

ANALISIS KORELASI ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT (ALC) DAN NILAI CYCLE THRESHOLD (CT) DARI REVERSE TRANSCRIPTION POLYMERASE CHAIN REACTION (RT-PCR) PASIEN COVID-19 DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PERIODE JULI 2020-JULI 2021

Tisa Angelia^{1*}, Intanri Kurniati², Hendri Busman³, Iswandi darwis⁴

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

*)Email korespondensi: tisaangeliaa@gmail.com

Abstract: Correlation Analysis Between Absolute Lymphocyte Count (ALC) And Cycle Threshold (CT) Value Of Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) In Patients Confirmed COVID-19 In RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Period July 2020-July 2021. COVID-19 is a global pandemic causes increased deaths. The gold standard for diagnosing COVID-19 is RT-PCR. Hematology examination is a screening for COVID-19. The severity of COVID patients is related to decreased CT value and lymphopenia. The research aims to determine correlation between ALC and CT values of COVID-19 patients at Abdul Moeloek Hospital, Bandar Lampung. This research is an analytical research with a cross sectional method that uses secondary data in the form of medical records for the period July 2020-July 2021. Samples were taken using a purposive sampling technique. The primer used is MBioCoV-19 which targets the RdRp and ORF1b genes of the SARS-CoV-2 virus. The CT value is considered positive if <40 . Data were analyzed using the Pearson correlation test. The sample consisted of 40 men (34.8%) and 75 women (65.2%) with an average age of 43.61 years. The distribution of comorbidities was 34 people (29.6%) with diabetes mellitus (13%), hypertension (9.6%) and kidney disease (7%). The average ALC was 1516.4 cells/ μ L. The mean CT values for the ORF1b and RdRp genes were 25.479 and 27.996 respectively. There is a positive correlation between ALC and CT value of the ORF1b gene ($p=0.032$ $r=0.2$). There is a positive correlation between ALC and CT value of the RdRp gene ($p=0.048$ $r=0.185$). There is a significant positive correlation with weak (ORF1b) and very weak (RdRp) correlation strength between ALC and the CT value of the two specific SARS-CoV-2 genes that cause COVID-19.

Keywords: Absolute Lymphocyte Count, COVID-19, Cycle Threshold

Abstrak: Analisis Korelasi Absolute Lymphocyte Count (ALC) Dan Nilai Cycle Threshold (CT) Dari Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) Pasien COVID-19 Di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Periode Juli 2020-Juli 2021. COVID-19 merupakan pandemi global yang menyebabkan banyak kematian. Baku emas diagnosis COVID-19 adalah RT-PCR. Pemeriksaan hematologi merupakan screening untuk COVID-19. Keparahan pasien COVID berhubungan dengan penurunan CT value dan limfopenia. Penelitian bertujuan untuk mengetahui korelasi ALC dan nilai CT pasien COVID-19 di RSUD Abdul Moeloek, Bandar Lampung. Penelitian ini adalah penelitian analitik dengan metode cross sectional yang menggunakan data sekunder berupa rekam medis periode Juli 2020-Juli 2021. Sampel diambil dengan teknik purposive sampling. Primer yang di gunakan yaitu MBioCoV-19 yang menargetkan gen RdRp dan ORF1b dari virus SARS-CoV-2. Nilai CT dinyatakan positif jika <40 . Data di analisis menggunakan uji korelasi pearson. Sampel terdiri dari 40 laki-laki (34,8%) dan 75 perempuan (65,2%) dengan rata rata usia 43,61 tahun. Distribusi penyakit penyerta yaitu 34 orang (29,6%) dengan

diabetes melitus (13%), hipertensi (9,6%) dan penyakit ginjal (7%). Rerata ALC yaitu 1516,4 Sel/ μ L. Rerata CT value untuk gen ORF1b dan RdRp masing-masing yaitu 25,479 dan 27,996. Terdapat korelasi positif antara ALC dan CT value gen ORF1b ($p=0.032$ $r=0.2$). Terdapat korelasi positif antara ALC dan CT value gen RdRp ($p=0.048$ $r=0.185$). Terdapat korelasi positif secara signifikan dengan kekuatan korelasi lemah (ORF1b) dan sangat lemah (RdRp) antara ALC dengan CT value kedua gen spesifik SARS-CoV-2 penyebab COVID-19.

