al.*, (2021) menemukan hasil yang berbeda dengan hasil penelitian yang sebelumnya disebutkan dalam naskah ini. Pada penelitian yang dilakukan pada Juli hingga Agustus 2020 di Chigateri General Hospital, Davangere pada 100 pasien ditemukan bahwa NLR dan PLR meningkat pada pasien dengan derajat keparahan yang lebih buruk yang ditunjukkan oleh adanya signifikansi dengan p-value <0,05 yaitu 0,004 dan 0,017 sedangkan LMR masih belum bisa dijadikan acuan untuk menilai prognosis pada pasien COVID-19 dimana p-valuenya masih >0,05 yaitu sebesar 0,09.

Penelitian untuk mengetahui hubungan antara rasio limfosit terhadap monosit sebagai faktor prediktor pada pasien COVID-19 sudah pernah dilakukan sebelumnya. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan kesimpulan yang berbeda-beda dimana ada yang menyatakan bahwa LMR yang rendah bisa dijadikan faktor prediktor dan sebagian lainnya menyatakan bahwa LMR belum bisa dijadikan

prediktor pada penderita COVID-19. Di Indonesia sendiri, peneliti belum menemukan adanya penelitian mengenai peran LMR sebagai faktor prediktor pada pasien COVID-19 yang dipublikasikan sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini. Penelitian ini berbeda dari segi metode, subjek, dan tempat penelitian jika dibandingkan dengan penelitian sebelumnya.

Metode penelitian yang sama yaitu kohort retrospektif sebenarnya sudah pernah digunakan oleh Zhao, *et al.*, (2021), Hongmei, *et al.*, (2020), dan Kalabin, *et al.*, (2021) namun akan berbeda dari segi subjek dan tempat penelitian. Penelitian mengenai LMR dilakukan oleh S. & Patil, (2021) dan Bg, *et al.*, (2021) dengan menggunakan metode *cross-sectional* berbeda dengan penelitian ini yang direncanakan akan dilakukan dengan menggunakan metode kohort retrospektif. Penelitian mengenai LMR sebenarnya sudah banyak dilakukan terlebih dalam kasus kanker. Sebagai contoh studi yang dilakukan oleh Goto, *et al.*, (2018) menunjukkan bahwa pada pasien kanker payudara dengan LMR yang rendah memiliki kemungkinan *survive* yang lebih rendah.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Rasio limfosit-monosit atau *Lymphocyte to monocyte ratio* (LMR) yang rendah pada awal perawatan bukan merupakan prediktor derajat keparahan pasien COVID-19 di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.
2. Rasio limfosit-monosit atau *Lymphocyte to monocyte ratio* (LMR) yang rendah pada awal perawatan bukan merupakan prediktor kesintasan pasien COVID-19 di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

5.2 Saran

1. Diharapkan penelitian mengenai rasio limfosit-monosit atau LMR dapat dilakukan tidak hanya pada pasien COVID-19 namun pada penyakit lain sehingga menambah pengetahuan mengenai peran LMR sebagai marker inflamasi.
2. Bagi peneliti selanjutnya dapat meneliti lebih banyak faktor risiko tidak hanya LMR, usia, dan jenis kelamin namun juga faktor risiko lainnya seperti ada tidaknya komorbid, pekerjaan, tingkat pendidikan, adanya perbedaan varian virus dan status vaksinasi seseorang juga dapat ditambahkan di penelitian selanjutnya. Selain itu, penelitian selanjutnya disarankan melibatkan lebih banyak subjek penelitian terutama jika ingin mempelajari mengenai kesintasan. Penelitian dengan desain

DAFTAR PUSTAKA

- Alipoor, S. D., Jamaati, H., Tabarsi, P., & Mortaz, E. (2020). 'Immunopathogenesis of pneumonia in covid-19', *Tanaffos*, 19(2), pp. 79–82.
- Aly, M. M., Meshref, T. S., Abdelhameid, M. A., Ahmed, S. A., Shaltout, A. S., Abdel-Moniem, A. E., & Hamad, D. A. (2021). 'Can hematological ratios predict outcome of covid-19 patients? A multicentric study', *Journal of Blood Medicine*, 12, 505–515. <https://doi.org/10.2147/JBM.S316681>
- Asghar, M. S., Khan, N. A., Haider Kazmi, S. J., Ahmed, A., Hassan, M., Jawed, R., Akram, M., Rasheed, U., Memon, G. M., Ahmed, M. U., Tahniyat, U., & Tirmizi, S. B. (2020). 'Hematological parameters predicting severity and mortality in COVID-19 patients of Pakistan: a retrospective comparative analysis', *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 10(6), 514–520. <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1816276>
- Astuti, I., & Ysrafil. (2020). 'Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response', *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(4), pp. 407–412. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>.
- Badan Litbangkes Pusdatin dan Paskhas. (2021). *Ikhtisar Mingguan COVID-19 di Indonesia*. Jakarta: Kemenkes, pp. 15–16. [https://www.kemkes.go.id/downloads/resources/download/laporan-mingguan-covid/Laporan-Mingguan-Penanganan-Covid-19 Juli-30.pdf](https://www.kemkes.go.id/downloads/resources/download/laporan-mingguan-covid/Laporan-Mingguan-Penanganan-Covid-19%20Juli-30.pdf)
- Badan Pengembangan dan Pembinaan Bahasa (Pusat Bahasa) Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi. (2021). *Kamus Besar Bahasa Indonesia Daring edisi III*. Available at: <https://kbbi.kemdikbud.go.id/> (Accessed: 7 Februari 2022).
- Bg, S., Gosavi, S., Ananda Rao, A., Shastry, S., Raj, S. C., Sharma, A., Suresh, A., & Noubade, R. (2021). 'Neutrophil-to-Lymphocyte, Lymphocyte-to-Monocyte, and Platelet-to-Lymphocyte Ratios: Prognostic Significance in COVID-19', *Cureus*, 13(1), pp. 1–9. <https://doi.org/10.7759/cureus.12622>.

