

Faktor yang memengaruhi luaran pasien COVID-19 yang dirawat di RSUD DR Zainoel Abidin Banda Aceh

¹Raudhatul Jannah, ²Raihan, ³Syamsul Rizal

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala

²Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/

Divisi Pediatri Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

³Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/

Divisi Bedah Plastik Dan Rekonstruksi Estetik Rumah Sakit Umum Daerah
dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

Abstrak. *Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19)* merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2). Faktor-faktor yang memengaruhi luaran pasien COVID-19 adalah usia, derajat penyakit dan nilai laboratoris. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk Menilai hubungan usia, gambaran laboratoris dan derajat penyakit terhadap luaran pasien COVID-19. Penelitian ini menggunakan metode penelitian retrospektif yaitu *observational analitik* dengan menggunakan data rekam medik pasien COVID-19 di RSUDZA Banda Aceh. Sampel yang digunakan terdiri dari 73 data rekam medik pasien COVID-19 pada bulan Januari-Maret 2021 yang diambil dengan metode total sampling. Uji statistik menggunakan uji *Chi square* untuk bivariat dan untuk mengetahui faktor risiko mana yang paling berpengaruh digunakan analisis multivariat yaitu analisis regresi logistik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa faktor usia 46 tahun merupakan pasien dengan luaran meninggal terbanyak pada pasien COVID-19 ($p=0,040$), derajat penyakit kritis dengan luaran meninggal 10 pasien (100%; $p=0,000$), luaran meninggal banyak terjadi pada nilai hemoglobin rendah 12(31%; $p=0,019$), trombositopenia sebanyak 9(56,3%; $p=0,000$), eritrosit rendah sebanyak 10(34,5%; $p=0,022$), leukosit tinggi sebanyak 10(40,0%; $p=0,004$), limfosit rendah sebanyak 12(34,3%; $p=0,007$), monosit normal memiliki luaran meninggal sebanyak 11(21,2%; $p=0,000$), neutrofil tinggi sebanyak 13(37,1%; $p=0,001$). faktor dominan yang mempengaruhi luaran pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSUDZA pada bulan Januari-Maret 2021 adalah trombosit $OR=34,07$ (95 IK: 3,25-35,11)

Kata kunci: Faktor Usia, Derajat Penyakit, Gambaran Laboratoris; Luarannya COVID-19

Abstract. *Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19)* is an infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2). The factors that influence the outcome of COVID-19 patients are age, disease degree and laboratory values. The purpose of this study was to assess the relationship between age, laboratory and disease severity on the outcome of COVID-19 patients. This study uses a retrospective research method, namely analytical observation using medical record data for COVID-19 patients at RSUDZA Banda Aceh. The sample used consisted of 73 medical record data for COVID-19 patients in January-March 2021 which were taken using the total sampling method. Statistical test using Chi square for bivariate and to determine the most influential risk factors used multivariate analysis, namely logistic regression analysis. The results showed that the age factor of 46 years was the patient with the most deaths in COVID-19 patients ($p = 0.040$), the degree of critical illness with an outcome of death of 10 patients (100%; $p = 0.000$), the outcome of death occurred mostly in the hemoglobin value. low 12(31%; $p=0.019$), thrombocytopenia 9(56.3%; $p=0.000$), low erythrocytes 10(34, 5%; $p=0.022$), leukocytosis was 10(40.0%; $p=0.004$), lymphopenia was 12(34.3%; $p=0.007$), normal monocytes had a death outcome of 11(21.2 %; $p=0.000$), neutrophilia was 13(37.1%; $p=0.001$). The dominant factors influencing the outcome of patients with confirmed COVID-19 at RSUZA in January-March 2021 were platelets $OR=34,07$ (95 IK: 3,25-35,11)

Keywords: Age Factor, Disease Degree, Laboratory; COVID-19 Outcome

Pendahuluan

Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2)*. Virus ini ditemukan pada akhir tahun 2019 di Kota Wuhan, China. Negara kedua

yang melaporkan adanya virus COVID-19 setelah China adalah Thailand, kemudian disusul oleh Jepang dan Korea Selatan. Amerika Serikat, Brazil, Rusia, India dan United Kingdom merupakan negara yang melaporkan jumlah insiden COVID-19 terbanyak. Amerika Serikat, United Kingdom, Italia, Perancis dan Spanyol merupakan negara

yang melaporkan kasus kematian COVID-19 terbanyak. Di Indonesia, sampai dengan 15 Juli 2022 pemerintah mengumumkan terdapat total 6.131.413 kasus pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dengan 156.839 kasus kematian pasien yang berada di seluruh provinsi Indonesia⁽¹⁾ Pemerintah Aceh melaporkan terdapat 43.712 kasus pasien terkonfirmasi COVID-19 dan 2.217 kasus kematian di provinsi Aceh.⁽²⁾ Hingga tanggal 15 Juli 2022, WHO melaporkan terdapat 561.989.585 total kasus COVID-19 dan 6.368.826 kasus kematian di seluruh dunia.⁽³⁾

Penyebab kematian pada pasien COVID-19 salah satunya adalah usia. 80% kematian pada COVID-19 merupakan pasien dengan usia dewasa.⁽⁴⁾ Berdasarkan data dari DINKES kelompok usia yang beresiko tinggi terhadap COVID-19 adalah 45 hingga lebih dari 65 tahun. Pada beberapa penelitian menjelaskan bahwa profil hematologi dan hitung jenis leukosit pada pasien COVID-19 juga memiliki karakteristik tertentu. Terdapat beberapa parameter hematologi yang dapat berubah secara signifikan terhadap pasien COVID-19 yaitu nilai leukosit, limfosit, neutrophil. Beberapa jurnal juga menyebutkan trombosit dan hemoglobin.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di China, umur memiliki hubungan yang signifikan terhadap COVID-19 bahwa orang yang berumur ≥ 75 tahun beresiko 1,11 kali terkena COVID-19.⁽⁵⁾ Penelitian ini sedikit berbeda dengan salah satu penelitian yang dilakukan di Indonesia bahwa 80% kematian pada pasien COVID-19 merupakan usia dewasa yaitu 65 tahun.⁽⁶⁾ Adapun penelitian yang dilakukan di China mengenai nilai hematologi, bahwa pasien dengan derajat berat dan dirawat di ruang ICU 54% mendapatkan hasil leukosit yang tinggi. Adapun pemeriksaan leukosit pada pasien non ICU 48% mendapatkan hasil yang normal.⁽⁷⁾

