

**RINGKASAN KTI**

**PERBEDAAN JUMLAH LEUKOSIT TOTAL DAN HITUNG JENIS  
LEUKOSIT PASIEN COVID-19 DENGAN PNEUMONIA DAN TANPA  
PNEUMONIA**

Diajukan Sebagai Syarat Meraih Gelar Sarjana pada  
Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran  
Universitas Mataram



**Nasywa Aulia Safitri**

**H1A020074**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MATARAM  
MATARAM  
2023**

**PERBEDAAN JUMLAH LEUKOSIT TOTAL DAN HITUNG JENIS  
LEUKOSIT PASIEN COVID-19 DENGAN PNEUMONIA DAN TANPA  
PNEUMONIA**

Nasywa Aulia Safitri, Rina Lestari, Indana Eva Ajmala

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

e-mail: [nasywaulia1712@gmail.com](mailto:nasywaulia1712@gmail.com)

Diajukan sebagai syarat meraih gelar sarjana pada Fakultas Kedokteran  
Universitas Mataram

**Informasi Naskah**

Jumlah tabel : 6

Jumlah gambar : -

## ABSTRAK

### PERBEDAAN JUMLAH LEUKOSIT TOTAL DAN HITUNG JENIS LEUKOSIT PASIEN COVID-19 DENGAN PNEUMONIA DAN TANPA PNEUMONIA

Nasywa Aulia Safitri, Rina Lestari, Indana Eva Ajmala  
Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

**Latar Belakang:** Penyakit *Coronavirus-2019* (COVID 19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Sebagai penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus, salah satu biomarker yang diperiksa adalah pemeriksaan jumlah leukosit total dan hitung jenis leukosit. Pemeriksaan hitung jenis leukosit dilakukan dengan menghitung lima jenis sel leukosit yaitu neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil, dan basofil.

**Tujuan:** Mengetahui perbedaan jumlah leukosit total dan hitung jenis leukosit pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional. Penelitian ini menggunakan pendekatan *cross-sectional*, dimana data dengan *variable dependent* dan *independent* diambil dalam waktu yang sama. Pengambilan data diambil hanya satu kali menggunakan data sekunder berupa rekam medis.

**Hasil:** Jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 56 sampel penelitian yang terdiri terdiri 28 sampel COVID-19 dengan pneumonia dan 28 sampel COVID-19 tanpa pneumonia. Nilai median leukosit (9.585  $\mu$ L), monosit (5.10%), basofil (0.15%), dan eosinofil (0.10%) masih dalam batas normal. Sementara nilai median neutrofil mengalami peningkatan pada kelompok pneumonia sebesar (79.00%). Nilai rerata limfosit pada kedua kelompok melonjak drastis di bawah batas normal (12.01%). Hasil uji statistik diperoleh terdapat perbedaan yang signifikan antara hitung jenis neutrofil dan eosinofil pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia. Selanjutnya tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara jumlah leukosit total, monosit, limfosit dan basofil pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia ( $P > 0.05$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan yang signifikan pada hitung jenis neutrofil dan hitung jenis eosinofil pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia. Sementara itu, tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada jumlah leukosit total, hitung jenis monosit, hitung jenis limfosit, dan hitung jenis basofil pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia.

**Kata Kunci:** COVID-19, Jumlah Leukosit Total, Hitung Jenis Leukosit, Pneumonia

## ABSTRACT

### DIFFERENCES BETWEEN TOTAL AND DIFFERENTIAL LEUKOCYTES COUNTS IN COVID-19 PATIENTS WITH PNEUMONIA AND WITHOUT PNEUMONIA

Nasywa Aulia Safitri, Rina Lestari, Indana Eva Ajmala

**Background:** Coronavirus-2019 (COVID 19) is a disease caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virus. As a disease caused by a viral infection, one of the biomarkers examined is the total leukocyte count and differential leukocyte count. Differential leukocyte count is done by counting five types of leukocyte cells, namely neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, and basophils.

**Objective:** To determine the difference between total and differential leukocytes counts in covid-19 patients with pneumonia and without pneumonia.

**Method:** This study is an observational analytic study. This study used a cross-sectional approach, where data with dependent and independent variables were taken at the same time. Data were collected only once using secondary data in the form of medical records.

**Results:** The number of samples in this study was 56, consisting of 28 COVID-19 samples with pneumonia and 28 COVID-19 samples without pneumonia. The median values of leukocytes (9.585  $\mu$ L), monocytes (5.10%), basophils (0.15%), and eosinophils (0.10%) were still within normal limits. While the median value of neutrophils increased in the group with pneumonia (79.00%). The mean value of lymphocytes in both groups decreased below normal limits (12.01%). The statistical test results showed that there were significant differences between the neutrophil and eosinophil counts of COVID-19 patients with pneumonia and without pneumonia. Furthermore, there were no significant differences between the total leukocyte, monocyte, lymphocyte and basophil counts of COVID-19 patients with pneumonia and without pneumonia.

**Conclusions:** There were significant differences in the neutrophil count and eosinophil counts of COVID-19 patients with and without pneumonia. Meanwhile, there were no significant differences in the total leukocyte count, monocyte count, lymphocyte count, and basophil count of COVID-19 patients with and without pneumonia.