Kata kunci: *Absolute Lymphocyte Count, COVID-19, Cycle Threshold*

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan pandemi global dan menyebabkan banyak kematian. *Coronavirus disease 2019* ditetapkan sebagai suatu kejadian pandemi oleh WHO pada tanggal 12 maret 2020 (WHO, 2020). Pada tanggal 17 September 2021 terdapat 4.185.144 kasus positif dengan 140.138 total kematian di Indonesia (Satgas COVID, 2021). Provinsi Lampung memiliki kasus konfirmasi COVID-19 sebanyak 48.406 kasus dengan total kematian 3.721 kasus pada tanggal 16 september 2021 (Dinkes Lampung, 2021). *Gold standar* diagnosis COVID-19 adalah dengan pemeriksaan *Nucleic Acid Amplification Testing* (NAAT) yang digunakan untuk menemukan sekuens unik RNA virus. *Real-time reverse-transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) merupakan salah satu jenis NAAT yang digunakan oleh WHO dan CDC (Yusra & Pangestu, 2020). Pasien nyatakan positif COVID-19 ketika nilai CT kurang dari 40 (PAMKI, 2020). Nilai CT adalah kebalikan dari *viral load*, setiap 3,3 peningkatan nilai CT mencerminkan penurunan 10 kali lipat (Tom & Mina, 2020).

Keparahan pada pasien COVID-19 berhubungan dengan peningkatan *viral load*. Beberapa penelitian menggunakan nilai CT untuk mengukur *viral load*. Pada penelitian Singanayagam *et al* (2020) di sebutkan bahwa nilai CT berkorelasi kuat dengan kultur virus (Singanayagam *et al.*, 2020). Pada penelitian Choudhuri *et al* (2020), di temukan bahwa pasien dengan nilai CT <22,9 mengalami kematian tertinggi yaitu sebanyak 41,4 dan kematian terendah terjadi pada pasien dengan nilai CT >32,9 yaitu sebanyak 13,2% (Choudhuri *et al.*, 2020). Pada penelitian Salvatore *et al* (2020) rata-rata nilai CT

lebih tinggi di antara peserta yang melaporkan tidak ada gejala pada saat pengumpulan (CT 33,3) dibandingkan pasien yang melaporkan gejala (CT 29,3) (Salvarote *et al.*, 2021).

Salah satu pemeriksaan penunjang dalam *screening* pada pasien COVID-19 adalah pemeriksaan hematologi (Mus *et al.*, 2020). Sebagian besar kelainan hematologi pada pasien COVID-19 adalah limfopenia. Berdasarkan penelitian Huang *et al* (2020), sebanyak 63% pasien rawat inap COVID-19 mengalami limfopenia. Ini sejalan dengan penelitian Guan *et al* (2020), di mana pasien dengan gejala COVID-19 saat masuk rumah sakit mengalami limfopenia sebesar 83,2%, trombositopenia sebesar 36,2%, dan leukopenia sebesar 33,7%. Limfopenia terutama di dapatkan pada pasien COVID-19 yang parah. Berdasarkan penelitian yang di lakukan oleh Zhao (2020), didapatkan jumlah limfosit secara signifikan lebih rendah pada pasien COVID-19 yang parah. Kehadiran limfopenia dikaitkan dengan hampir tiga kali lipat peningkatan risiko COVID-19 yang parah (OR=2,99).

Limfopenia pada kasus berat dikaitkan dengan peningkatan *viral load* sehingga terjadi penurunan jumlah Sel T CD8+ secara signifikan yang akan menyebabkan hiperfungsi sel T CD4+ sehingga terjadi badai sitokin (Liu *et al.*, 2015).²⁵ Tingkat serum sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- α dan IL-6 berkorelasi dengan limfopenia. Pasien yang mulai pulih menunjukkan tingkat sitokin tersebut mendekati normal (Tavakolpour *et al.*, 2020).