Berdasarkan latar belakang diatas, penting untuk menelusuri faktor-faktor yang memengaruhi luaran pasien COVID-19. Sehingga pada penelitian ini, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang membahas tentang faktor yang memengaruhi luaran pasien COVID-19 yang dirawat di RSUDZA sehingga diharapkan kajian pada penelitian ini dapat menjadi sumber data sekaligus menjadi informasi bagi penelitian selanjutnya yang dapat digunakan dimasa yang akan datang.

Metode penelitian

Penelitian ini menggunakan metode penelitian retrospektif yaitu *observational analitik* dengan menggunakan data rekam medik pasien COVID-19 di RSUDZA Banda Aceh. Populasi penelitian ini

adalah seluruh pasien dengan diagnosis COVID-19 yang dirawat di RSUDZA Banda Aceh

Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien COVID-19 di RSUDZA Banda Aceh yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Adapun kriteria inklusi sampel penelitian ini, yaitu: (1) Pasien yang telah dikonfirmasi positif COVID-19 dengan pemeriksaan PCR yang dirawat di RSUDZA Banda Aceh, (2) Pasien dengan data rekam medik yang lengkap, (3) Pasien yang dirawat di RSUDZA Banda Aceh dari bulan Januari sampai Maret 2021.

Adapun kriteria eksklusi sampel penelitian ini, yaitu: (1) Pasien yang reinfeksi COVID-19, (2) Pasien yang keluar dari perawatan sebelum dinyatakan sembuh. Peneliti mengambil sampel dengan teknik *non-probability sampling* berupa *total sampling* yaitu seluruh pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Besar sampel pada penelitian ini adalah seluruh pasien COVID-19 di RSUDZA Banda Aceh dari bulan Januari 2021 sampai Maret 2021 yang sudah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi

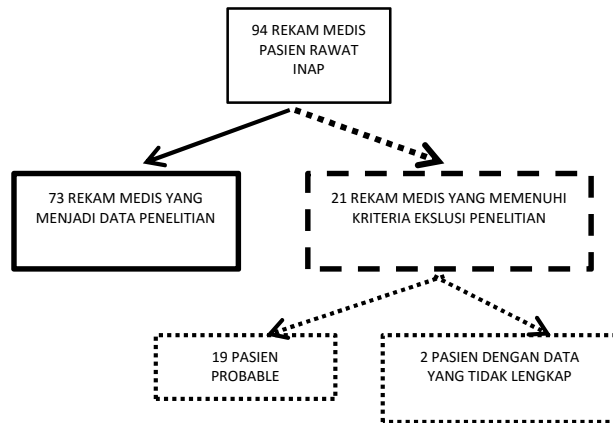
Dalam penentuan sampel penelitian terdapat dua kriteria yang harus terpenuhi, yaitu kriteria inklusi dan eksklusi. Metode pengolahan data secara komputerisasi dilakukan dengan tahapan sebagai berikut: (1) *Editing*, yaitu data yang telah didapat dikoreksi kembali apabila terdapat ketidakjelasan atau kesalahan dalam penulisan kata, (2) *Coding*, yaitu memberikan kode secara manual sebelum data diolah menggunakan computer, (3) *Entry*, yaitu memasukkan data kedalam program komputer (4) *Tabulating*, yaitu pengelompokan, membuat suatu urutan data sehingga mudah untuk dibaca dan dimengerti.

Penelitian ini menggunakan tiga analisa data yaitu analisa univariat, bivariat dan multivariat. Analisa univariat merupakan analisa statistik yang digunakan untuk mendeskripsikan karakteristik setiap variabel penelitian terdiri dari usia, derajat penyakit (sedang, berat, kritis) dan nilai laboratoris. Pada umumnya dalam analisa ini hanya diperoleh distribusi frekuensi dan gambaran dari variabel dependen dan variabel independen.

Analisa bivariat digunakan untuk melihat hubungan antar variabel independen dengan variabel dependen. Pada penelitian ini variabel independen adalah faktor-faktor yang memengaruhi luaran pasien COVID-19 yang meliputi usia, derajat penyakit dan nilai laboratoris.

Analisis multivariat digunakan untuk melihat faktor-faktor yang berhubungan secara signifikan

dan tidak berhubungan secara signifikan terhadap luaran COVID-19. Analisa multivariat yang digunakan dalam penelitian ini adalah statistik multiple regresi logistik yaitu analisis statistik yang digunakan untuk perhitungan lebih dari dua variabel independen dengan variabel dependen dengan skala data dikotom. Uji regresi berganda yang digunakan bertujuan memperoleh kekuatan hubungan yang paling besar terhadap variabel terikat yaitu kejadian luaran COVID-19.



Gambar 4.1 Sampel Penelitian

Gambar 4.1 memperlihatkan bahwa berdasarkan data rekam medis pasien rawat inap di RSUDZA terpilih 73 rekam medis pasien yang menjadi data penelitian dan 21 rekam medis lainnya masuk ke dalam kriteria eksklusi penelitian, dari 21 pasien yang masuk kedalam kriteria eksklusi 19 orang diantaranya *probable* dan 2 lainnya tidak mempunyai data yang lengkap.