**Keywords:** COVID-19, Total Leukocyte Count, Differential Leukocyte Count, Pneumonia

## **PENDAHULUAN**

Penyakit *Coronavirus-2019* (COVID 19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (1). Penyebaran penyakit COVID-19 ini dapat terjadi melalui bersin, batuk, atau droplet dari individu yang sedang terpapar virus SARS-CoV-2 (2). Gejala yang dialami pasien COVID-19 bervariasi mulai dari gejala ringan sampai berat. Gejala umum termasuk batuk, demam, sakit tenggorokan, dan pusing kerap dijumpai. Dalam beberapa kasus yang parah, pasien dapat menunjukkan gejala infeksi yang dapat menyebabkan pneumonia, *Accute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), bahkan kematian (3). Kasus pertama COVID-19 ditemukan pada tanggal 31 Desember 2019 di Wuhan, China. Kemudian pada tanggal 30 Januari 2020, *World Health Organization* (WHO) mendeklarasikan darurat COVID-19 secara global, yang pada akhirnya WHO menetapkan COVID-19 sebagai pandemi global pada tanggal 11 Maret 2020 (4).

Sejak WHO mengumumkan COVID-19 sebagai pandemi global, jumlah kasus terkonfirmasi positif COVID-19 terus mengalami peningkatan. Pada Maret 2020, lebih dari 416.916 kasus COVID-19 dilaporkan dari 150 negara di dunia dan angka ini mengalami peningkatan menjadi 630.387.858 kasus dengan angka kematian sebesar 6.583.163 kasus pada bulan November 2022 (5). Di Indonesia, pada Maret 2020 kasus terkonfirmasi COVID-19 tercatat sebanyak 1.528 kasus dan meningkat menjadi 6.544.201 kasus dengan angka kematian sebesar 158.989 kasus pada November 2022 (5). Di Provinsi Nusa Tenggara Barat (NTB), pada April 2020 jumlah kasus terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 230 kasus dan meningkat menjadi 36.600 kasus dengan angka kematian sebesar 1.000 kasus pada November 2022 (6).

Salah satu manifestasi klinis yang ditemukan pada pasien COVID-19 adalah pneumonia. Pneumonia didefinisikan sebagai infeksi akut yang terjadi di parenkim paru akibat berbagai jenis patogen. Sebuah penelitian yang dilakukan di China pada tahun 2020, menyebutkan bahwa dari 34 orang yang menjadi subjek penelitian, 55% diantaranya mengalami COVID-19 dengan pneumonia (7). Selanjutnya penelitian yang dilakukan di Jepang pada tahun 2022,

menunjukkan bahwa dari 617 yang dijadikan subjek penelitian, 73% pasien teridentifikasi mengalami COVID-19 dengan pneumonia (8). Selain itu, penelitian yang dilakukan di Turki pada tahun 2020, melaporkan bahwa dari 247 pasien COVID-19 yang menjadi subjek penelitian, 20% orang diantaranya mengalami pneumonia (9). Gejala klinis yang ditemukan pada pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia sejatinya tidak memiliki perbedaan yang khas, mulai dari demam, batuk, sakit tenggorokan, pusing dan kelelahan (7). Namun dalam beberapa penelitian menyebutkan terdapat perbedaan hasil pada pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologi pada pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia (10,11).

Sebagai penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus, salah satu biomarker yang harus diperiksa pada pasien COVID-19 adalah pemeriksaan hematologi lengkap atau pemeriksaan darah lengkap termasuk jumlah leukosit total dan hitung jenis leukosit. Leukosit atau sel darah putih berperan penting dalam membantu tubuh melawan infeksi virus, bakteri, dan penyakit lainnya. Pemeriksaan hitung jenis leukosit dilakukan dengan menghitung lima jenis sel leukosit yaitu neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil, dan basofil. Beberapa pedoman internasional menjelaskan bahwa pasien COVID-19 menunjukkan abnormalitas pada pemeriksaan hematologi lengkap terutama pada pasien dengan perburukan gejala klinis. Perburukan klinis pada pasien COVID-19 salah satunya ditandai dengan adanya pneumonia (12). Hal ini menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan pneumonia memiliki tingkat keparahan penyakit yang lebih besar daripada pasien COVID-19 tanpa pneumonia.

Pada Januari 2020, otoritas China mempublikasi kriteria diagnosis COVID-19 yaitu demam atau gejala pernapasan serta penurunan jumlah leukosit atau dapat juga terjadi penurunan kadar limfosit pada pasien COVID-19 (13). Pedoman lain di Australia dan New Zealand yang dipublikasi pada Maret 2020 mengidentifikasi bahwa limfopenia dan neutrofilia ditemukan pada mayoritas pasien COVID-19 dengan perburukan gejala klinis (14). Selain itu, pedoman dari Amerika Serikat mempublikasi bahwa pemeriksaan hematologi abnormal yang paling banyak ditemukan terutama pada pasien COVID-19 dengan

pneumonia adalah leukopenia (9-25%), leukositosis (24-30%), dan limfopenia (63%) (15). Dalam sebuah penelitian yang dilakukan Wang Jin *et al* pada tahun 2020 menyebutkan bahwa terjadi perbedaan pada kadar leukosit pasien COVID-19 yang ringan hingga berat, berupa aktivasi monosit, penurunan jumlah neutrofil dan sel *Natural Killer* (NK), dan adanya disregulasi sel T. Perubahan yang terjadi ini biasanya berjalan bersamaan dengan perburukan klinis dari pasien (16). Pada penelitian lain di Belanda menyimpulkan bahwa terjadinya penurunan jumlah leukosit secara keseluruhan pada kasus ringan COVID-19 dibanding pada kasus berat seperti COVID-19 dengan pneumonia (17).

