

HUBUNGAN KOMPONEN DALAM PEMERIKSAAN DARAH LENGKAP TERHADAP TINGKAT KEPARAHAN KLINIS PASIEN COVID-19 DI RUMAH SAKIT UNIVERSITAS UDAYANA

Richard Christian Suteja, Cokorda Agung Wahyu Purnamasidhi, Cokorde Istri Yuliandari Krisnawardani K, Luh Oliva Saraswati Suastika

¹. Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

². Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / Rumah Sakit Universitas Udayana

³. Departemen Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / Rumah Sakit Universitas Udayana

e-mail: pumamasidhi@unud.ac.id

ABSTRAK

COVID-19 merupakan suatu wabah yang memiliki tingkat penularan yang cukup tinggi. Oleh karena ketersediaan yang sangat tinggi, pemeriksaan darah lengkap berpotensi digunakan sebagai skrining awal terjadinya tingkat keparahan klinis yang berat pada pasien COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan komponen pemeriksaan darah lengkap terhadap tingkat keparahan klinis pasien pada COVID-19. Sebuah studi potong lintang dilakukan di Rumah Sakit Universitas Udayana pada pasien COVID-19 berusia 18-59 tahun yang terkonfirmasi via RT-PCR dan dirawat inap pada Maret 2020 hingga Maret 2021. Pasien dengan rekam medisnya tidak lengkap, tidak menjalani pemeriksaan darah lengkap pada hari pertama, menderita keganasan hematologis, terinfeksi HIV, atau menderita komorbid autoimun dieksklusi dari subyek yang akan dianalisis. Subyek yang telah dibagi menjadi kelompok kritis dan non-kritis berdasarkan kriteria kementerian kesehatan RI kemudian dianalisis hubungannya terhadap komponen dalam pemeriksaan darah lengkap pada hari pertama rawat inap berupa hemoglobin, leukosit, eosinofil, basofil, neutrofil, limfosit, monosit, trombosit, dan komponen turunannya. Variabel usia, jenis kelamin, dan komorbid juga dianalisis untuk menyingkirkan pengaruh variabel perancu. Analisis menemukan bahwa leukosit, eosinofil, basofil, neutrofil, limfosit, monosit, trombosit, NLR, PLR, dan MLR berhubungan secara signifikan terhadap tingkat keparahan klinis pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Udayana. Hemoglobin tidak berhubungan secara signifikan tingkat keparahan klinis pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Udayana. Temuan ini dapat membantu klinisi untuk menilai potensi terjadinya perburukan tingkat keparahan klinis menjadi tingkatan berat hingga kritis pada pasien COVID-19.

Kata kunci : COVID-19., Pemeriksaan Darah Lengkap., Tingkat Keparahan Klinis

ABSTRACT

COVID-19 pandemic has a fairly high transmission rate. Because of its high availability, complete blood count has the potential to be used as an initial screening tool for severe clinical severity in COVID-19 patients. This study aims to determine the relationship between the components of the complete blood count and the clinical severity of patients with COVID-19. A cross-sectional study was conducted at Udayana University Academic Hospital on COVID-19 patients aged 18-59 years who were confirmed via RT-PCR and hospitalized from March 2020 to March 2021. Patients with incomplete medical records, did not undergo a complete blood count examination at the first day, suffering from haematological malignancy, infected with HIV, or having autoimmune comorbidity were excluded from the subjects to be analyzed. Subjects who had been divided into critical and non-critical groups based on the criteria of the Indonesian Ministry of Health were then analyzed for their relationship to the components in the complete blood count on the first day of hospitalization; namely hemoglobin, leukocytes, eosinophils, basophils, neutrophils, lymphocytes, monocytes, platelets, and their derivative components. Age, sex, and comorbid were also analyzed to rule out confounding variables. The analysis found that leukocytes, eosinophils, basophils, neutrophils, lymphocytes, monocytes, platelets, NLR, PLR, and MLR were significantly related to clinical severity in COVID-19 patients at Udayana University Hospital. Hemoglobin was not significantly related to clinical severity in COVID-19 patients at Udayana University

Hospital. These findings can help clinicians to assess the potential for worsening clinical severity to severe or critical clinical severity in COVID-19 patients.

Keywords : COVID-19., Complete Blood Count., Clinical Severity

PENDAHULUAN

Pada penghujung tahun 2019, sebuah wabah pneumonia misterius yang tidak diketahui penyebabnya pertama kali muncul di Wuhan, Hubei.¹ Terhitung hingga 2 Januari 2020, otoritas kesehatan Cina mengeluarkan pernyataan mengenai keberadaan 41 pasien rawat inap di Wuhan yang terkonfirmasi terinfeksi 2019-nCoV yang kemudian dinamai sebagai SARS-CoV-2.^{2,3} Transmisi SARS-CoV-2 yang diprediksi paling dominan dalam penyebaran SARS-CoV-2 adalah *droplet* atau aerosol, terbukti dengan penurunan laju infeksi pada wilayah-wilayah yang menerapkan protokol penggunaan wajib masker.⁴ Setelah melayang di udara, SARS-CoV-2 memiliki kemampuan untuk menempel dan bertahan diri pada permukaan benda atau lingkungan dengan durasi tergantung bahan yang ditempel.⁵ Pada buku pedoman tatalaksana COVID-19 tingkat keparahan kasus didasarkan pada temuan klinis, tingkatan saturasi oksigen, serta temuan radiologis berupa foto polos paru-paru. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia membagi COVID-19 menjadi beberapa tingkatan keparahan klinis: tanpa gejala, gejala ringan, sedang, berat, dan gejala kritis.⁶ Pasien kritis didefinisikan sebagai pasien yang mengalami *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis, atau syok sepsis.⁶ ARDS merupakan sebuah sindroma kompleks yang muncul akibat penyakit paru secara akut yang menyebabkan edema paru non-kardiogenik.⁷ Sepsis didefinisikan sebagai sindrom disfungsi organ yang diakibatkan oleh disregulasi respons tubuh terhadap infeksi yang dapat mengancam nyawa sementara syok sepsis sebagai komplikasi sepsis sehingga kemungkinan mortalitas meningkat secara substansial.⁸