Tabel 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Frekuensi n = 73	Persentase %
Usia		
0-5 tahun	0	0,0
6-11 tahun	2	2,7
12-16 tahun	0	0,0
17-25 tahun	5	6,8
26-35 tahun	8	11,0
36-45 tahun	10	13,7
46-55 tahun	15	20,5
56-65 tahun	19	26,0
> 65 tahun	14	19,2
Derajat Penyakit		
Sedang	6	8,2
Berat Kritis	10	13,7

Hasil penelitian

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan di Instalasi Rekam Medik RSUD dr. Zainoel Abidin (RSUDZA), didapatkan 94 pasien rawat inap COVID-19 di RSUDZA periode bulan Januari-Maret 2021. Dari data tersebut didapatkan 73 rekam medik pasien terkonfirmasi COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik umum subjek penelitian dikelompokkan berdasarkan usia, derajat penyakit, dan nilai laboratoris. Karakteristik data disajikan dalam tabel 4.1

Laboratoris		
Hemoglobin		
Rendah	38	52,1
Normal	33	45,2
Tinggi	2	2,7
Trombosit		
Rendah	16	21,9
Normal	51	69,9
Tinggi	6	8,2
Eritrosit		
Rendah	29	39,7
Normal	38	52,1
Tinggi	6	8,2
Leukosit		
Rendah	4	5,5
Normal	44	60,3
Tinggi	25	34,2
Limfosit		
Rendah	35	47,9
Normal	32	43,8
Tinggi	6	8,2
Monosit		
Rendah	4	5,5
Normal	51	69,9
Tinggi	18	24,7
Neutrofil segmen		
Rendah	8	11,0
Normal	30	41,1
Tinggi	35	47,9

Keterangan: Masa balita 0-5 tahun, kanak-kanak 6-11 tahun, remaja awal 12-16 tahun, remaja akhir 17-25 tahun, dewasa awal 26-35 tahun, dewasa akhir 36-45 tahun, lansia awal 46-55 tahun, lansia akhir 56-65 tahun, dan manula 65 tahun

Luaran pasien COVID-19 di RSUDZA

Luaran pasien yang terkonfirmasi COVID-19 di RSUDZA pada periode Januari-Maret 2021 di kategorikan dengan sembuh dan meninggal. Analisa data luaran pasien disajikan dalam Tabel 4.2

Tabel 4.2 Karakteristik Sampel Penelitian Berdasarkan Luaran

Luaran	Frekuensi n = 73	Persentase %
Meninggal	14	19,2
Sembuh	59	80,8

Hubungan Usia Dengan Luaran Pasien COVID-19

Tabel 4.3 Hubungan Usia dengan Luaran Pasien COVID-19

Usia (tahun)	Luaran		Total n = 73	p value
	Meninggal (14) (%)	Sembuh (59) (%)		
0-5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,04
6-11	0 (0,0)	2 (100)	2 (100)	
12-16	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
17-25	0 (0,0)	5 (100)	5 (100)	
26-35	0 (0,0)	8 (100)	8 (100)	
36-45	0 (0,0)	10 (100)	10 (100)	
46-55	2 (13,3)	13 (86,7)	15 (100)	
56-65	6 (31,6)	13 (68,4)	19 (100)	
> 65	6 (42,9)	8 (57,1)	14 (100)	

Hubungan Derajat Penyakit dengan Luaran Pasien COVID-19

Hasil uji statistik hubungan derajat penyakit dengan luaran pasien COVID-19 dapat dilihat pada Tabel 4.4

Tabel 4.4 Hubungan Derajat Penyakit dengan Luaran Pasien COVID-19

Derajat Penyakit	Luaran		Total	p value
	Meninggal (14) (%)	Sembuh (59) (%)	n = 73	
Sedang	0 (0,0)	57 (100)	57 (100)	0,000
Berat	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (100)	
Kritis	10 (100)	0 (0,0)	10 (100)	

Hubungan Laboratoris dengan Luaran Pasien COVID-19

Hasil analisa statistik hubungan hasil laboratoris dengan luaran pasien COVID-19 dapat dilihat pada tabel 4.5-4.11

Hubungan Nilai Hemoglobin Dengan Luaran Pasien COVID-19**Table 4.5** Hubungan Nilai Hemoglobin dengan Luaran Pasien COVID-19

Hemo-globin	Luaran		Total	p-value
	Meninggal (14) (%)	Sembuh (59) (%)	n = 73	
Rendah	12 (31,6)	26 (68,4)	38 (100)	0,019
Normal	2 (6,1)	31 (94,9)	33 (1000)	
Tinggi	0 (0,0)	2 (100)	2 (100)	

Hubungan Nilai Trombosit Dengan Luaran Pasien COVID-19**Tabel 4.6** Hubungan Nilai Trombosit dengan Luaran Pasien COVID-19

Trombosit	Luaran		Total	p-value
	Meninggal (14) (%)	Sembuh (59) (%)	n = 73	
Rendah	9 (56,3)	7 (43,8)	16	0,000
Normal	5 (9,8)	46 (90,2)	(100)	
Tinggi	0 (0,0)	6 (100)	51 (100) 6 (100)	

Hubungan Nilai Eritrosit Dengan Luaran Pasien COVID-19**Tabel 4.7** Hubungan Nilai Eritrosit dengan Luaran Pasien COVID-19

Eritrosit	Luaran		Total	p-value
	Meninggal (14) (%)	Sembuh (59) (%)	n = 73	
Rendah	10 (34)	19 (65,5)	29 (100)	0,022
Normal	4 (10,5)	38 (89,5)	42 (100)	
Tinggi	0 (0,0)	6 (100)	6 (100)	