Berdasarkan uraian di atas, dapat disimpulkan bahwa dalam beberapa penelitian yang dilakukan terdapat beberapa pendapat yang menyebutkan bahwa jumlah leukosit menurun sejalan dengan perburukan klinis yang dialami pasien COVID-19. Penurunan jumlah leukosit ini berkaitan dengan respon imun tubuh dalam melawan virus. Sejauh ini, belum ada penelitian yang melaporkan terkait hubungan antara jumlah leukosit dan COVID-19 serta kaitannya dengan pneumonia di NTB. Melihat hal tersebut, penulis tertarik untuk meneliti apakah terdapat perbedaan antara jumlah leukosit dan hitung jenis leukosit pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional* yang memiliki tujuan utama untuk meneliti perbedaan jumlah leukosit total dan hitung jenis leukosit pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia di RSUD Provinsi NTB pada periode 2021. Pengambilan data menggunakan data sekunder berupa rekam medis dan dilakukan di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat pada bulan Oktober 2022 – Januari 2023. Populasi target pada penelitian ini adalah pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia. Populasi terjangkau pada penelitian adalah pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia yang di rawat di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat. Sampel pada penelitian ini adalah pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat periode 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Pengambilan data yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia di RSUD Provinsi NTB periode 2021. Teknik pemilihan sampel menggunakan *non probability sampling* dengan metode *purposive sampling* yaitu teknik pemilihan sampel dengan mempertimbangkan sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, bermanfaat, serta dapat mewakili populasi.

Jumlah sampel penelitian minimal dihitung menggunakan rumus besar sampel analitik komparatif numerik tidak berpasangan 2 kelompok, variabel yang diuji adalah numerik-kategorik. Berdasarkan perhitungan, penelitian ini membutuhkan sampel minimal sebanyak 25 orang masing-masing pada kelompok pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia. Sementara variabel terikat dalam penelitian ini adalah jumlah leukosit dan hasil hitung jenis leukosit pasien.

Kriteria inklusi yaitu pasien usia >18 tahun dengan COVID-19 di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat, pasien COVID-19 dengan pneumonia di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat, dan pasien COVID-19 tanpa pneumonia di RSUD



Provinsi Nusa Tenggara Barat. Kriteria eksklusi penelitian ini yaitu pasien COVID yang tidak memiliki data rekam medis yang lengkap, Pasien COVID-19 dengan riwayat penyakit *immunocompromised* seperti HIV, kanker, dan pasien yang sedang menjalani kemoterapi, pasien dengan keganasan hematologi, dan pasien dengan penyakit penyerta seperti diabetes melitus. Data rekam medis yang didapatkan akan diproses, dianalisis dan di input ke dalam *software* SPSS *Statistics*.

## HASIL PENELITIAN

### Karakteristik subjek penelitian

Tabel 1 Frekuensi Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Pneumonia	Tanpa Pneumonia
<b>Usia</b>		
<60 Tahun	19 (67,9%)	24 (85,7%)
≥60 Tahun	9 (32,1%)	4 (14,3%)
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	12 (42,9%)	11 (39,3%)
Perempuan	16 (57,1%)	17 (60,7%)
<b>Keadaan Umum</b>		
Sedang	22 (78,6%)	27 (96,4%)
Berat	6 (21,4%)	1 (3,6%)
<b>Lama Perawatan</b>		
<10 Hari	19 (67,9%)	22 (78,6%)
≥10 Hari	9 (32,1%)	6 (21,4%)
<b>Alamat Responden</b>		
Sumatera Utara	1 (3,6%)	0 (0,0%)
Mataram	17 (60,7%)	17 (60,7%)
Lombok Barat	4 (14,3%)	4 (14,3%)
Lombok Tengah	5 (17,9%)	3 (10,7%)
Lombok Timur	1 (3,6%)	1 (3,6%)
Lombok Utara	1 (3,6%)	0 (0,0%)
Jawa Timur	2 (7,1%)	0 (0,0%)
Bali	1 (3,6%)	1 (3,6%)
Bima	0 (0,0%)	2 (7,1%)
<b>Outcome</b>		
Isoman	11 (39,3%)	26 (92,9%)
Meninggal	17 (60,7%)	2 (7,1%)

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan terhadap 56 responden, pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dengan pneumonia paling banyak berusia di bawah 60 tahun (67,9%). Hal yang sama juga didapatkan pada kelompok pasien COVID-19 tanpa pneumonia terbanyak berada di bawah usia 60 tahun (85,7%). Berdasarkan jenis kelamin, pasien dengan pneumonia maupun tanpa pneumonia

lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan persentase (57,1%) pada kelompok pneumonia dan (60,7%) pada kelompok tanpa pneumonia. Pasien yang terkonfirmasi COVID-19 paling banyak berasal dari Kota Mataram dengan persentase yang sama pada kedua kelompok (60,7%). Keadaan umum pasien dengan pneumonia menunjukkan lebih banyak mengalami gejala yang sedang (78,6%) begitu juga dengan pasien tanpa pneumonia menunjukkan persentase gejala sedang yang lebih tinggi dibandingkan gejala berat (96,4%). Pasien dengan pneumonia maupun tanpa pneumonia lebih banyak yang dirawat inap kurang dari 10 hari dengan persentase (67,9%) pada kelompok pneumonia dan (78,6%) pada kelompok tanpa pneumonia.