Penelitian ini masih sangat jarang dilakukan di Indonesia. Penelitian ini akan membantu tenaga medis dalam menggunakan ALC sebagai nilai prediktif terhadap CT value RT-PCR pasien

COVID-19. Oleh karena masih sedikitnya penelitian mengenai CT value dan ALC, oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai analisis korelasi ALC dan nilai CT di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian analisis korelatif dengan pendekatan *cross-sectional*. Dalam penelitian ini, sampel berjumlah 115 sampel dari populasi pasien COVID-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada bulan Juli 2020-Juli 2021. Penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh melalui rekam medis. Sampel penelitian diambil menggunakan *probability sampling* dengan cara *purposive sampling*. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu rekam medis pasien yang terdiagnosis COVID-19 rentang periode Juli 2020-Juli 2021 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek, berkas rekam medis tidak rusak, berkas rekam medis memenuhi syarat yaitu terdapat nilai ALC dan CT. Kriteria eksklusi yaitu pasien dengan

HASIL

Penelitian yang dilakukan pada bulan Desember 2021 hingga Januari 2022, menunjukkan hasil kasus COVID-19 sebanyak 75 orang (65,2%) adalah wanita dan 40 orang (34,8%) adalah pria. Sebanyak 34 orang (29,6%) memiliki penyakit penyerta dan 81 orang

kelainan pada tempat pengambilan swab nasofaring atau orofaring (keganasan, infeksi), pasien dengan hyposalivasi (mendapat terapi radiasi pada bagian kepala dan leher). Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan data sekunde berupa rekam medis pasien yang terkonfirmasi COVID-19 di RSUD Abdul Moeloek pada periode Juli 2020-Juli 2021.

Program komputer SPSS versi 26 akan digunakan untuk melakukan analisis statistika dan mengolah data yang dikumpulkan. Hasil penelitian akan dianalisis distribusinya dengan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* karena jumlah sampel ≥ 50 . Selanjutnya dilakukan pengecekan linearitas dengan membuat grafik scatter. Jika hubungan bersifat linier maka dapat dilakukan uji korelasi *pearson*. Hipotesis dianggap bermakna apabila $p < 0,05$. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan Nomor 420/5007A/VII.01/XII/2021.

(70,4%) tidak memiliki penyakit penyerta. Diabetes melitus adalah penyakit penyerta terbanyak sebanyak 15 orang (13%), diikuti oleh hipertensi sebanyak 11 orang (9,6%) dan penyakit ginjal sebanyak 8 orang (7%). Pada penelitian ini, sebanyak 12 orang (10,4%) pada sampel penelitian dalam kondisi hamil (Tabel 1).

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Pasien COVID-19 Berdasarkan Jenis Kelamin, Adanya Penyakit Penyerta, Jenis Penyakit dan Penyerta, Kondisi Kehamilan

Variabel	N	%
Jenis Kelamin		
Laki Laki	40	34,8
Perempuan	75	65,2
Total	115	100
Penyakit Penyerta		
Ya	34	29,6
Tidak	81	70,4
Total	115	100
Jenis Penyakit Penyerta		
Diabetes Melitus	15	13
Hipertensi	11	9,6
Penyakit Ginjal	8	7
Total	34	29,6
Hamil		

Ya	12	10,4
Tidak	103	89,6
Total	115	100

Berdasarkan tabel 2, telah didapatkan rerata usia pasien COVID-19 sebesar 43,61 (SD±16,1). Rerata CT value gen ORF1b adalah sebesar 25,479 (SD±7,398). Rerata CT value gen RdRp adalah sebesar 27,996 (SD±6,527). Rerata ALC adalah sebesar 1516,4 (SD±887,824).

Tabel 2. Rerata usia, CT value, dan ALC pasien COVID-19

	Max	Min	Mean	Standar Deviasi
Usia	0	89	43,61	16,1
CT gen ORF1b	39,79	12,27	25,479	7,398
CT gen RdRp	39,9	15,95	27,996	6,527
ALC	7904	318	1516,4	887,8247

Berdasarkan tabel 3, terdapat dua gen yang di analisis yaitu gen ORF1b dan RdRp. Hasil analisis korelasi ALC dan nilai CT gen ORF1b didapatkan $p = 0,032$ sehingga nilai $p < \alpha$ ($\alpha = 0,05$) yang menunjukkan bahwa korelasi antara ALC dan gen ORF1b bermakna secara statistik. Nilai korelasi *pearson* (r)=0.2 menunjukkan terdapat korelasi ke arah positif antara ALC dan CT Value gen

ORF1b dengan kekuatan korelasi lemah. Hasil analisis korelasi ALC dan nilai CT gen RdRp didapatkan $p = 0,048$ sehingga nilai $p < \alpha$ ($\alpha = 0,05$) yang menunjukkan bahwa korelasi antara ALC dan gen RdRp bermakna secara statistik. Nilai $r = 0,185$ menunjukkan terdapat korelasi ke arah positif antara ALC dan CT Value gen RdRp dengan kekuatan korelasi sangat lemah.