Hubungan Nilai Leukosit Dengan Luaran Pasien COVID-19**Table 4.8** Hubungan Nilai Leukosit dengan Luaran Pasien COVID-19

Leukosit	Luaran		Total	p-value
	Meninggal (14) (%)	Sembuh (59) (%)	n = 73	
Rendah	0 (0,0)	4 (100)	4 (100)	0,004
Normal	4 (9,1)	40 (90,9)	44 (100)	
Tinggi	10 (40)	15(60,0)	25 (100)	

Hubungan Nilai Limfosit Dengan Luaran Pasien COVID-19

Table 4.9 Hubungan Nilai Limfosit dengan Luarannya Pasien COVID-19

Limfosit	Luaran		Total n = 73	p-value
	Meninggal (14) (%)	Sembuh (59) (%)		
Rendah	12 (34,3)	23 (65,7)	35 (100)	0,007
Normal	2 (6,3)	30 (93,8)	32 (100)	
Tinggi	0 (0,0)	6 (100)	6 (100)	

Hubungan Nilai Monosit Dengan Luarannya Pasien COVID-19**Table 4.10** Hubungan Nilai Monosit dengan Luarannya Pasien COVID-19

Monosit	Luaran		Total n = 73	p-value
	Meninggal (14) (%)	Sembuh (59) (%)		
Rendah	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (100)	0,002
Normal	11 (21,6)	40 (78,4)	51 (100)	
Tinggi	0 (0,0)	18 (100)	18 (100)	

Hubungan Nilai Neutrofil Segmen dengan Luarannya Pasien COVID-19**Tabel 4.11** Hubungan Neutrofil Segmen dengan Luarannya Pasien COVID-19

Neutrofil Segmen	Luaran		Total n = 73	p-value
	Meninggal (14) (%)	Sembuh (59) (%)		
Rendah	0 (0,0)	8 (100)	8 (100)	0,001
Normal	1 (3,3)	29 (96,7)	30 (100)	
Tinggi	13 (37,1)	22 (62,9)	35 (100)	

Faktor yang paling memengaruhi luaran pasien COVID-19

Variabel-variabel yang telah diuji dengan analisa bivariat akan dilanjutkan dengan menggunakan analisa multivariat. Analisa multivariat pada

penelitian ini menggunakan analisis regresi logistik untuk menentukan faktor yang dominan dari luaran pasien terkonfirmasi COVID-19. Hasil uji statistik regresi logistik beberapa faktor dapat dilihat pada tabel 4.12

Tabel 4.12 Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Luarannya Pasien COVID-19 di RSUZA Banda Aceh

Variabel	Multivariat		
	OR	IK95	P
Usia	0,34	0,11-1,05	0,06
Hemoglobin	1,22	0,00-7,96	0,98
Trombosit	34,07	3,25-35,11	0,00
Eritrosit	1,75	0,26-11,89	0,57
Leukosit	0,18	0,02-1,83	0,15
Limfosit	0,39	0,02-9,53	0,57
Monosit	2,344	0,00- 8,28	1,00
Neutrofil.S	0,02	0,00-0,35	0,01

Pembahasan**Hubungan usia terhadap luaran pasien COVID-19**

Usia merupakan faktor yang krusial terhadap tingkat mortalitas pasien, yaitu semakin bertambahnya usia maka persentase angka kematian pada pasien COVID-19 juga akan meningkat.⁽⁸⁾

Penelitian ini selaras dengan penelitian yang dilakukan di China menunjukkan pasien dengan usia >60 tahun adalah kelompok terbanyak yang memiliki prognosis buruk disebabkan tingginya tingkat kegagalan dan membutuhkan waktu perawatan yang lebih lama dibandingkan dengan pasien berusia <60 tahun.⁽⁹⁾ Pada pasien yang lebih tua memiliki limfosit yang jauh lebih rendah

dibanding pasien yang lebih muda. Limfosit umumnya akan meningkat sebagai bentuk respon terhadap infeksi virus, tetapi limfosit akan menurun secara abnormal pada sistem pernafasan akut yang parah.⁽¹⁰⁾ Penelitian yang dilakukan *Junli Li dkk* di China memperlihatkan bahwa pasien COVID-19 yang meninggal secara signifikan lebih banyak pada lansia dengan (p-value 0,002).⁽¹¹⁾

Penelitian ini tidak sependapat dengan penelitian *Feng Wang dkk*, yang mendapatkan secara statistik tidak ada perbedaan luaran sembuh dan meninggal berdasarkan usia pasien.⁽¹²⁾ Begitu pula penelitian *Eren dkk* yang menyatakan bahwa usia pasien tidak menjadi faktor resiko COVID-19 (OR 0,098).⁽¹³⁾ Penyebab usia lanjut dapat meningkatkan kemungkinan luaran meninggal pada pasien COVID-19 yaitu berkurangnya kompetensi sistem imun merupakan salah satu kondisi pada pasien usia lanjut, yang disebabkan oleh degenerasi pada sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif. Hal ini akan mengakibatkan penurunan kuantitas seluler yaitu sel neutrofil, sel dendritik dan sel limfosit T, penurunan reseptor yang bekerja pada respon imun yaitu reseptor TLR dan reseptor pada permukaan sel monosit dan makrofag. Kemampuan sel limfosit B untuk berdiferensiasi juga menjadi penyebab tingkat mortalitas terhadap pasien lanjut usia.⁽¹⁴⁾

Penurunan kompetensi sistem imun juga berhubungan dengan riwayat penyakit kronis yang dapat mengakibatkan luaran pasien menjadi buruk.⁽¹⁴⁾ Pasien dengan riwayat penyakit kronis mengakibatkan peningkatan rawatan ICU karena terjadinya manifestasi buruk sehingga angka mortalitas juga semakin meningkat.⁽¹⁵⁾ Berbeda dengan penelitian *Feng Wang dkk*, yang mendapatkan secara statistik tidak ada perbedaan luaran sembuh dan meninggal berdasarkan usia pasien.⁽¹²⁾ Begitu pula penelitian *Eren dkk* yang menyatakan bahwa usia pasien tidak menjadi faktor resiko COVID-19 (OR 0,098).⁽¹³⁾

Hubungan Derajat Penyakit Terhadap Luaran Pasien COVID-19

Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa derajat penyakit pasien memiliki hubungan terhadap luaran pasien COVID-19. Pasien dengan derajat penyakit berat dan kritis lebih beresiko tinggi terhadap luaran meninggal dibandingkan dengan pasien derajat sedang.