Tabel 2 Frekuensi Jumlah Leukosit Total dan Hitung Jenis Leukosit

<b>Karakteristik</b>	<b>Pneumonia</b>	<b>Tanpa Pneumonia</b>
<b>Leukosit Total</b>		7 (25,0%)
>10.500 $\mu$ L	11 (39,3%)	20 (71,4%)
3.500 – 10.500 $\mu$ L	16 (57,1%)	1 (3,6%)
<3.500 $\mu$ L	1 (3,6%)	
<b>Neutrofil</b>		
>70%	18 (64,3%)	8 (28,6%)
50 – 70%	5 (17,9%)	9 (32,1%)
<50%	5 (17,9%)	11 (39,3%)
<b>Limfosit</b>		1 (3,6%)
>33%	0 (0,0%)	5 (17,9%)
25 – 33%	1 (3,6%)	22 (78,6%)
<25%	27 (96,4%)	
<b>Monosit</b>		
>8%		8 (28,6%)
3 – 8%	5 (17,9%)	12 (42,9%)
<3%	17 (60,7%)	8 (28,6%)
	6 (21,4%)	
<b>Basofil</b>		0 (0,0%)
>1%	1 (3,6%)	28 (100,0%)
0 – 1%	27 (96,4%)	0 (0,0%)
<0%	0 (0,0%)	
<b>Eosinofil</b>		6 (21,4%)
>1%	2 (7,1%)	22 (78,6%)
0 – 1%	26 (92,9%)	0 (0,0%)
<0%	0 (0,0%)	

Ditinjau dari jumlah leukosit totalnya, jumlah pasien dengan pneumonia maupun tanpa pneumonia sebagian besar leukosit totalnya masih dalam rentang normal dengan persentase (57,1%) pada kelompok pneumonia dan (71,4%) pada kelompok tanpa pneumonia. Pasien dengan pneumonia lebih banyak mengalami neutrofilia (64,3%) sementara pasien tanpa pneumonia lebih banyak mengalami neutropenia (39,3%). Selanjutnya baik pasien dengan pneumonia maupun tanpa pneumonia hampir seluruhnya mengalami limfositopenia dengan persentase (96,4%) pada kelompok pneumonia dan (78,6%) pada kelompok tanpa pneumonia. Untuk nilai monosit pasien pneumonia sebagian besar masih dalam batas normal (60,7%). Sementara untuk nilai monosit kelompok tanpa pneumonia persentase untuk rentang normal hanya didapatkan (42,9%), Untuk nilai basofil kedua kelompok hampir seluruhnya menunjukkan hasil normal yaitu (96,4%) pada kelompok pneumonia dan (100,0%) pada kelompok tanpa pneumonia. Selanjutnya nilai eosinofil pasien dengan pneumonia maupun tanpa pneumonia juga menunjukkan hasil sebagian besar dalam batas normal yakni (92,9%) pada kelompok pneumonia dan (78,6%) pada kelompok tanpa pneumonia.

Tabel 3 Gambaran Jumlah Leukosit Total dan Hitung Jenis Leukosit

Parameter	Uji Normalitas	Pneumonia			Tanpa Pneumonia		
		Median	Max	Min	Median	Max	Min
Leukosit	Tidak Normal	9585 $\mu$ L	52680 $\mu$ L	3170 $\mu$ L	8420 $\mu$ L	20700 $\mu$ L	2930 $\mu$ L
Neutrofil	Tidak Normal	79,00%	93,60%	14,90%	58,70%	94,30%	4,10%
Monosit	Tidak Normal	5,10%	13,01%	0,00%	6,70%	93,00%	0,20%
Basofil	Tidak Normal	0,15%	7,40%	0,00%	0,10%	0,80%	0,00%
Eosinofil	Tidak Normal	0,10%	2,40%	0,00%	0,30%	4,60	0,00

Tabel 4 Gambaran Jumlah Limfosit dan Hitung Jenis Limfosit

Parameter	Uji Normalitas	Pneumonia		Tanpa Pneumonia	
		Rerata	SD	Rerata	SD
Limfosit	Normal	12,01%	6,74%	16,29%	11,13%

Menurut tabel di atas diketahui bahwa terdapat dua kelompok yang dibagi menjadi kelompok data dengan distribusi normal dan kelompok data dengan distribusi tidak normal. Pada kelompok data terdistribusi tidak normal, gambaran data kelompok dinyatakan dengan nilai median, nilai maksimum, dan nilai minimum. Sementara untuk kelompok data terdistribusi normal maka gambaran data kelompok dinyatakan dalam rerata dan standar deviasi.

### Uji normalitas

Proses analisis data hitung jenis leukosit dimulai dengan uji normalitas data dengan *Kolmogorov-Smirnov* karena jumlah subjek > 50 orang. Sebaran data dikatakan normal apabila nilai  $p > 0,05$ . Hasil uji normalitas leukosit total, neutrofil, monosit, basofil dan eosinofil tidak normal sehingga dilanjutkan dengan uji *Mann Whittney* dengan tingkat kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ). Sedangkan uji normalitas limfosit dikatakan terdistribusi normal sehingga dilanjutkan dengan uji T-tidak berpasangan dengan tingkat kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ).