Tabel 3. Analisis korelasi ALC dan nilai CT

	Nilai ALC	
Nilai CT Gen ORF1b	R	= 0.2
	Nilai p	= 0.032
	N	= 115
Nilai CT Gen RdRp	R	= 0.185
	Nilai p	= 0.048
	N	= 115

PEMBAHASAN

Distribusi karakteristik jenis kelamin sampel terdiri dari 40 orang laki-laki (34,8%) dan 75 orang perempuan (65,2%). Data pada penelitian ini sejalan dengan data sebaran COVID-19 berdasarkan jenis kelamin di Indonesia, pada tanggal 6 Januari 2022 di dapatkan perempuan (51,3%) memiliki angka positif lebih tinggi di bandingkan dengan laki-laki (48,7%).²⁸ Berdasarkan data yang di peroleh pada tahun 2020, proporsi kasus dalam perawatan COVID-19 di Indonesia lebih banyak pada perempuan (50,8%) di bandingkan dengan laki-laki (48,2%).³² Namun,

beberapa penelitian menyebutkan bahwa laki laki lebih rentan terpapar COVID-19. Penelitian Abate *et al* (2021), menyebutkan bahwa prevalensi laki laki yang memiliki gejala COVID-19 lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan. Tingginya prevalensi merokok dan konsumsi alkohol berkontribusi pada tingginya prevalensi COVID-19 pada laki-laki. Perempuan memiliki imunitas yang lebih baik terhadap infeksi COVID-19 di karenakan adanya dua kromosom X pada perempuan. Gen pengatur imunitas yang dikodekan oleh kromosom X pada jenis kelamin perempuan menyebabkan tingkat viral load yang

lebih rendah, dan inflamasi yang lebih sedikit daripada pada laki-laki (Conti & Younes, 2020). Gen ACE2 terletak pada kromosom X. Beberapa *Toll-like receptors* (TLRs) dikodekan pada kromosom X dapat mendeteksi asam nukleat SARS-CoV-2, yang menyebabkan respon imun lebih kuat pada Perempuan (Li *et al.*, 2020). Perempuan memiliki sel T CD4+ lebih tinggi dengan respon imun yang lebih baik (Conti & Younes, 2020). Andreu-Ballester *et al* (2020), menyebutkan bahwa jumlah limfosit T CD3+ total, sel T sitotoksik CD8+ dan sel T helper CD4+ lebih tinggi pada wanita dibandingkan dengan pria. Hal ini sejalan dengan penelitian Lohr *et al* (2020), pada pria ditemukan jumlah limfosit CD3+ dan CD4+ yang lebih rendah. Selain itu, perempuan umumnya menghasilkan tingkat antibodi yang lebih tinggi yang bertahan dalam sirkulasi lebih lama. Pada perempuan produksi IL-6 pasca infeksi virus lebih rendah dibandingkan laki-laki (Conti & Yohanes, 2020).

Rata rata usia sample adalah 43,61 tahun. Data pada penelitian ini sesuai penelitian Guan *et al* (2020), yang menyebutkan bahwa rata raata usia pasien COVID-19 dari 1590 pasien adalah 48,9 tahun. Berdasarkan data yang di peroleh pada tahun 2020, di Indonesia proporsi kasus dalam perawatan COVID-19 terbanyak pada usia 31-45 yaitu laki laki sebanyak 8307 dan perempuan sebanyak 7987 pasien (Pusdatin, 2020). Penelitian oleh Hikmawati dan Setiyabudi (2021), menyebutkan bahwa prevalensi kejadian COVID-19 di indoensia paling banyak pada usia 31-59 tahun (29,9%). Pasien usia produktif (18-59 tahun) mendominasi kejadian COVID-19 di Indonesia. Orang dewasa di Indonesia aktif bekerja dan terlibat dalam banyak kegiatan sehari-hari (Karyono & Wicaksana, 2020).