Penelitian ini selaras dengan penelitian di India yang memaparkan 85,71% pasien yang menjalani perawatan di ICU meninggal dibanding yang di non-ICU. Pasien yang dirawat di ICU memiliki manifestasi buruk. Tanda vital termasuk saturasi oksigen, nilai laboratoris dan fungsi organ

menunjukkan perbedaan yang sangat signifikan pada pasien non-ICU dan ICU.⁽¹⁶⁾ Sementara itu pasien yang dirawat di ICU mengalami anemia, leukositosis, hipoksia, takipnea dan hasil tes fungsi organ buruk.⁽¹⁶⁾

Penelitian yang dilakukan *Junli Li dkk* memperlihatkan bahwa terdapat 66,2% pasien COVID-19 mengalami ARDS dan 92,9% diantaranya meninggal. Hasil penelitian ini juga memperlihatkan bahwa insiden ARDS lebih tinggi pada pasien dengan derajat penyakit berat dan kritis dibanding derajat ringan dan sedang. Oleh karena itu harus lebih banyak perhatian yang diberikan kepada pasien yang mengalami ARDS selama rawat inap.⁽¹¹⁾ Penelitian lainnya yang dilakukan *Raul dkk* di Spanyol memaparkan bahwa pasien terkonfirmasi COVID-19 pada usia lanjut dan memiliki penyakit ginjal kronis serta kanker akan menjalani perawatan lebih lama serta mempunyai frekuensi meninggal lebih tinggi.⁽¹⁷⁾

Pasien dengan derajat kritis memiliki risiko luaran meninggal akibat adanya respons imun yang tidak adekuat menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Disisi lain, respons imun yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan.⁽¹⁸⁾ Reaksi yang ditimbulkan akibat respon imun yang berlebihan disebut badai sitokin, hal itu merupakan terjadinya peningkatan produksi sitokin dengan cepat sebagai respon infeksi dan terjadi peningkatan produksi sitokin proinflamasi dengan cepat dapat mengakibatkan infiltrasi inflamasi pada jaringan paru sehingga terjadi kerusakan bagian epitel dan endotel paru. Kerusakan ini dapat mengakibatkan kegagalan multi organ, ARDS maupun kematian.⁽¹⁹⁾

Hubungan hemoglobin terhadap luaran pasien COVID-19

Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa terdapat hubungan antara nilai hemoglobin dengan luaran pasien COVID-19, yang mana pasien dengan nilai hemoglobin rendah memiliki risiko lebih tinggi terhadap luaran meninggal.

Sejalan dengan penelitian *Xiaobo Yang dkk* di Wuhan yang memperlihatkan bahwa pada pasien dengan derajat penyakit berat, nilai hemoglobin akan turun secara signifikan dibanding pasien dengan derajat penyakit ringan.⁽²⁰⁾ Penelitian yang dilakukan *T.Kuno dkk* menjelaskan bahwa terdapat 11,2% pasien COVID-19 yang dirawat memiliki hemoglobin rendah. Pasien dengan hemoglobin rendah harus melalui observasi yang lebih lama dan memiliki risiko kematian lebih tinggi yaitu 40,8%.⁽¹⁵⁾

Hal ini tidak sejalan dengan hasil penelitian *Cecconi dkk* di Italia yang menyebutkan bahwa anemia bukan faktor risiko buruknya prognosis pasien COVID-19. Begitu pula penelitian yang dilakukan *Yang dkk*, yang menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan hemoglobin rendah dengan luaran pasien COVID-19, sejalan dengan ini penelitian *Rami dkk* di Mesir juga menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan nilai hemoglobin pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan resiko untuk masuk ICU.⁽²¹⁾

Alasan nilai hemoglobin memiliki hubungan terhadap luaran pasien COVID-19 yaitu akibat Infeksi COVID-19 terjadi karena adanya interaksi virus SARS-CoV-2 dengan molekul hemoglobin melalui CD147, CD26 dan reseptor lainnya sehingga interaksi akan menginduksi hemoglobinopati dan hemolysis dan menyebabkan disfungsi hemoglobin.⁽²²⁾ Kadar hemoglobin yang rendah juga akan menyebabkan penurunan fungsi pengiriman oksigen sehingga terjadi kekurangan oksigen pada jaringan.⁽¹⁵⁾

Hubungan trombosit terhadap luaran pasien COVID-19

Penelitian ini memiliki hubungan antara nilai trombosit dengan luaran pasien COVID-19 diakibatkan badai sitokin yang menimbulkan penghancuran sel progenitor sumsum tulang kompleks imun yang menimbulkan destruksi trombosit, jejas paru yang menimbulkan agregasi trombosit.⁽²³⁾ Salah satu penyebab terjadinya trombositopenia pada pasien COVID-19 adalah akibat adanya kombinasi antara infeksi virus dan ventilasi mekanis yang menyebabkan kerusakan endotel dan memicu agregasi dan trombosis di paru-paru sehingga konsumsi pada platelet pada pasien meningkat.⁽²²⁾