## Uji komparasi

Tabel 5 Uji *Mann Whitney*

<i>Mann Whitney</i>	Sig.
<b>Jumlah Leukosit Total</b>	.161
<b>Neutrofil</b>	.004
<b>Monosit</b>	.317
<b>Eosinofil</b>	.034
<b>Basofil</b>	.518

Berdasarkan tabel di atas, uji *Mann Whitney* leukosit diperoleh nilai  $p=0.161$  lebih besar dari nilai  $\alpha$  yaitu 0.05 sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara jumlah leukosit total pasien COVID-19 dengan pneumonia dan COVID-19 tanpa pneumonia. Selanjutnya uji *Mann Whitney* neutrofil diperoleh nilai  $p=0.004$  lebih kecil dari nilai  $\alpha$  yaitu 0.05 sehingga diketahui terdapat perbedaan yang signifikan antara hitung jenis neutrofil pasien COVID-19 dengan pneumonia dan COVID-19 tanpa pneumonia. Untuk uji *Mann Whitney* monosit diperoleh nilai  $p=0.317$  lebih besar dari nilai  $\alpha$  yaitu 0.05 sehingga diketahui tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara hitung jenis monosit pasien COVID-19 dengan pneumonia dan COVID-19 tanpa pneumonia. Hasil dari uji *Mann Whitney* eosinofil, diperoleh nilai  $p=0.034$  lebih kecil dari nilai  $\alpha$  yaitu 0.05 sehingga dalam penelitian ini diketahui terdapat perbedaan yang signifikan antara hitung jenis eosinofil pasien COVID-19 dengan pneumonia dan COVID-19 tanpa pneumonia. Selanjutnya untuk uji *Mann Whitney* basofil, diperoleh nilai  $p=0.518$  lebih besar dari nilai  $\alpha$  yaitu 0.05 sehingga dapat dikatakan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara hitung jenis basofil pasien COVID-19 dengan pneumonia dan COVID-19 tanpa pneumonia ( $p<0.05$ ).

Tabel 6 Uji T Tidak Berpasangan

<b>t-test for Equality of Means</b>		
		Sig (2 tailed)
<b>Limfosit</b>	Equal variances assumed	.087

Berdasarkan uji T-tidak berpasangan, diperoleh nilai  $p=0.087$  lebih besar dari nilai  $\alpha$  yaitu 0.05 sehingga dapat dikatakan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan nilai hitung jenis limfosit pasien COVID-19 dengan pneumonia dan COVID-19 tanpa pneumonia ( $p>0.05$ ).

## **PEMBAHASAN**

Dalam penelitian ini terdapat 56 subjek penelitian yang terdiri atas 28 pasien COVID-19 dengan pneumonia dan 28 pasien COVID-19 tanpa pneumonia. Berdasarkan penelitian ini diperoleh bahwa terdapat 43 orang (76,8%) subjek penelitian yang usianya <60 tahun. Sementara itu terdapat 13 orang (23,2%) subjek penelitian dengan usia  $\geq 60$  tahun. Data dalam penelitian ini sejalan dengan studi kasus yang dilakukan di China yang menyebutkan dari 72 kasus menurut kelompok umur, frekuensi terbanyak ada pada rentang usia 50-59 tahun yaitu sebanyak 16 orang, selanjutnya dalam rentang 40-49 tahun terdapat 14 orang sedangkan kelompok yang terendah adalah >79 tahun sebanyak 2 orang (18).

Menurut data yang telah didapatkan, pasien  $\geq 60$  tahun lebih banyak yang memiliki penyakit penyerta yang dapat mempengaruhi jumlah leukosit total dan hitung jenis leukosit sehingga sebagian besar pasien lanjut usia tidak memenuhi kriteria inklusi dalam penelitian ini. Hal ini berhubungan dengan seiring bertambahnya usia, maka penyakit penyerta seperti diabetes mellitus, hipertensi, dan penyakit kronik lainnya mungkin saja diderita pasien sehingga jumlah leukosit dalam darah akan melonjak drastis ataupun dapat turun dengan drastis akibat penyakit penyerta tersebut (19)

Berdasarkan karakteristik jenis kelamin pasien dalam penelitian, terdapat 56 sampel yang terdiri dari 23 sampel laki-laki (41,1%) dan 33 sampel perempuan (58,9%). Berdasarkan hal tersebut didapatkan bahwa sebagian besar pasien COVID-19 yang menjadi subjek penelitian berjenis kelamin perempuan. Hal ini sejalan dengan sebuah penelitian di Korea Selatan yang menyebutkan sebagian besar pasien COVID-19 adalah perempuan dengan jumlah sampel 49 orang sementara pasien laki-laki hanya sebanyak 31 orang. Namun data dalam penelitian ini bertentangan dengan beberapa penelitian yang menyebutkan bahwa penderita COVID-19 lebih banyak dialami oleh laki-laki (18). Hal ini dapat terjadi karena beberapa kondisi seperti hipertensi, diabetes mellitus, dan kebiasaan merokok yang lebih banyak ditemui pada laki-laki (20,21).



Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara jumlah leukosit total, hitung jenis monosit, hitung jenis limfosit, dan hitung jenis basofil pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia ( $p < 0.05$ ). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Hartoyo *et al*, 2022 dimana secara statistik tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara jumlah leukosit total pasien COVID-19 dengan derajat ringan dan pasien COVID-19 dengan derajat berat (pneumonia) dengan *outcome* ( $p = 0.264$ ). Dalam penelitian yang sama juga tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara nilai limfosit dan monosit kedua kelompok dengan *outcome* ( $p = 0.279$ ) dan ( $p = 0.174$ ) (22). Namun hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Qin *et al*, 2020 yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara leukosit ( $p < 0.001$ ), monosit ( $p < 0.001$ ), limfosit ( $p < 0.001$ ) dan basofil ( $p < 0.001$ ) (23).

Selanjutnya dalam penelitian ini didapatkan perbedaan yang signifikan antara hitung jenis neutrofil dan hitung jenis eosinofil pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wu *et al*, 2020 yang menyebutkan terdapat perbedaan yang signifikan untuk hitung jenis neutrofil pasien COVID-19 derajat ringan dan derajat berat (pneumonia) dengan *outcome* ( $p < 0.001$ ) (24). Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al*, 2020 dimana secara statistik untuk hitung jenis eosinofil terdapat perbedaan bermakna antara dua kelompok dengan *outcome* ( $p < 0.05$ ) (25). Neutrofil adalah sel kekebalan tubuh yang masa hidupnya paling singkat diantara jenis leukosit lainnya. Neutrofil merupakan sel leukosit yang menjadi lini pertama yang direkrut selama infeksi berlangsung (26). Fungsi utama neutrofil adalah membersihkan patogen dan sisa-sisa residu patogen melalui fagositosis (27). Pada kondisi COVID-19, peningkatan NLR (*neutrophil-lymphosit ratio*) berkaitan dengan peningkatan respon inflamasi pada pasien COVID-19. Kondisi ARDS (*Accute Respiratory Distress Syndrome*) pada pasien COVID-19, nilai NLR yang meningkat menunjukkan prognosis yang buruk pada penyakit COVID-19 (28). Dalam sebuah studi dilaporkan bahwa beberapa pasien COVID-19 memiliki jumlah neutrofil yang meningkat dan jumlah limfosit yang

menurun pada fase yang parah (29). Penelitian yang dilakukan Barnes *et al*, menemukan infiltrasi neutrofil yang luas di kapiler paru dari pasien COVID-19 (30). Eosinofil biasanya hanya menyumbang sebagian kecil dari leukosit yang bersirkulasi (1-3%), tetapi kadarnya dapat bervariasi pada berbagai keadaan penyakit (31). Ada sejumlah penyakit yang berhubungan dengan ekspansi eosinofil dimana eosinofil secara kausal terkait dengan patologi penyakit seperti asma sedang dan berat (32). Oleh karena itu, sejumlah terapi medikamentosa langsung menargetkan eosinofil yang mengakibatkan penurunan jumlah eosinofil atau eosinopenia. Obat-obatan ini termasuk yang menetralkan pertumbuhan eosinofil dan faktor pengaktifan IL-5. Obat-obatan ini memiliki efek semakin banyaknya penyakit termasuk asma dan sindrom hipereosinofilik. Selain eosinopenia yang diinduksi oleh obat biologis, penurunan jumlah eosinofil dapat terjadi akibat peradangan akut termasuk sepsis (33).

Sebanyak 36 pasien (64,3%) yang terkonfirmasi COVID-19 baik dengan pneumonia maupun tanpa pneumonia yang dirawat inap di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat memiliki jumlah leukosit total dalam rentang normal. Hal ini menandakan bahwa pada pasien-pasien ini belum terjadi atau tidak terjadi proses inflamasi yang berat dan signifikan di dalam tubuhnya. Selanjutnya sebanyak 18 pasien (32,1%) memiliki jumlah leukosit total di atas normal. Hal tersebut menandakan bahwa telah terjadi proses peradangan sistemik di dalam tubuhnya serta terjadi pelepasan sitokin pro-inflamasi secara signifikan dalam tubuhnya dan berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien (34). Dalam penelitian juga didapatkan nilai median pada COVID-19 dengan pneumonia sebesar 9.585  $\mu\text{L}$  sementara pada kelompok tanpa pneumonia diperoleh median sebesar 8.420  $\mu\text{L}$ . Nilai maksimum pada kelompok pneumonia dan tanpa pneumonia mengalami peningkatan drastis sebesar 52.680  $\mu\text{L}$  dan 20.700  $\mu\text{L}$ . Sementara untuk nilai minimumnya berada di bawah batas normal yaitu 3.170  $\mu\text{L}$  pada kelompok pneumonia dan 2.930  $\mu\text{L}$  pada kelompok tanpa pneumonia.

Selanjutnya dalam penelitian ini dari 56 sampel penelitian ditemukan 26 pasien (46,4%) mengalami neutrofilia. Peningkatan jumlah neutrofil berkaitan erat

dengan intensitas respon inflamasi. Peningkatan respon inflamasi sebagai akibat dari peningkatan jumlah neutrofil ini terjadi akibat sitokin pro-inflamasi IL-6 (Interleukin-6) mengaktivasi sel Th17 (*T-helper 17*) yang bertindak sebagai sitokin utama untuk perekrutan, migrasi, dan aktivasi dari neutrofil (35,36). Ketika proses aktivasi ini berlangsung terus menerus maka jumlah neutrofil akan berlebih sehingga dapat menyebabkan badai sitokin, kerusakan jaringan, menyebabkan pneumonia berat, bahkan kematian (26). Oleh karena itu kemungkinan besar peningkatan jumlah neutrofil berkaitan dengan tingkat keparahan penyakit dan tingkat kematian yang tinggi pada pasien COVID-19 (37). Median pada kelompok pneumonia berada di atas batas normal yaitu 79,00% sementara median pada kelompok tanpa pneumonia masih dalam batas normal sebesar 58,70%. Nilai maksimum pada kelompok pneumonia dan tanpa pneumonia melonjak drastis dari batas normal sebesar 93,60% dan 94,30%. Sementara untuk nilai minimum kedua kelompok sangat jauh di bawah batas normal sebesar 14,90% pada kelompok pneumonia dan 4,10% pada kelompok tanpa pneumonia.