Literatur menunjukkan bahwa komponen-komponen dalam pemeriksaan darah lengkap yang merupakan pemeriksaan yang rutin dilakukan pada semua pasien yang menjalani rawat inap secara signifikan berpotensi untuk menggambarkan kondisi klinis pasien.⁹⁻²³ Oleh karena hubungan klinis yang signifikan ditambah dengan tingkat ketersediaannya yang tinggi, maka potensi pemeriksaan darah lengkap sebagai modalitas pemeriksaan untuk menggambarkan kondisi klinis pasien patut diteliti. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa komponen dalam hasil pemeriksaan darah lengkap berhubungan dengan tingkat keparahan klinis pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Udayana.

BAHAN DAN METODE

Sebuah penelitian observasional dengan pendekatan potong lintang dilakukan pada pasien berusia 18-59 tahun yang didiagnosis positif COVID-19 via RT-PCR (*real-time polymerase chain reaction*) dan dirawat di Rumah Sakit Universitas Udayana dalam rentang waktu periode Maret 2020 hingga Maret 2021. Pasien dengan rekam medis yang tidak

lengkap, tidak menjalani pemeriksaan pemeriksaan darah lengkap pada hari pertama menjalani rawat inap, atau menderita komorbid keganasan hematologis, infeksi HIV (*human immunodeficiency virus*) / AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*), dan penyakit autoimun dieksklusi dari kumpulan subyek yang akan diteliti.

Penentuan besar sampel dihitung berdasarkan rumus berikut:

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(Z_\alpha + Z_\beta) S^2}{X_1 - X_2} \right]^2$$

Dengan nilai kesalahan tipe I yang ditetapkan sebesar 0,05 (Z_α 1,645), tipe II yang ditetapkan sebesar 0,10 (Z_β 1,282), dan perbedaan yang dianggap bermakna adalah 1,00 ($X_1 - X_2$); maka, besar sampel minimum adalah 87,24 yang kemudian dibulatkan menjadi 88 sampel pada masing-masing kelompok.

Dengan teknik pengambilan sampel berupa *consecutive sampling*, pasien yang memenuhi kriteria inklusi-eksklusi pertama dibagi menjadi kelompok kritis dan non-kritis berdasarkan kriteria Kementerian Kesehatan RI.⁶ ARDS didiagnosis apabila $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg dengan *positive end-expiratory pressure* (PEEP) atau *continuous positive airway pressure* (CPAP) ≥ 5 cmH₂O, atau yang tidak diventilasi. Apabila data PaO_2 tidak tersedia, maka $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ mengindikasikan bahwa pasien sedang mengalami ARDS, baik pasien yang diventilasi maupun yang tidak diventilasi.⁶ Sepsis dapat didiagnosis apabila terdapat peningkatan skor *sequential (sepsis-related) organ failure assessment* (SOFA) sebanyak ≥ 2 angka. Sepsis dapat berkembang menjadi syok sepsis pada orang dewasa apabila menunjukkan pemeriksaan *mean arterial pressure* (MAP) ≥ 65 mmHg dan kadar laktat serum > 2 mmol/L.⁶

Status kritis dan non-kritis kemudian dianalisis hubungannya terhadap komponen-komponen dalam pemeriksaan darah lengkap (hemoglobin, leukosit, neutrofil, basofil, eosinofil, monosit, limfosit, trombosit) dan turunannya (*neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR), *platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR), dan *monocyte-to-lymphocyte ratio* (MLR)). Komponen-komponen tersebut diambil dari hasil pemeriksaan darah lengkap yang dilakukan pada hari pertama pasien menjalani rawat inap di Rumah Sakit Universitas Udayana.

Jenis kelamin, usia, dan komorbid (hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung, penyakit paru obstruktif kronis, kehamilan, dan penyakit ginjal kronis). Jenis kelamin dibagi menjadi laki-laki atau perempuan; usia diukur dalam satuan tahun. Hipertensi atau tekanan darah tinggi didiagnosis apabila memiliki tekanan sistolik ≥ 140 mmHg dan/atau diastolik ≥ 90 mmHg.²⁴ Diabetes melitus didiagnosis sesuai dengan panduan PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia), yakni apabila terdapat salah satu kriteria berikut yang terpenuhi: glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL; atau, glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram; atau, glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan

klasik atau krisis hiperglikemia; atau, $HbA1c \geq 6,5\%$.²⁵ Penyakit jantung memuat segala macam penyakit yang masuk dalam kategori penyakit jantung dalam ICD-10.²⁶ Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) didiagnosis sesuai dengan panduan GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) yakni adanya tanda-tanda sesak nafas, batuk kronis, atau produksi sputum yang kemudian dibuktikan dengan tanda-tanda obstruktif pada pemeriksaan spirometer $FEV_1/FVC < 0.70$.²⁷ Status hamil akan diperoleh dari rekam medis pasien dan didiagnosis sesuai dengan standar baku emas yakni produksi hCG (*Human Chorionic Gonadotropin*).^{28,29} Penyakit ginjal kronis didiagnosis apabila pemeriksaan GFR (*glomerular filtration rate*) $< 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ atau albuminuria $\geq 30\text{ mg per } 24\text{ jam}$.³⁰ Komorbid akan diambil dari bagian resume diagnosis dari rekam medis.

Data penelitian akan dicatat dalam lembar penelitian dan diolah dengan bantuan *software* IBM® SPSS Statistics 25. Pertama-tama akan dilakukan uji normalitas dengan menggunakan metode Kolmogorov-Smirnov. Analisis bivariat akan dilakukan menggunakan uji Phi pada variabel kategorikal, uji Pearson pada variabel numerik berdistribusi normal, dan uji Spearman pada variabel numerik berdistribusi tidak normal.

Seluruh data diambil dari rekam medis telah disetujui oleh komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana (699/UN14.2.2.VII.14/LT/2022).

HASIL

Subjek pada penelitian ini adalah pasien yang terdiagnosis secara RT-PCR via swab nasofaring/orofaring positif COVID-19 dan dirawat inap di Rumah Sakit Universitas Udayana dalam rentang waktu periode Maret 2020 hingga Maret 2021. Hasil analisis deskriptif dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Epidemiologis, Klinis, dan Laboratorik Subyek Penelitian

Variabel	Rerata (\pm Simpangan Baku) / Median (Jarak Interkuartil) / N (%) (N = 176)
Usia (tahun)	54,20 (\pm 15,57)
Jenis Kelamin	
Pria	108 (61,4)
Wanita	68 (38,6)
Komorbid	
Hipertensi	62 (35,2)
Diabetes Melitus	42 (23,9)
Penyakit Jantung	53 (30,1)
Penyakit Ginjal Kronis	17 (9,7)
Hamil	8 (4,5)
PPOK	5 (2,8)
Hemoglobin (g/dL)	13,44 (\pm 4,05)
Leukosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7,78 (4,91)
Neutrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	5,72 (4,91)
Basofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,01 (0,01)
Eosinofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,01 (0,01)
Monosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,53 (0,41)
Limfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,10 (0,89)
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	245,75 (\pm 107,36)
NLR ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	5,21 (7,77)
PLR ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	193,34 (153,54)
MLR ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,51 (0,42)

Analisis menemukan bahwa subyek penelitian memiliki rerata (\pm simpangan baku) usia 54,20 (\pm 15,57) tahun, Sampel terdiri dari 61,4% pria dan 38,6% wanita. Ditemukan hipertensi pada 35,2% pasien, diabetes pada 23,9% pasien, penyakit jantung pada 30,1% pasien, penyakit ginjal kronis pada 9,7% pasien, kehamilan pada 4,5% pasien, dan PPOK pada 2,8% pasien.

Rerata (\pm simpangan baku) hemoglobin ditemukan 13,44 (\pm 4,05) g/dL dan trombosit 245,75 (\pm 107,36) keping $\times 10^3/\mu\text{L}$. Median (jarak interkuartil) leukosit ditemukan 7,78 (4,91) keping $\times 10^3/\mu\text{L}$, neutrofil 5,72 (4,91) keping $\times 10^3/\mu\text{L}$, basofil 0,01 (0,01) keping $\times 10^3/\mu\text{L}$, eosinofil 0,01 (0,01) keping $\times 10^3/\mu\text{L}$, monosit 0,53 (0,41) keping $\times 10^3/\mu\text{L}$, limfosit 1,10 (0,89) keping $\times 10^3/\mu\text{L}$, NLR 5,21 (7,77), PLR 193,34 (153,54), dan MLR 0,51 (0,42). Hasil analisis bivariat dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 5.2 Analisis Bivariat Variabel Numerik

Variabel	Keparahan Klinis		Nilai R	Nilai P
	Kritis	Non-Kritis		
Usia	55,79 (\pm 15,47)	52,55 (\pm 15,59)	0,10	0,17
Hemoglobin	13,62 (\pm 5,35)	13,25 (\pm 1,93)	0,05	0,56
Leukosit	9,66 (5,85)	6,79 (3,80)	0,34	0,00*
Eosinofil	0,00 (0,01)	0,08 (0,16)	-0,56	0,00*
Basofil	0,01 (0,01)	0,02 (0,01)	-0,44	0,00*
Neutrofil	7,92 (5,44)	4,07 (2,78)	0,50	0,00*
Limfosit	0,80 (0,60)	1,53 (1,04)	-0,57	0,00*
Monosit	0,48 (0,38)	0,67 (0,36)	-0,22	0,03*
Trombosit	224,49 (\pm 94,14)	268,00 (\pm 116,06)	-0,20	0,01*
NLR	9,46 (9,77)	2,70 (2,41)	0,68	0,00*
PLR	268,01 (185,67)	163,32 (88,57)	0,44	0,00*
MLR	0,64 (0,47)	0,38 (0,31)	0,39	0,00*