Penelitian ini selaras dengan penelitian yang dilakukan *Feng Wang dkk* menjelaskan bahwa nilai trombosit pasien akan menurun secara signifikan sebelum kematian.⁽¹²⁾ Penelitian lainnya dengan melibatkan 107 sampel diketahui bahwa sebanyak 14 (13,1%) sampel mengalami penurunan trombosit, 89 (83,2%) sampel memiliki trombosit normal, dan 4 (3,7%) sampel memiliki trombosit tinggi.⁽²⁴⁾ Sementara itu penelitian yang dilakukan di RSUD Bali Mandara, menunjukkan bahwa terdapat 7,9% pasien COVID-19 mengalami trombositopenia.⁽²²⁾ Namun penelitian di China menunjukkan bahwa 36,2% pasien COVID-19 mengalami trombositopenia.⁽²²⁾ Penelitian yang dilakukan *Prakoewa* menjelaskan bahwa beberapa pasien COVID-19 mengalami trombositopenia.⁽²⁵⁾ Selain itu, *Xu dkk* mengungkapkan bahwa jumlah trombosit secara signifikan akan menurun pada

pasien pneumonia dan penurunan ini berbanding lurus dengan status klinis pasien.⁽²⁶⁾

Berbeda dengan penelitian *Ilham dkk* di RS. Yarsi Jakarta yang menjelaskan bahwa tidak ada hubungan nilai trombosit dengan derajat penyakit pada pasien COVID-19. Nilai trombosit pada pasien dengan derajat sedang, berat dan kritis masih dalam batas normal.⁽²⁷⁾ Begitu pula dengan penelitian yang dilakukan oleh *Rami dkk* di Mesir yang menjelaskan bahwa nilai trombosit tidak memiliki hubungan terhadap tingkat keparahan pada pasien terkonfirmasi COVID-19.⁽²¹⁾

Hubungan eritrosit terhadap luaran pasien COVID-19

Kehadiran SARS-CoV-2 didalam sel eritrosit dapat menyebabkan peningkatan viskositas internal eritrosit yang dapat menurunkan deformabilitas sel darah merah, hal ini dapat menyebabkan deposisi eritrosit vaskular sehingga mengganggu penyaluran oksigen ke dinding sel endotel dan terjadi penurunan perfusi darah sehingga dapat mengganggu aliran darah pada tubuh.⁽²⁸⁾

Hasil penelitian ini tidak selaras dengan penelitian *Ilham dkk* di RS. Yarsi Jakarta yang menjelaskan bahwa pasien terkonfirmasi COVID-19 derajat sedang, berat dan kritis memiliki nilai eritrosit yang normal (p-value = 0,749) yang bermakna bahwa eritrosit tidak memiliki pengaruh terhadap derajat penyakit pasien COVID-19.⁽²⁷⁾

Hubungan leukosit terhadap luaran pasien COVID-19

Leukosit merupakan penanda yang sensitif pada proses inflamasi. Sebagian sel leukosit terbentuk di sumsum tulang dan sebagian kecil berada di jaringan limfatik, kemudian diedarkan ke pembuluh darah. Ketika peradangan terjadi maka leukosit akan tertarik ke jaringan yang dipengaruhi oleh inflamasi kemotaksis sehingga mengakibatkan terjadi peningkatan kadar leukosit dari jumlah normal menjadi tanda infeksi akut.⁽²⁹⁾

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian *Feng Wang dkk* dimana pada pemeriksaan darah rutin pasien COVID-19 nilai leukosit secara signifikan menjadi tinggi sebelum kematian pasien dibanding nilai saat pasien masuk.⁽¹²⁾ Begitu pula dengan penelitian di Mesir yang memaparkan bahwa terjadi peningkatan nilai leukosit pada pasien yang di rawat di ICU (OR = 5,21).⁽²¹⁾

Berbeda halnya dengan penelitian *Ilham dkk* yang menyebutkan semakin tinggi tingkat keparahan penyakit maka semakin rendah nilai leukosit

pasien terkonfirmasi COVID-19.⁽²⁷⁾ Begitu pula pada penelitian *Junli Li dkk* di China yang menjelaskan bahwa tidak terdapat hubungan nilai leukosit dengan luaran pasien terkonfirmasi COVID-19 (p-value=0,815).⁽¹¹⁾

Hubungan limfosit terhadap luaran pasien COVID-19

Limfosit berkorelasi dengan proses pengembangan suatu penyakit. Pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 terjadi penurunan yang sangat signifikan pada jumlah total sel T NK dan CD8+ yang diakibatkan peningkatan ekspresi NKG2A pada pasien COVID-19.⁽³⁰⁾

Penelitian yang dilakukan *Feng Wang dkk* menjelaskan bahwa pada nilai limfosit pasien sebelum meninggal dibawah batas normal.⁽¹²⁾ Begitu pula dengan penelitian *Ilham dkk* menyebutkan bahwa pasien terkonfirmasi COVID-19 memiliki nilai limfosit yang semakin rendah seiring dengan tingkat keparahan penyakit (p-value=0,011).⁽²⁷⁾

Berbeda dengan penelitian *Rami dkk* di Mesir yang menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan jumlah limfosit dengan tingkat keparahan pasien terkonfirmasi COVID-19.⁽²¹⁾ Hal ini didukung oleh penelitian *Juli Li dkk* di China yang menjelaskan bahwa tidak terdapat hubungan antara nilai limfosit dengan luaran pasien terkonfirmasi COVID-19 (p-value=0,320).⁽¹¹⁾

Hubungan monosit terhadap luaran pasien COVID-19

Salah satu penyebab hubungan nilai monosit dengan luaran pasien yaitu karena ACE 2 adalah reseptor yang digunakan COVID-19 untuk masuk ke sel, dan sebagian monosit ada di perifer darah. Hal ini memungkinkan SARS-CoV-2 dapat langsung menginfeksi monosit.⁽³¹⁾