Distribusi frekuensi sampel pada penelitian ini terdiri dari 34 orang (29,6%) memiliki penyakit penyerta yang terdiri dari 15 orang (13%) memiliki diabetes melitus, 11 orang (9,6%) hipertensi dan 8 orang (7%) memiliki penyakit ginjal. Data pada

penelitian ini sejalan dengan data penyakit penyerta di Indonesia dimana hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung, hamil, ppok, dan penyakit ginjal merupakan 6 penyakit penyerta terbanyak yang di temukan pada kasus positif COVID-19 di Indonesia (Singanayagam *et al.*, 2020).

Pada penelitian ini penyakit penyerta terbanyak yang di temukan pada pasien COVID-19 adalah diabetes melitus. Hal ini sesuai dengan penelitian Zhu *et al* (2020), terhadap 7337 pasien dengan COVID-19 yang memiliki dan tidak memiliki penyakit penyerta diabetes tipe 2. Pasien dengan diabetes tipe 2 memerlukan waktu rawat yang lebih lama untuk tinggal di rumah sakit dibandingkan dengan individu yang tidak menderita diabetes. Selain itu, pasien dengan komorbid diabetes tipe 2 mengalami tingkat keparahan COVID-19 yang lebih tinggi dibandingkan dengan individu yang tidak menderita diabetes. Pada penelitian yang di lakukan oleh Roca *et al* (2017), ditemukan bahwa tikus diabetes memiliki peningkatan ekspresi ACE-2 dimana ACE2 merupakan reseptor virus SARS-CoV-2, hal ini menyebabkan peningkatan ikatan virus dengan sel target. Madaloni *et al* (2020), menyatakan Interleukin-6 (IL-6) lebih tinggi pada kasus COVID-19 dengan diabetes dibandingkan tanpa diabetes. Mazzoni *et al* (2020), menyatakan terdapat hubungan antara kadar serum IL-6 pada pasien COVID-19 dan penurunan aktivitas sitotoksik pada sel NK dan sel T. Sejalan dengan penelitian Zhang *et al* (2020), pasien yang mendapat terapi Tolizumab (*antibody monoklonal* terhadap IL-6) mengalami peningkatan limfosit pada darah. Hiperglikemia kronis dan inflamasi menyebabkan penurunan aktivitas dari aktivitas fagosit, kemotaksis, penurunan sekresi sitokin, leukosit polimorfonuklear, dan inhibisi aktivitas TNF- α pada sel sehingga dikenal sebagai penyebab respon imun yang abnormal dan tidak efektif akibat, hal tersebut memudahkan terjadinya replikasi virus SARS-CoV-2 pada tubuh pasien dengan diabetes melitus (Rahayu *et al.*, 2021). Pada penelitian ini hipertensi merupakan

penyakit penyerta kedua terbanyak. Pasien dengan hipertensi yang menderita COVID-19 menunjukkan ekspresi ACE-2 yang lebih tinggi, yang meningkatkan kerentanan mereka terhadap infeksi SARS-CoV-2. Ini terutama berlaku untuk pasien yang menerima pengobatan dengan inhibitor ARB dan ACEI (Rahayu et al., 2021). Pasien yang menderita hipertensi mengalami peningkatan produksi ACE2, yang dapat ditemukan pada arteri, jantung, paru-paru, dan organ lainnya. Reseptor SARS-CoV-2 adalah ACE2, yang membuat virus lebih mudah masuk ke sel inang dan berkembang biak (Schiffrin et al., 2020). Penderita gagal ginjal kronis mengalami penurunan imunitas dan peradangan sistemik. Disfungsi fagositik sel limfosit B dan T serta peningkatan sitokin pro-inflamasi menunjukkan penurunan kekebalan tubuh. Pada pasien dengan gagal ginjal kronis (GGK), apoptosis sel limfosit B lebih cepat dan apoptosis sel limfosit T yang diaktifkan lebih cepat, yang menyebabkan imunodefisiensi progresif, limfositopenia, dan peningkatan risiko infeksi (D'Marco et al., 2020). Penurunan kekebalan tubuh menyebabkan pasien GGK lebih rentan terhadap infeksi COVID-19 (Cohen & Hörl, 2012).