- Borges, L., Pithon-Curi, T. C., Curi, R., & Hatanaka, E. (2020). 'COVID-19 and Neutrophils: The relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps', *Mediators of Inflammation*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8829674>.
- Ferri, F. F. (2022). *COVID-19 Disease COVID-19 Disease* (Vol. 03). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-75570-2.00240-X>
- Gómez-rial, J., Rivero-calle, I., & Salas, A. (2020). 'Role of Monocytes / Macrophages in Covid-19 Pathogenesis: Implications for Therapy', *Infection and Drug Resistance*, 13, pp. 2485–2493.
- Goto, W., Kashiwagi, S., Asano, Y., Takada, K., Takahashi, K., Hatano, T., Takashima, T., Tomita, S., Motomura, H., Hirakawa, K., & Ohira, M. (2018). 'Predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio in the preoperative setting for progression of patients with breast cancer', *BMC Cancer*, 18(1), pp. 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5051-9>
- Jiang, F., Deng, L., Zhang, L., Cai, Y., Cheung, C. W., & Xia, Z. (2020). 'Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)', *Journal of General Internal Medicine*, 35(5), pp. 1545–1549. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w>
- Jin, J. M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X. F., Han, D. M., Liu, S., & Yang, J. K. (2020). 'Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality', *Frontiers in Public Health*, 8(April), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
- Kaeley, N., Mahala, P., Walia, R., Subramanyam, V., Choudhary, S., & Shankar, T. (2021). 'Association of haematological biomarkers with severity of COVID-19 pneumonia', *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 10(9), 3352–3329. <https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe 617 21>
- Kalabin, A., Mani, V. R. K., Valdivieso, S. C., & Donaldson, B. (2021). 'Role of neutrophil-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of disease severity in covid-19 patients', *Infezioni in Medicina*, 29(1), pp. 46–53.

- Khade, S. M., Yabaji, S. M., & Srivastava, J. (2021). 'An update on COVID-19: SARS-CoV-2 life cycle, immunopathology, and BCG vaccination', *Preparative Biochemistry and Biotechnology*, 51(7), pp. 650–658. <https://doi.org/10.1080/10826068.2020.1848869>
- Lee, J. S., Kim, N. Y., Na, S. H., Youn, Y. H., & Shin, C. S. (2018). 'Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea', *Medicine (United States)*, 97(26), pp. 1–5. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011138>
- Manolis, A. S., Manolis, A. A., Manolis, T. A., Apostolopoulos, E. J., Papatheou, D., & Melita, H. (2020). 'Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned'. *Immunology Letters*, 225 (2020), pp. 31-32. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.06.013>
- Mohamadian, M., Chiti, H., Shoghli, A., Biglari, S., Parsamanesh, N., & Esmaeilzadeh, A. (2021). 'COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis', *Journal of Gene Medicine*, 23(2), pp. 1–11. <https://doi.org/10.1002/jgm.3303>
- Nile, S. H., Nile, A., Qiu, J., Li, L., Jia, X., & Kai, G. (2020). 'COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons', *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 53(2020), pp. 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.002>
- Parasher, A. (2021). 'COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment', *Postgraduate Medical Journal*, 97(1147), pp. 312–320. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>
- PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, & IDAI. (2020). *Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020*. In *Pedoman Tatalaksana COVID-19*. <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>
- Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y., Tobin, K. A., Cerfolio, R. J., Francois, F., & Horwitz, L. I. (2020). 'Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279

people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study'. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1966. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>