* Nilai P berada di level $< 0,05$

Tabel 5.3 Analisis Bivariat Variabel Kategorik

Variabel	Keparahan Klinis		RP (95% CI)	Nilai Phi	Nilai P
	Kritis	Non-Kritis			
Jenis Kelamin			1,10 (0,81-1,50)	0,02	0,81
Pria	56 (51,9)	52 (48,1)			
Wanita	32 (47,1)	36 (52,9)			
Hipertensi			0,73 (0,52-1,03)	-0,16	0,03*
Ya	25 (40,3)	37 (59,7)			
Tidak	63 (55,3)	51 (44,7)			
Diabetes Melitus			1,19 (0,87-1,64)	0,07	0,37
Ya	24 (57,1)	18 (42,9)			
Tidak	64 (47,8)	70 (52,2)			
Penyakit Jantung			1,69 (1,16-2,03)	0,20	0,01*
Ya	35 (72,9)	18 (27,1)			
Tidak	53 (43,1)	70 (56,9)			
PPOK			0,80 (0,27-2,35)	-0,04	0,61
Ya	2 (40,0)	3 (60,0)			
Tidak	86 (50,3)	85 (49,7)			
Hamil			1,27 (0,72-2,21)	0,05	0,51
Ya	5 (62,5)	3 (37,5)			
Tidak	83 (49,4)	85 (50,6)			
Penyakit Ginjal Kronis			0,81 (0,45-1,46)	-0,07	0,39
Ya	7 (41,2)	10 (58,8)			
Tidak	81 (50,9)	78 (49,1)			

* Nilai P berada di level $< 0,05$

CI: *Confidence Interval* / Selang Keyakinan, ditulis dalam batas bawah-batas atas

Pada tabel 2 dapat dilihat bahwa leukosit, eosinofil, basofil, neutrofil, limfosit, monosit, trombosit, NLR, PLR, dan MLR berhubungan secara signifikan terhadap tingkat keparahan klinis kritis. Tabel 3 menunjukkan bahwa hipertensi dan penyakit jantung berhubungan secara signifikan terhadap tingkat keparahan klinis kritis. Analisis tidak dapat dilanjutkan ke tahap multivariat karena tidak memenuhi syarat uji asumsi klasik akibat adanya kolinearitas antar komponen dalam pemeriksaan darah lengkap

PEMBAHASAN

Literatur menunjukkan bahwa beberapa penanda tunggal dan kombinasi yang didapat dari hasil pemeriksaan darah lengkap memiliki hubungan yang signifikan terhadap tingkat keparahan klinis pada pasien COVID-19.

Analisis menunjukkan bahwa hipertensi memiliki nilai RP 0,73 dan CI 95% 0,52-1,03 yang signifikan ($p < 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa ada perbedaan jumlah pasien dengan hipertensi yang bermakna pada kedua kelompok, dimana terdapat lebih sedikit pasien yang mengalami hipertensi pada kelompok non-kritis dibandingkan dengan kelompok kritis. Hal ini berbeda dengan meta analisis yang melaporkan bahwa hipertensi (RO *pooled* = 3.65, 95% CI 2.22-5.99) merupakan faktor risiko yang kuat terhadap tingkat keparahan klinis kritis.³¹ Perbedaan ini dapat disebabkan oleh metode pengambilan sampel yang tidak acak atau adanya perbedaan proporsi masyarakat dengan hipertensi di sekitar Rumah Sakit Universitas Udayana terhadap proporsi masyarakat dengan hipertensi pada lokasi penelitian-penelitian sebelumnya. Kunci hubungan hipertensi dengan COVID-19 terletak pada regulasi jumlah reseptor ACE-2. Reseptor ACE-2 merupakan sebuah komponen penting dalam proses pengendalian tekanan darah pada pasien-pasien hipertensi. Tekanan darah tinggi yang bersifat kronis dapat memberikan sinyal kepada tubuh untuk meningkatkan jumlah ACE-2 sebagai mekanisme kompensasi. Secara tidak langsung, peningkatan ACE-2 ini juga meningkatkan reseptor-reseptor yang dapat memfasilitasi masuknya SARS-CoV-2 ke dalam tubuh.³²

Analisis menunjukkan bahwa penyakit jantung memiliki nilai RP 1,69 dan CI 95% 1,16-2,03 yang signifikan ($p < 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa ada perbedaan jumlah pasien dengan penyakit jantung yang bermakna pada kedua kelompok dimana terdapat lebih banyak pasien yang mengalami penyakit jantung pada kelompok kritis dibandingkan kelompok non-kritis. Hal ini sejalan dengan studi hingga meta-analisis lainnya yang juga mengatakan bahwa penyakit jantung (RO *pooled* = 4.44, 95% CI 2.64-7.47) merupakan faktor risiko yang kuat terhadap tingkat keparahan klinis kritis.³¹ Studi melaporkan bahwa COVID-19 dapat secara langsung melalui infeksi virus maupun secara tidak langsung melalui inflamasi sistemik dan respons imun berlebihan dapat mengakibatkan cedera mikrovaskular, disfungsi endotel, dan trombosis pada pembuluh darah-pembuluh darah koroner di jantung. Sitokin-sitokin akibat inflamasi berlebihan dapat menurunkan kontraktilitas jantung secara signifikan dan menghambat proses kerja jantung. Bahkan apabila inflamasi

tersebut mencapai titik yang sangat parah, kerusakan pada jantung dapat menjadi permanen dan mengakibatkan fibrosis. Penyembuhan yang tidak sempurna inilah yang juga menjadi bagian dalam sindrom yang dikenal sebagai *long COVID-19 syndrome*.³³