Sebanyak 12 orang (10,4%) pada sampel penelitian dalam kondisi hamil. Data pada penelitian ini sejalan data sebaran COVID-19 pada ibu hamil di Indonesia pada tanggal 12 Januari 2022, terdapat 10,2% ibu hamil yang terkonfirmasi positif COVID-19 di Indonesia (Satgas COVID, 2021). Berdasarkan Allotey et al (2020), 10% dari ibu hamil yang menjalani perawatan di rumah sakit karena alasan apa pun didiagnosis sebagai tersangka atau dikonfirmasi COVID-19.

Primer yang di gunakan yaitu MBioCoV-19 yang menargetkan gen RdRp dan ORF1b dari virus SARS-CoV-2. Amplikasi di nyatakan positif apabila nilai CT dibawah 40 (<40). Berdasarkan data pada table 2, didapatkan bahwa masing masing gen memiliki nilai tertinggi yaitu 39,79 (ORF1b) dan 39,9 (RdRp). Nilai terendah yaitu 12,27 (ORF1b) dan 15,95 (RdRp). Nilai rata-rata yaitu 25,479

(ORF1b) dan 27,996 (RdRp). Data tersebut menunjukkan bahwa masing masing nilai (tertinggi, terendah dan rata-rata) pada gen RdRp lebih tinggi di bandingkan dengan gen ORF1b. Data ini sejalan dengan Alagarasu et al (2020), didapatkan rerata nilai CT gen ORF-1b-nsp14 adalah 28,8 dan nilai CT gen RdRp adalah 32,6. Nilai rata-rata CT secara signifikan lebih rendah pada gen ORF-1b ($P < 0,001$). Sensitivitas uji berbasis ORF-1b untuk mendeteksi SARS-CoV-2 adalah 97,4% (95,0-98,7) dan sensitivitas dengan uji berbasis RdRp untuk mendeteksi SARS-CoV-2 adalah 81,8% (77,1-85,7).

Berdasarkan data pada table 2, didapatkan nilai tertinggi dari ALC yaitu 7904, nilai terendah yaitu 318, rata rata nilai yaitu 1516,4, dan standar deviasi 887,8247. Berdasarkan data tersebut, di dapatkan bahwa nilai rata-rata ALC pada sampel penelitian ini adalah normal. Data dari penelitian ini tidak sejalan dengan data dari beberapa studi sebelumnya. Penelitian Ilg et al (2021), menemukan bahwa rerata ALC yaitu 0,99 K/uL (SD = 0,67). Meta-analisis yang di lakukan oleh Huang dan Pranata (2020), menunjukkan bahwa pasien dengan *outcome* buruk memiliki jumlah sel limfosit yang lebih rendah. Hasil normal pada penelitian ini dapat di kaitakan dengan distribusi karakteristik sampel dimana 70,4% sampel tidak memiliki penyakit penyerta (Huang & Pranata, 2020). Penelitian Zhang et al (2021) menyebutkan bahwa limfosit lebih tinggi dan berada dalam kisaran normal pada pasien berat/kritis tanpa penyakit penyerta dibandingkan pasien dengan penyakit penyerta ($p = 0,001$). Berdasarkan data pada table 3, didapatkan hasil analisis korelasi ALC dan nilai CT gen ORF1b didapatkan $p=0,032$ sehingga nilai $p < \alpha$ ($\alpha=0.05$) yang menunjukkan bahwa korelasi antara ALC dan gen ORF1b bermakna secara statistik. Nilai $r=0.2$ menunjukkan terdapat korelasi ke arah positif antara ALC dan *CT Value* gen ORF1b dengan kekuatan korelasi lemah. Hasil analisis korelasi ALC dan nilai CT gen RdRp didapatkan $p=0,048$ sehingga nilai $p < \alpha$ ($\alpha=0.05$) yang menunjukkan

bahwa korelasi antara ALC dan gen RdRp bermakna secara statistik. Nilai $r=0.185$ menunjukkan terdapat korelasi ke arah positif antara ALC dan *CT Value* gen RdRp dengan kekuatan korelasi sangat lemah. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Chen *et al* (2021) yang menunjukkan bahwa *CT value* gen N berkorelasi positif dengan *limfosit count* ($p = 0.0445$, $r = 0.1203$) yang menunjukkan bahwa pasien dengan *viral load* yang lebih tinggi cenderung memiliki jumlah limfosit yang lebih rendah. Liu *et al* (2021) melaporkan nilai *CT SARS-CoV-2* dari swab nasofaring pasien COVID-19 berkorelasi positif dengan jumlah limfosit, limfosit CD4+, dan limfosit CD8+ ($r=0.548$, 0.478 , dan 0.525 , masing-masing; dan $p<0,001$).