Pada hitung jenis limfosit ditemukan kejadian limfositopenia atau penurunan jumlah limfosit pada 49 pasien (87,5%). Penurunan jumlah limfosit ini berkaitan dengan kerusakan sistem kekebalan tubuh dan tingkat keparahan penyakit. Temuan yang didapatkan dalam penelitian ini juga sejalan dengan beberapa penelitian terdahulu yang telah dilakukan. Guan *et al*, melaporkan bahwa 83,2% dari 1.099 pasien COVID-19 mengalami limfopenia (38). Fan *et al* dan Wang *et al* melaporkan bahwa jumlah limfosit menurun drastis selama infeksi COVID-19 berlangsung dan pasien yang mengalami limfopenia berat dikaitkan dengan tingkat keparahan pasien serta angka kematian pasien (39,40). Nilai rerata dan standar deviasi limfosit pada kedua kelompok mengalami penurunan yang drastis sebesar 12,01% dan 6,74% pada kelompok pneumonia serta 16,29% 11,13% pada kelompok tanpa pneumonia.

Selanjutnya dalam hitung jenis monosit sebanyak 29 pasien (51,8%) menunjukkan hasil yang normal. Hal ini juga sejalan dengan beberapa penelitian yang menyebutkan bahwa jumlah monosit umumnya berada dalam rentang normal

pada pasien COVID-19, namun dapat juga berada dalam kisaran yang lebih rendah ataupun lebih tinggi dari normal namun tidak nilainya masih tidak begitu jauh dari rentang normal (41,42). Median hitung jenis monosit pada kedua kelompok masih dalam batas normal dengan nilai 5,10% pada kelompok pneumonia dan 6,70% pada kelompok tanpa pneumonia. Untuk nilai maksimum kedua kelompok mengalami peningkatan sebesar 13,01% pada kelompok pneumonia dan 93,00% pada kelompok tanpa pneumonia. Untuk nilai minimum kelompok pneumonia dan tanpa pneumonia keduanya mengalami penurunan sebesar 0,00% dan 0,20%

Dalam penelitian ini hitung jenis basofil dan eosinofil sebagian besar pasien masih dalam batas normal yaitu sebanyak 55 pasien (98,2%) untuk hitung jenis basofil dan 44 orang (78,6%) untuk hitung jenis eosinofil. Hal ini bertolak belakang dengan beberapa penelitian sebelumnya. Dalam beberapa penelitian disebutkan bahwa umumnya ditemukan eosinopenia dan basopenia pada penderita COVID-19 walaupun penurunannya dalam jumlah yang kecil (41,43). Kemudian dalam penelitian lain juga disebutkan bahwa kejadian eosinopenia ditemukan pada 78,8% pasien COVID-19 yang menjadi subjek penelitian (44). Median basofil pada kedua kelompok masih dalam batas normal sebesar 0,15% pada pneumonia dan 0,10% pada kelompok tanpa pneumonia. Median untuk hitung jenis eosinofil juga masih dalam batas normal pada kedua kelompok yaitu sebesar 0,10% pada kelompok pneumonia dan 0,30% pada kelompok tanpa pneumonia. Nilai maksimum basofil kelompok pneumonia melonjak drastis sebesar 7,40% sementara nilai maksimum basofil kelompok tanpa pneumonia masih dalam batas normal sebesar 0,80%. Nilai maksimum eosinofil kedua kelompok berada di atas normal sebesar 2,40% pada kelompok pneumonia dan 4,60% pada kelompok tanpa pneumonia. Nilai minimum untuk hitung jenis basofil dan eosinofil kedua kelompok sama yaitu sebesar 0,00%.