Leukosit merupakan hitungan total semua jenis sel darah putih. Leukosit merupakan suatu sistem pertahanan tubuh yang sangat komprehensif yang berfungsi baik pada kondisi-kondisi infeksi akut hingga kronis. Analisis menemukan bahwa leukosit memiliki nilai P yang signifikan ($p < 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa ada perbedaan leukosit yang bermakna pada kedua kelompok, dimana leukosit ditemukan lebih tinggi pada kelompok kritis dibandingkan dengan kelompok non-kritis Hal ini sesuai dengan literatur yang melaporkan bahwa leukosit tinggi (RO = 1.34, 95% CI 1.05–1.71) merupakan faktor risiko terjadinya keparahan klinis kritis.³⁴ Leukosit merupakan sistem pertahanan tubuh yang dapat menginduksi inflamasi melalui pembentukan sitokin-sitokin pro-inflamasi. Apabila leukosit meningkat secara tidak terkendali, maka dapat diperkirakan bahwa tubuh sedang mengalami inflamasi yang tidak terkendali pula. Inflamasi tersebut dapat menyebabkan disfungsi pada berbagai macam anggota tubuh. Contohnya pada paru-paru, inflamasi dapat menyebabkan penumpukan cairan pada rongga alveolus dan menyebabkan ARDS.³⁵

Eosinofil merupakan salah satu granulosit yang meningkat pada kondisi infeksi oleh bakteri, parasit, maupun pada kondisi alergi seperti asma.³⁶ Sebagai salah satu sel darah putih yang dapat menyekresikan granula, eosinofil dapat menginduksi inflamasi melalui pelepasan sitokin-sitokin pro-inflamasi.³⁶ Analisis menemukan bahwa eosinofil memiliki nilai P yang signifikan ($p < 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa ada perbedaan eosinofil yang bermakna pada kedua kelompok, dimana jumlah eosinofil lebih tinggi pada kelompok non-kritis dibandingkan pada kelompok kritis. Hal ini sesuai dengan literatur yang melaporkan bahwa eosinofil yang rendah merupakan faktor risiko tingkat keparahan klinis yang kritis ($p < 0,00$) (Ferchichi dkk., 2021). Sebagai salah satu sel darah putih yang dapat menyekresikan granula, eosinofil dapat menginduksi inflamasi melalui pelepasan sitokin-sitokin pro-inflamasi.³⁶ Literatur menunjukkan bahwa pasien yang mengalami eosinopenia cenderung menunjukkan manifestasi klinis yang lebih parah dan eosinofil dapat dijadikan sebagai indikator keparahan klinis.³⁸ Eosinopenia sendiri merupakan tanda bahwa tubuh baru saja memberikan respons imunologis yang cukup hebat terhadap infeksi COVID-19.¹⁷

Basofil merupakan sejenis sel darah putih yang bekerja secara sinergis dalam proses induksi sekresi IL-4 yang berperan sebagai mediator inflamasi. Analisis menemukan bahwa basofil memiliki nilai P yang signifikan ($p < 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa ada perbedaan basofil yang bermakna pada kedua kelompok, dimana basofil pada kelompok non-kritis lebih tinggi dibandingkan pada kelompok kritis. Hal ini sesuai dengan penelitian-penelitian lain yang juga membuktikan bahwa hitung basofil tinggi bersifat protektif terhadap gejala COVID-19 yang berat,

dengan RO 0.75 (95% CI 0.60-0.95).^{39,40} Basofil sendiri bekerja secara sinergis dengan sel darah putih lainnya dalam proses induksi sekresi IL-4 sebagai salah satu mediator inflamasi.¹⁸⁻²⁰ Sama dengan eosinofil, jumlah basofil yang mengalami *exhaustion* sehingga menjadi lebih sedikit menandakan bahwa terdapat respons imunologis dan inflamasi yang hebat, sebuah proses yang dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ di tubuh.

Neutrofil merupakan sel darah putih dengan jumlah terbanyak dan berfungsi untuk menyekresi mediator-mediator inflamasi seperti prostaglandin, leukotrien, sitoki, dan lainnya. Analisis menemukan bahwa neutrofil memiliki nilai P yang signifikan ($p < 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa ada perbedaan neutrofil yang bermakna pada kedua kelompok, dimana neutrofil pada kelompok kritis lebih tinggi dibandingkan pada kelompok non-kritis. Hal ini sesuai dengan literatur yang melaporkan bahwa neutrofil yang tinggi dapat secara signifikan memprediksi tingkat keparahan COVID-19.⁴⁰ Hal ini sesuai pula dengan kepustakaan yang menjelaskan mengenai peran neutrofil dalam patofisiologi COVID-19 dan gejala-gejalanya.⁴¹ Apabila tubuh berada dalam kondisi yang terus menyekresikan neutrofil secara tidak terkendali, proses inflamasi yang seharusnya bersifat protektif dapat menyebabkan kondisi imunopatologis.^{16,42}