- Pijls, B. G., Jolani, S., Atherley, A., Derckx, R. T., Dijkstra, J. I. R., Franssen, G. H. L., Hendriks, S., Richters, A., Venemans-Jellema, A., Zalpuri, S., & Zeegers, M. P. (2021). 'Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: A meta-analysis of 59 studies', *BMJ Open*, 11(1), pp. 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640>.
- Pradhan, A., & Olsson, P. E. (2020). 'Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable?', *Biology of Sex Differences*, 11(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00330-7>
- Rashedi, J., Poor, B. M., Asgharzadeh, V., Pourostadi, M., Kafil, H. S., Vegari, A., Tayebi-Khosroshahi, H., & Asgharzadeh, M. (2020). 'Risk factors for covid-19', *Infezioni in Medicina*, 28(4), pp. 469–474.
- Reusch, N., De Domenico, E., Bonaguro, L., Schulte-Schrepping, J., Baßler, K., Schultze, J. L., & Aschenbrenner, A. C. (2021). 'Neutrophils in COVID-19', *Frontiers in Immunology*, 12(March), pp. 1–9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652470>.
- S., P., & Patil, N. (2021). '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*, 8(2), pp. 201. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20210264>
- Sanyaolu, A., Okorie, C., Marinkovic, A., Patidar, R., Younis, K., Desai, P., Hosein, Z., Padda, I., Mangat, J., & Altaf, M. (2020). 'Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19', *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(8), pp. 1069–1076. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00363-4>
- Sastroasmoro, S. (2011). *Perkiraan Besar Sampel dalam Penelitian Klinis. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian*, Sleman: Sagung Seto, pp. 359.

- Starke, K. R., Reissig, D., Petereit-Haack, G., Schmauder, S., Nienhaus, A., & Seidler, A. (2021). 'The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: A systematic review with meta-analysis', *BMJ Global Health*, 6(12), 1–12. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006434>.
- Surendra, H., Elyazar, I. R., Djaafara, B. A., Ekawati, L. L., Saraswati, K., Adrian, V., Widyastuti, Oktavia, D., Salama, N., Lina, R. N., Andrianto, A., Lestari, K. D., Burhan, E., Shankar, A. H., Thwaites, G., Baird, J. K., & Hamers, R. L. (2021). 'Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A hospital-based retrospective cohort study', *The Lancet Regional Health - Western Pacific*, 9, 100108. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100108>
- Tfi, M. R., Hamblin, M. R., & Rezaei, N. (2020). 'COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities', *Clinica Chimica Acta*, 508(January), pp. 254–266.
- Tenforde, M. W., Self, W. H., Gaglani, M., Ginde, A. A., Douin, D. J., & Talbot, H. K. (2022). *Effectiveness of mRNA Vaccination in Preventing COVID-19 – Associated Invasive Mechanical Ventilation and Death — United States , March 2021 – January 2022*. 71(12), 459–465.
- Trougakos, I. P., Stamatelopoulos, K., Terpos, E., Tsitsilonis, O. E., Aivalioti, E., Paraskevis, D., Kastritis, E., Pavlakis, G. N., & Dimopoulos, M. A. (2021). 'Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications', *Journal of Biomedical Science*, 28(1), pp. 1–18. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5>
- Wang, Q. xuan, Li, S. hua, Ji, B. yan, Wang, H. yu, Li, Y. yang, Feng, L. ling, Chen, K., Xia, Y. fei, & Zhang, Y. jing. (2017). 'Lymphocyte/Monocyte ratio is a novel predictor for early stage extranodal natural Killer/T-cell lymphoma, nasal type', *Journal of Cancer*, 8(6), pp. 1030–1037. <https://doi.org/10.7150/jca.17400>
- World Health Organization. (2021). *Weekly Operational Update on COVID-19*. World Health Organization (WHO), 53, pp. 1–10.

- World Health Organization Indonesia. (2020). Media Statement: Knowing the risks for COVID-19 [Online]. Available at: <https://www.who.int/indonesia/news/detail/08-03-2020-knowing-the-risk-for-covid-19> (Accessed: 9 May 2022).
- Zhang, H., Cao, X., Kong, M., Mao, X., Huang, L., He, P., Pan, S., Li, J., & Lu, Z. (2020). 'Clinical and hematological characteristics of 88 patients with COVID-19', *International Journal of Laboratory Hematology* (Vol. 42, Issue 6, pp. 780–787). <https://doi.org/10.1111/ijlh.13291>
- Zhang, H., Qi, G., Gu, X., Zhang, X., Fang, Y., Jiang, H., & Zhao, Y. (2021). 'Lymphocyte blood levels that remain low can predict the death of patients with COVID-19', *Medicine*, 100 (28), pp. e26503 doi: 10.1097/MD.00000000000026503.
- Zhao, Y., Yu, C., Ni, W., Shen, H., Qiu, M., & Zhao, Y. (2021). 'Peripheral blood inflammatory markers in predicting prognosis in patients with COVID-19. Some differences with influenza A', *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 35(1), pp. 1–10. <https://doi.org/10.1002/jcla.23657>
- Zheng, Z., Peng, F., Xu, B., Zhao, J., Liu, H., & Peng, J. (2020). 'Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis', *Journal of Infection*, 81(January), pp. 16–25.