## **KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian tentang perbedaan jumlah leukosit total dan hitung jenis leukosit pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat tahun 2021 dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara jumlah leukosit total, hitung jenis monosit, hitung jenis limfosit, dan hitung jenis basofil pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia. Selanjutnya didapatkan hasil terdapat perbedaan yang signifikan antara hitung jenis neutrofil dan hitung jenis eosinofil pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cited 2022 Sep 24]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Coronavirus [Internet]. [cited 2022 Sep 24]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)
3. Khan Z, Muhammad K, Ahmed A, Rahman H. Coronavirus outbreaks: prevention and management recommendations. Vol. 36, *Drugs and Therapy Perspectives*. Adis; 2020. p. 215–7.
4. Wang W, He BJ. An overview of the impact of the COVID-19 pandemic on urban heat challenges. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci* [Internet]. 2022 Sep 1;1078(1):012138. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/1078/1/012138>
5. Beranda | Covid19.go.id [Internet]. [cited 2022 Nov 10]. Available from: <https://covid19.go.id/id>
6. COVID-19 NTB [Internet]. [cited 2022 Sep 25]. Available from: <https://corona.ntbprov.go.id/data/2f30a440-4e80-11ec-a8f7-35354b33e305/show>
7. Zhao D, Yao F, Wang L, Zheng L, Gao Y, Ye J, et al. A comparative study on the clinical features of coronavirus 2019 (COVID-19) pneumonia with other pneumonias. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Aug 1;71(15):756–61.
8. Nishio M, Kobayashi D, Nishioka E, Matsuo H, Urase Y, Onoue K, et al. Deep learning model for the automatic classification of COVID-19 pneumonia, non-COVID-19 pneumonia, and the healthy: a multi-center retrospective study. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
9. Özger HS, Aysert Yildiz P, Gaygisiz Ü, Uğraş Dikmen A, Demirbaş Z, Yildiz M, et al. The factors predicting pneumonia in covid-19 patients: Preliminary results from a university hospital in Turkey. *Turk J Med Sci*. 2020;50(8):1810–6.
10. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr 1;20(4):425–34.
11. Hani C, Trieu NH, Saab I, Dangeard S, Bennani S, Chassagnon G, et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. Vol. 101, *Diagnostic and Interventional Imaging*. Elsevier Masson SAS; 2020. p. 263–8.
12. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Aug 1;56(2).
13. Protocol for Prevention and Control of COVID-19 (Edition 6).
14. Weinkove R, Mcquilten Z, Adler J, Agar M, Blyth E, Cheng A, et al. *The Medical Journal of Australia*-Preprint only.
15. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19).
16. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939

- COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. Vol. 108, *Journal of Leukocyte Biology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 17–41.
17. Khartabil TA, Russcher H, van der Ven A, de Rijke YB. A summary of the diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients. Vol. 57, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 415–31.
  18. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2020 Apr 1;7(1):45.
  19. Santoso S, Rachmawati B, Retnoningrum D. PERBEDAAN JUMLAH LEUKOSIT, NEUTROFIL DAN LIMFOSIT ABSOLUT PADA PENDERITA DM TIPE 2 TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL. 2018;7(2):854–62.
  20. Gaertner J, Photo Library S. Coronavirus spike protein and receptor, illustration. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/S2213->
  21. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020. p. e20.
  22. Hartoyo E, Rose D, Hadi K. Analisis Komparatif Neutrophil-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio dan Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Terkait Derajat Keparahan COVID-19 pada Pasien Anak di Rumah Sakit Umum Daerah Ulin Banjarmasin. Vol. 24, *Sari Pediatri*. 2023.
  23. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China.
  24. Wu Y, Huang X, Sun J, Xie T, Lei Y, Muhammad J, et al. Clinical Characteristics and Immune Injury Mechanisms in 71 Patients with COVID-19. *mSphere*. 2020 Aug 26;5(4).
  25. Wang C, Deng R, Gou L, Fu Z, Zhang X, Shao F, et al. Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters. *Ann Transl Med*. 2020 May;8(9):593–593.
  26. Lamichhane PP, Samarasinghe AE. The Role of Innate Leukocytes during Influenza Virus Infection. Vol. 2019, *Journal of Immunology Research*. Hindawi Limited; 2019.
  27. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. Vol. 108, *Journal of Leukocyte Biology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 377–96.
  28. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 1733–4.
  29. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clinica Chimica Acta*. 2020 Aug 1;507:174–80.
  30. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J,

- Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. Vol. 217, *Journal of Experimental Medicine*. Rockefeller University Press; 2020.
31. Burris D, Rosenberg CE, Schwartz JT, Zhang Y, Eby MD, Abonia JP, et al. Pediatric Hypereosinophilia: Characteristics, Clinical Manifestations, and Diagnoses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019 Nov 1;7(8):2750-2758.e2.
  32. Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 Jan 1;143(1):190-200.e20.
  33. Laidlaw TM, Buchheit KM. Biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Vol. 124, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. American College of Allergy, Asthma and Immunology; 2020. p. 326–32.
  34. Riley LK, Rupert J. Evaluation of Patients with Leukocytosis [Internet]. Vol. 92. 2015. Available from: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp).
  35. Deng J, Yu XQ, Wang PH. Inflammasome activation and Th17 responses. *Mol Immunol*. 2019 Mar 1;107:142–64.
  36. Rathore JS, Wang Y. Protective role of Th17 cells in pulmonary infection. Vol. 34, *Vaccine*. Elsevier Ltd; 2016. p. 1504–14.
  37. Zhao K, Li R, Wu X, Zhao Y, Wang T, Zheng Z, et al. Clinical features in 52 patients with COVID-19 who have increased leukocyte count: a retrospective analysis. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03976-8>
  38. Khartabil TA, Russcher H, van der Ven A, de Rijke YB. A summary of the diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients. Vol. 57, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 415–31.
  39. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Vol. 95, *American Journal of Hematology*. Wiley-Liss Inc.; 2020. p. E131–4.
  40. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
  41. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China.
  42. Song CY, Xu J, He JQ, Lu YQ. COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20031906>
  43. Yu H, Li D, Deng Z, Yang Z, Jiang L, Wang K, et al. *EBioMedicine* [Internet]. Available from: <https://ssrn.com/abstract=3551289>
  44. Li Q, Ding X, Xia G, Geng Z, Chen F, Wang L, et al. A simple laboratory parameter facilitates early identification of COVID-19 patients. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.13.20022830>