Limfosit merupakan suatu jenis sel darah putih yang banyak berperan dalam sistem imun adaptif.⁴³ Limfosit bersifat spesifik dalam memerangi patogen-patogen dalam tubuh. Oleh karena sifat limfosit yang spesifik, ia merupakan sel darah putih yang memiliki peran yang sangat penting untuk membunuh patogen-patogen secara efektif. Analisis menemukan bahwa limfosit memiliki nilai P yang signifikan ($p < 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa ada perbedaan limfosit yang bermakna pada kedua kelompok, dimana limfosit pada kelompok non-kritis lebih tinggi dibandingkan pada kelompok kritis. Penelitian lain menunjukkan bahwa limfosit yang rendah merupakan prediktor yang signifikan untuk tingkat keparahan klinis pasien COVID-19.⁴⁴⁻⁴⁶ Pada infeksi COVID-19, limfosit mengalami penurunan karena fenomena *T-cell exhaustion* dimana limfosit menurun akibat stimulasi secara terus-menerus, menandakan bahwa terdapat respons imunologis dan inflamasi yang hebat yang dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ di tubuh.¹¹

Monosit merupakan leukosit yang dapat berdiferensiasi menjadi makrofag dan sel dendritik. Makrofag memiliki fungsi sebagai *antigen presenting cell* (APC) melalui mekanisme fagositosis virus yang dikenali melalui *pathogen-associated molecular pattern* (PAMP).²⁰ Analisis menemukan bahwa monosit memiliki nilai P yang signifikan ($p < 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa ada perbedaan monosit yang bermakna pada kedua kelompok, dimana monosit pada kelompok non-kritis lebih tinggi dibandingkan pada kelompok kritis. Penelitian-penelitian lain tidak secara konsisten menunjukkan adanya hubungan signifikan antara monosit dengan tingkat keparahan klinis COVID-19.²¹⁻²³

Trombosit merupakan pemicu trombosis dan pencegah terjadinya kebocoran plasma secara berlebihan ke jaringan

interstisial.⁴⁷ Analisis menemukan bahwa trombosit memiliki nilai P yang signifikan ($p < 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa ada perbedaan trombosit yang bermakna pada kedua kelompok, dimana trombosit pada kelompok non-kritis lebih tinggi dibandingkan pada kelompok kritis. Hal ini sesuai dengan literatur yang melaporkan bahwa jumlah trombosit, ukuran, serta tingkat kematangannya berhubungan secara signifikan terhadap tingkat keparahan klinis dan kematian. Trombosit yang lebih rendah merupakan sebuah faktor resiko yang signifikan terhadap tingkat keparahan klinis kritis dan kematian.⁴⁷ Literatur melaporkan bahwa COVID-19 dapat menginduksi terjadinya trombositopenia yang diakibatkan karena *depletion*.¹² Pada kasus COVID-19 yang cukup parah, tubuh dapat mengalami *systemic inflammation* yang ditandai dengan gejala-gejala sepsis maupun syok sepsis.¹⁴ Tentu sebagai mekanisme kompensasi terhadap inflamasi, tubuh akan juga memulai proses koagulasi.⁴⁸ Trombositopenia merupakan tanda bahwa sudah terjadi proses kompensasi terhadap inflamasi yang hebat atau kronis pada tubuh pasien.

NLR merupakan rasio yang secara teori mengukur perbandingan neutrofil yang merupakan sel darah putih yang berperan penting dalam inflamasi terhadap limfosit yang merupakan sel darah putih yang bersifat adaptif. Analisis menemukan bahwa NLR memiliki nilai P yang signifikan ($p < 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa ada perbedaan NLR yang bermakna pada kedua kelompok, dimana NLR pada kelompok kritis lebih tinggi dibandingkan pada kelompok non-kritis. Hal ini sesuai dengan literatur yang melaporkan bahwa NLR merupakan suatu faktor resiko yang signifikan untuk tingkat keparahan klinis pada pasien COVID-19.⁴⁹⁻⁵¹ Mengacu pada neutrofil dan limfosit, neutrofil yang tinggi dan limfosit yang rendah merupakan faktor resiko terhadap tingkat keparahan klinis kritis. NLR yang tinggi yang merupakan rasio neutrofil dan limfosit sewajarnya akan menjadi faktor resiko yang signifikan terhadap tingkat keparahan klinis kritis pada pasien COVID-19.^{40,44-46}

PLR merupakan rasio yang secara teori mengukur perbandingan trombosit yang berfungsi dalam mencegah perdarahan maupun bocoran plasma terhadap limfosit. Analisis menemukan bahwa PLR memiliki nilai P yang signifikan ($p < 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa ada perbedaan PLR yang bermakna pada kedua kelompok, dimana PLR pada kelompok kritis lebih tinggi dibandingkan pada kelompok non-kritis. Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa PLR yang tinggi merupakan sebuah faktor resiko yang signifikan terhadap tingkat keparahan klinis kritis dan kematian.⁵²

MLR merupakan rasio yang secara teori mengukur perbandingan monosit terhadap limfosit dalam darah. Analisis menemukan bahwa MLR memiliki nilai P yang signifikan ($p < 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa ada perbedaan MLR yang bermakna pada kedua kelompok, dimana MLR pada kelompok kritis lebih tinggi dibandingkan pada kelompok non-kritis. Studi menunjukkan bahwa MLR yang tinggi merupakan sebuah faktor resiko

yang signifikan terhadap keparahan klinis kritis dan kematian.¹³⁻¹⁵

SIMPULAN DAN SARAN

Leukosit, eosinofil, basofil, neutrofil, limfosit, monosit, trombosit, NLR, PLR, dan MLR berhubungan secara signifikan terhadap tingkat keparahan klinis pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Udayana. Hemoglobin tidak berhubungan secara signifikan tingkat keparahan klinis pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Udayana.