Penelitian ini sejalan dengan penelitian *Dan Zhang dkk* yang menyimpulkan bahwa pasien COVID-19 yang dirawat di ICY memiliki nilai monosit lebih rendah dibanding dengan non ICU.⁽³¹⁾

Berbeda pada penelitian *Ilham dkk* yang menjelaskan terdapat peningkatan nilai monosit pada pasien terkonfirmasi COVID-19 (p-value=0,037).⁽²⁷⁾ Penelitian di China memperlihatkan bahwa tidak ada hubungan nilai monosit dengan luaran COVID-19 (p-value=0,304).⁽¹¹⁾

Hubungan neutrofil terhadap luaran pasien COVID-19

Nilai neutrofil dalam tubuh akan meningkat secara bertahap seiring bertambah parahnya infeksi

COVID-19 pada pasien. Dengan demikian, peningkatan kadar neutrofil berguna untuk memprediksi keparahan penyakit. *Neutrophil extracellular traps* (NETs) yang mana merupakan jaringan selular DNA yang dilepaskan oleh neutrofil untuk mengontrol infeksi juga dapat memperburuk peradangan sehingga dapat memengaruhi terjadinya ARDS, fibrosis kistik dan badai sitokin. Selain dapat berkontribusi terhadap badai sitokin, peningkatan NETs juga berdampak pada timbulnya trombosis vena dan arteri pada pasien COVID-19. Terdapat hipotesis bahwa NETs merupakan mekanisme patologi disregulasi sentral yang mendorong pelepasan sitokin dan kerusakan multi organ yang pada akhirnya menyebabkan gagal napas dan koagulopati.⁽³²⁾

Penelitian ini selaras dengan penelitian yang dilakukan di China menyimpulkan bahwa nilai neutrofil pada pasien COVID-19 sebelum meninggal sangat tinggi dari batas normal.⁽¹²⁾ Penelitian *Ilham dkk* yang menjelaskan bahwa pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dengan derajat berat dan kritis akan mengalami peningkatan nilai neutrofil (p-value=0,009).⁽²⁷⁾ Penelitian dengan meneliti parameter laboratorium dari 16 penelitian di China menjelaskan bahwa pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan derajat penyakit yang lebih parah memiliki nilai neutrofil yang berbeda dibandingkan pasien dengan derajat ringan. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa terdapat hubungan nilai neutrofil terhadap derajat penyakit dengan p-value 0,001.⁽²¹⁾

Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh *Junli Li dkk* yang menjelaskan bahwa tidak ada hubungan antara nilai neutrofil dengan tingkat kesembuhan atau kematian pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dengan p-value 0,508.⁽¹¹⁾

Faktor yang paling memengaruhi luaran pasien COVID-19

Penelitian meta analisis yang melibatkan 1779 pasien menjelaskan bahwa salah satu penyebab tingkat keparahan COVID-19 adalah trombositopenia pada pasien.⁽²³⁾ Trombositopenia terjadi pada 40-50% pasien COVID-19.⁽³³⁾ Hal ini terjadi akibat kerusakan alveolar difus yang disebabkan infeksi SARS-CoV-2 sehingga menghalangi pelepasan trombosit dari megakariosit didalam tubuh.⁽³³⁾ Alasan lain terjadinya trombositopenia ialah akibat SARS-CoV-2 menghambat hematopoiesis di sumsum tulang melalui reseptor tertentu sehingga menyebabkan terjadinya penurunan pembentukan trombosit sehingga terjadinya trombositopenia.⁽³⁴⁾

Trombositopenia pada pasien COVID-19 dikaitkan dengan risiko kematian saat rawat inap sebesar 4,24

kali lipat.⁽³⁵⁾ Sebuah studi menyebutkan bahwa trombositopenia pada pasien COVID-19 dapat terjadi peningkatan keparahan pada pasien sebanyak lebih dari lima kali lipat (OR = 5,13; 95 IK: 1,81-14,58)⁽³⁶⁾. Penelitian ini selaras dengan penelitian *Xiaobo dkk* di China menyebutkan bahwa 72,7% pasien COVID-19 yang meninggal memiliki nilai trombosit rendah (OR = 13,68; 95 IK: 9,89-18,92).⁽³³⁾

Berbeda halnya dengan penelitian di Turki yang menemukan 110 pasien COVID-19 rata-rata memiliki nilai trombosit normal.⁽³⁷⁾ Begitu pula penelitian *Geoffrey D* menyimpulkan rata-rata pasien COVID-19 memiliki nilai trombosit yang normal.⁽³⁸⁾ Hal ini juga sejalan dengan kajian yang dilakukan di Singapura yang menjelaskan bahwa pasien yang dirawat di ICU maupun non-ICU keduanya memiliki nilai trombosit yang normal.⁽³⁹⁾

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Data rekam medik periode Januari-Maret 2021 berdasarkan faktor usia, derajat penyakit, nilai laboratorium pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh .
 - a. Usia >46 tahun merupakan pasien dengan luaran meninggal terbanyak pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yaitu 46-55 tahun sebanyak 2 (13,3%), 56-65 tahun sebanyak 6 (31,3%), >65 tahun sebanyak 6 (42,9%).
 - b. Derajat penyakit kritis merupakan yang terbanyak dengan luaran meninggal yaitu sebanyak 10 pasien (100%).
 - c. Pasien dengan luaran meninggal banyak terjadi pada nilai hemoglobin rendah 12 pasien (31%), trombosit rendah 9 pasien (56,3%), eritrosit rendah 10 pasien (34,5%), leukosit tinggi 10 pasien (40,0%), limfosit rendah 12 pasien (34,3%), beberapa pasien dengan monosit normal memiliki luaran meninggal yaitu sebanyak 11 pasien (21,2%) dan neutrofil tinggi sebanyak 13 pasien (37,1%).
2. Usia memiliki hubungan terhadap luaran pasien COVID-19 dengan p-value 0,040
3. Derajat penyakit memiliki hubungan terhadap luaran pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan p-value 0,000
4. Nilai laboratoris memiliki hubungan terhadap luaran pasien COVID-19 yaitu hemoglobin (p=0,019), trombosit (p=0,000), eritrosit (0,022), leukosit (p=0,004), limfosit (p=0,007), monosit (p=0,000), neutrofil segmen (p=0,001)

Faktor yang paling berpengaruh terhadap luaran pasien COVID-19 adalah nilai trombosit dengan OR = 34,07 (95 IK: 3,25-35,11).