Peneliti menyarankan agar penelitian-penelitian berikutnya dilakukan secara kohort prospektif akan meningkatkan kesadaran akan keberadaan variabel perancu yang berpotensi mempengaruhi hasil. Penambahan variabel varian *strain* SARS-CoV-2 dapat menambah spesifisitas penelitian pada satu varian saja.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti ingin mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Komang Januartha Putra Pinatih, M.Kes selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dan Prof. Dr. dr. I Dewa Made Sukrama, M.Si, Sp.MK(K) selaku direktur Rumah Sakit Universitas Udayana.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2021 Apr 13];382(8):727–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/>
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2021 Apr 7];395(10223):497–506. Available from: <https://isaric.tghn.org/protocols/>
3. WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it". <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-> [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 7]. p. 2019. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
4. Zhang R, Li Y, Zhang AL, Wang Y, Molina MJ. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2020 Jun 30 [cited 2021 Apr 17];117(26):14857–63. Available from:

5. </pmc/articles/PMC7334447/>
van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2021 Apr 18];382(16):1564–7. Available from: </pmc/articles/PMC7121658/>
6. PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020 [Internet]. Pedoman Tatalaksana COVID-19. 2020. 36–37 p. Available from: <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>
7. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2016 [cited 2021 Dec 3];22(1):1–6. Available from: https://journals.lww.com/criticalcare/Fulltext/2016/02000/Current_incidence_and_outcome_of_the_acute.2.aspx
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2021 Dec 4];315(8):801–10. Available from: </pmc/articles/PMC4968574/>
9. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Dec 14];35(8):763–73. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10654-020-00678-5>
10. Tao Z, Xu J, Chen W, Yang Z, Xu X, Liu L, et al. Anemia is associated with severe illness in COVID-19: A retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2021;93(3):1478–88.
11. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Dec 11];44(9):1792–7. Available from: </pmc/articles/PMC7283672/>
12. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Dec 14];88(1):15–27. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/512007>
13. Ertekin B, Yortanlı M, Özelbaykal O, Doğru A, Girişgin AS, Acar T. The Relationship between Routine Blood Parameters and the Prognosis of COVID-19 Patients in the Emergency Department. *Emerg Med Int* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 14];2021:1–7. Available from: <https://doi.org/10.1155/2021/7489675>

14. Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Dec 14];92(11):2573–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26061>
15. 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 1 [cited 2021 Dec 14];34(10):e23475. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcla.23475>
16. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 3 [cited 2021 Nov 12];383(23):2255–73. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2026131>
17. Valverde-Monge M, Cañas JA, Barroso B, Betancor D, Ortega-Martin L, Gómez-López A, et al. Eosinophils and Chronic Respiratory Diseases in Hospitalized COVID-19 Patients. *Front Immunol*. 2021 Jun 2;12:2099.
18. Rodriguez L, Pekkarinen PT, Lakshmikanth T, Tan Z, Consiglio CR, Pou C, et al. Systems-Level Immunomonitoring from Acute to Recovery Phase of Severe COVID-19. *Cell Reports Med* [Internet]. 2020 Aug 25 [cited 2021 Dec 14];1(5). Available from: <http://www.cell.com/article/S2666379120300999/fulltext>
19. Denzel A, Maus UA, Gomez MR, Moll C, Niedermeier M, Winter C, et al. Basophils enhance immunological memory responses. *Nat Immunol* [Internet]. 2008 May 30 [cited 2021 Dec 14];9(7):733–42. Available from: <https://www.nature.com/articles/ni.1621>
20. Jafarzadeh A, Chauhan P, Saha B, Jafarzadeh S, Nemati M. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. *Life Sci*. 2020 Sep 15;257:118102.
21. Song L, Liang EY, Wang HM, Shen Y, Kang CM, Xiong YJ, et al. Differential diagnosis and prospective grading of COVID-19 at the early stage with simple hematological and biochemical variables. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021 Feb 1;99(2):115169.
22. Pirsalehi A, Salari S, Baghestani A, Sanadgol G, Shirini D, Baerz MM, et al. Differential alteration trend of white blood cells (Wbcs) and monocytes count in severe and non-severe covid-19 patients within a 7-day follow-up. *Iran J Microbiol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Dec 14];13(1):8–16. Available from: [/pmc/articles/PMC8043835/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31605261/)
23. Mei Y, Weinberg SE, Zhao L, Frink A, Qi C, Behdad A, et al. Risk stratification of hospitalized COVID-19 patients through comparative studies of laboratory results with influenza. *EClinicalMedicine*. 2020 Sep 1;26:100475.
24. Chakraborty DS, Lahiry S, Choudhury S. Hypertension Clinical Practice Guidelines (ISH, 2020): What Is New? *Med Princ Pract* [Internet]. 2021 Dec 2 [cited 2022 Nov 5];30(6):579. Available from: [/pmc/articles/PMC8740276/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24846178/)
25. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. *Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia*. Jakarta: PB PERKENI; 2021.
26. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision ICD-10: Tabular List. World Heal Organ [Internet]. 2016 [cited 2022 Oct 25];1:332–45. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/>
27. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE 2017 REPORT [Internet]. 2017 [cited 2022 Oct 25]. Available from: www.goldcopd.org
28. Al Mamari N, Al Zawawi N, Khayat S, Badeghiesh A, Son WY, Dahan MH. Revisiting serum β -hCG cut-off levels and pregnancy outcomes using single embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Oct 25];36(11):2307–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31605261/>
29. Nickmans S, Vermeersch P, Van Eldere J, Billen J. Performance of qualitative urinary hCG assays. *Acta Clin Belg* [Internet]. 2014 [cited 2022 Oct 25];69(4):277–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24846178/>
30. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA* [Internet]. 2019 Oct 10 [cited 2022 Oct 25];322(13):1294. Available from: [/pmc/articles/PMC7015670/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31605261/)
31. Jain V, Yuan JM. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Jul 22];65(5):533–46. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00038-020-01390-7>
32. Bosso M, Thanaraj TA, Abu-Farha M, Alanbaei M, Abubaker J, Al-Mulla F. The Two Faces of ACE2:

- The Role of ACE2 Receptor and Its Polymorphisms in Hypertension and COVID-19. *Mol Ther Methods Clin Dev* [Internet]. 2020 Sep 9 [cited 2022 Nov 11];18:321. Available from: [/pmc/articles/PMC7314689/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32407836/)
33. Cenko E, Badimon L, Bugiardini R, Claeys MJ, De Luca G, De Wit C, et al. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Cardiovasc Res* [Internet]. 2021 Dec 17 [cited 2022 Nov 11];117(14):2705–29. Available from: <https://academic.oup.com/circres/article/117/14/2705/6370961>
 34. Shi S, Nie B, Chen X, Cai Q, Lin C, Zhao G, et al. Clinical and laboratory characteristics of severe and non-severe patients with COVID-19: A retrospective cohort study in China. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jul 22];35(1):e23692. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcla.23692>
 35. van Eijk LE, Binkhorst M, Bourgonje AR, Offringa AK, Mulder DJ, Bos EM, et al. COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. *J Pathol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Nov 11];254(4):307–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.5642>
 36. Dombrowicz D, Capron M. Eosinophils, allergy and parasites. *Curr Opin Immunol*. 2001 Dec 1;13(6):716–20.
 37. Ferchichi M, Khalfallah I, Louhaichi S, Boubaker N, Ammar J, Hamdi B, et al. Eosinophils and COVID-19 prognosis. *Eur Respir J* [Internet]. 2021 Sep 5 [cited 2022 Oct 26];58(suppl 65):PA3621. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/58/suppl_65/PA3621
 38. Huang J, Zhang Z, Liu S, Gong C, Chen L, Ai G, et al. Absolute Eosinophil Count Predicts Intensive Care Unit Transfer Among Elderly COVID-19 Patients From General Isolation Wards. *Front Med*. 2020 Nov 4;7:739.
 39. Sun Y, Zhou J, Ye K. White Blood Cells and Severe COVID-19: A Mendelian Randomization Study. *J Pers Med* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Jul 22];11(3). Available from: [/pmc/articles/PMC8002054/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32407836/)
 40. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Jul 22];146(1):89–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32407836/>
 41. Reusch N, De Domenico E, Bonaguro L, Schulte-Schrepping J, Baßler K, Schultze JL, et al. Neutrophils in COVID-19. *Front Immunol*. 2021 Mar 25;12:952.
 42. Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC, Edwards SW. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2021 Nov 12];49(9):1618–31. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/49/9/1618/1785197>
 43. Chang JT, Palanivel VR, Kinjyo I, Schambach F, Intlekofer AM, Banerjee A, et al. Asymmetric T lymphocyte division in the initiation of adaptive immune responses. *Science* (80-). 2007 Mar 23;315(5819):1687–91.
 44. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* 2020 51 [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2022 Jul 23];5(1):1–3. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-020-0148-4>
 45. Lee J, Park SS, Kim TY, Lee DG, Kim DW. Lymphopenia as a Biological Predictor of Outcomes in COVID-19 Patients: A Nationwide Cohort Study. *Cancers* 2021, Vol 13, Page 471 [Internet]. 2021 Jan 26 [cited 2022 Jul 23];13(3):471. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/3/471/html>
 46. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis* [Internet]. 2020 May 11 [cited 2022 Jul 23];221(11):1762–9. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/221/11/1762/5813618>
 47. Barrett TJ, Bilaloglu S, Cornwell M, Burgess HM, Virginio VW, Drenkova K, et al. Platelets contribute to disease severity in COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Oct 26];19(12):3139–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34538015/>
 48. Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, Li Z, Liu Q, Yang M, et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Sep 1;193:110–5.
 49. 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, Vol 12, Page 122 [Internet]. 2022 Jan 6 [cited 2022 Jul 23];12(1):122. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/1/122/html>

50. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Jul 23];92(10):2188–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26031>
51. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jul 1;84:106504.
52. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, Singh AK. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Nov 11];94(1):211–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34436785/>