Daftar Pustaka

1. WHO. Coronavirus Disease Ikhtisar kegiatan. 2020;19:1-13.
2. Satgas Penanganan COVID-19. Analisis Data COVID-19 Indonesia Update Per 03 Januari 2021. *Satuan Gugus Tugas Penanganan COVID-19 Indones*. 2020;(January):1-174.
3. Kesehatan K. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus deases (Covid-19). *Kementrian Kesehatan*. 2020;5:178.
4. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-523. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9
5. Hidayani WR. Faktor Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan COVID 19 : Literature Review. *J Untuk Masyarakat Sehat*. 2020;4(2):120-134.
6. Satria RMA, Tutupoho RV, Chalidyanto D. Analisis Faktor Risiko Kematian dengan Penyakit Komorbid Covid-19. *J Keperawatan Silampari*. 2020;4(1):48-55.
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.
8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
9. Liu Y, Mao B, Liang S, et al. Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;318(6).
10. He Z, Zhao C, Dong Q, et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int J Infect Dis*. 2005;9(6):323-330.
11. Li J, Xu G, Yu H, Peng X, Luo Y, Cao C. Clinical Characteristics and Outcomes of 74 Patients With Severe or Critical COVID-19. *Am J Med Sci*. 2020;360(3):229-235.
12. Wang F, Hou H, Wang T, et al. Establishing a model for predicting the outcome of COVID-19 based on combination of laboratory tests. *Travel Med Infect Dis*. 2020;36(June):101782.
13. Usul E, San I, Bekgöz B, Sahin A. Role of hematological parameters in COVID-19 patients in the emergency room. *Biomark Med*. 2020;14(13):1207-1215.

- doi:10.2217/bmm-2020-0317
14. Haq AD, Nugraha AP, Wibisana IKGA, et al. Faktor – Faktor Terkait Tingkat Keparahan Infeksi Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Sebuah Kajian Literatur. *JIMKI J Ilm Mhs Kedokt Indones*. 2021;9(1):48-55.
15. Kuno T, Miyamoto Y, Iwagami M, et al. The association of hemoglobin drop with in-hospital outcomes in COVID-19 patients. *QJM An Int J Med*. 2022;114(11):789-794.
16. Gupta N, Ish P, Kumar R, et al. Evaluation of the clinical profile, laboratory parameters and outcome of two hundred COVID-19 patients from a tertiary centre in India. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(4):675-682.
17. Rigo-Bonnin R, Gumucio-Sanguino VD, Pérez-Fernández XL, et al. Individual outcome prediction models for patients with COVID-19 based on their first day of admission to the intensive care unit. *Clin Biochem*. 2021;(November).
18. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424-432.
19. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-534.
20. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481.
21. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One*. 2020;15(8 August):1-20.
22. Gusti I, Mardewi A, Yustiani NT. Gambaran hasil laboratorium pasien COVID-19 di RSUD Bali Mandara: sebuah studi pendahuluan. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(1):374-378.
23. Fatimah M. gambaran kadar trombosit pada penderita COVID-19. Published online 2021:6.
24. Tandjungbulu YF, Mahlil, Kalma, Hurustiaty, Widarti, Adi N. Tinjauan Pemeriksaan Hitung Jumlah Trombosit, Leukosit, Dan Jenis Leukosit Pada Pasien Terkonfirmasi Coronavirus Disease 2019. *J Media Anal Kesehat*. 2021;12(1):56-65.
25. Sigit Prakoeswa FR. Dasamuka Covid-19. *Medica Hosp J Clin Med*. 2020;7(1A):231-240.
26. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *BMJ*. 2020;368(January):1-7.
27. arief, ilham.sumarny, ros.sumiyati, yati.kusuma I. hubungan karakteristik klinik dan profil pengobatan dengan parameter hematologi dan lama rawat pasien COVID-19 di rumah sakit yarsi jakarta. *Angew Chemie Int Ed* 6(11), 951–952. 2021;6(11):2013-2015.
28. Saldanha C. Erythrocyte a Target for Covid-19 Infected Patients. :11-13.
29. Khairinisa G, Ningrum NR. Gambaran Leukosit, Limfosit & Granulosit Pada Mahasiswa Di Kondisi Pandemi Covid-19. 2020;2(1):99-103.
30. Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533-535.
31. Zhang D, Guo R, Lei L, et al. Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J Leukoc Biol*. 2021;109(1):13-22.
32. 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. *J Leukoc Biol*. 2020;108(1):17-41.
33. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1469-1472.
34. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1205-1208.
35. Maulisa D. hubungan kejadian koagulopati dengan outcome pasien covid-19 terkonfirmasi derajat berat kritis yang dirawat di RSUP H. Adam Malik Medan. Universitas Sumatera Utara. Published online 2021.
36. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506(March):145-148.
37. Seyit M, Avci E, Nar R, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;40:110-114.
38. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2021;88(1):15-27.
39. Fan BE. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection: a reply. *Am J Hematol*. 2020;95(8):E215.