Berdasarkan penelitian Huang *et al* (2020), sebanyak 63% pasien rawat inap COVID-19 mengalami limfopenia. Selaras dengan penelitian Guan *et al* (2020), pasien dengan gejala COVID-19 pada saat masuk rumah sakit mengalami limfopenia sebesar 83,2%. Limfopenia terutama di dapatkan pada pasien COVID-19 yang parah. Berdasarkan penelitian yang di lakukan oleh Zhao *et al* (2020), didapatkan jumlah limfosit lebih rendah pada pasien COVID-19 yang parah. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa keparahan pada pasien COVID-19 berhubungan dengan peningkatan *viral load*. Terdapat beberapa penelitian menggunakan nilai *CT* untuk mengukur *viral load*. Pada penelitian Salvatore *et al* (2020), rata-rata nilai *CT* lebih tinggi di antara peserta yang melaporkan tidak ada gejala pada saat pengumpulan (*CT* 33,3) dibandingkan pasien yang melaporkan gejala (*CT* 29,3). Penelitian Choudhuri *et al* (2020), di temukan bahwa pasien yang memiliki nilai *CT* $<22,9$ mengalami kematian tertinggi yaitu sebanyak 41,4 dan kematian terendah terjadi pada pasien dengan nilai *CT* $>32,9$ yaitu sebanyak 13,2%. Sehingga pada pasien yang parah cenderung memiliki nilai *CT* yang lebih rendah dan mengalami limfopenia. Penurunan jumlah limfosit pada pasien dengan nilai *CT* yang lebih rendah dapat di akibatkan karena sebagian kecil

limfosit ($<5,0\%$) yang berasal dari mukosa mulut dapat mengekspresikan ACE2 sebagai reseptor SARS-CoV-2 sehingga limfosit dapat terinfeksi oleh virus SARS-CoV-2. Pada pasien COVID-19 terdapat peningkatan ekspresi p53 yang memicu apoptosis dari sel yang terinfeksi virus SARS-Cov-2 (Xu *et al.*, 2020). Pada pasien COVID-19 yang parah terdapat peningkatan ekspresi CXCL10 (IP-10), CCL2 (MCP-1), dan IL-6. Peningkatan ekspresi CXCL10 (IP-10) dan CCL2 (MCP-1) dapat menekan perkembangan sel prekursor hematopoietic (Zafar *et al.*, 2021). Peningkatan IL-6 menyebabkan penurunan aktivitas sitotoksik pada sel T dan sel NK (Mazzoni *et al.*, 2020).

Penelitian ini menemukan bahwa nilai r gen ORF1b lebih tinggi di bandingkan dengan gen RdRp. Hal ini dapat terjadi karena adanya perbedaan sensitivitas pada kedua gen. Penelitian Alagarasu *et al* (2020), menyebutkan sensitivitas uji berbasis ORF-1b untuk mendeteksi SARS-CoV-2 adalah 97,4% (95,0-98,7) dan sensitivitas dengan uji berbasis RdRp untuk mendeteksi SARS-CoV-2 adalah 81,8% (77,1-85,7).² Hal ini dapat di sebabkan karena gen ORF1b merupakan gen ORF besar yang terletak pada ujung 5' yang mencakup lebih dari dua pertiga genom.

Nilai korelasi *pearson* antara ALC dengan gen ORF1b dan RdRp ($r=0.2$ dan $r=0.185$) yang berarti korelasi lemah dan sangat lemah dapat di kaitkan dengan distribusi karakteristik sampel pada penelitian ini dimana 29,6% sampel memiliki penyakit penyerta yang dapat mempengaruhi nilai ALC selain virus SARS-CoV-2. Penyakit penyerta yang paling banyak di temukan pada sampel penelitian ini adalah diabetes melitus (13%), hipertensi (9,6%) dan penyakit ginjal (7%). Selain itu, terdapat 10,4 % sampel pada penelitian ini dalam kondisi hamil. Berdasarkan penelitian Chandra *et al* (2012), jumlah limfosit menurun selama kehamilan trimester pertama dan kedua dan meningkat selama trimester ketiga. Penelitian Zhang *et al* (2016), menyebutkan bahwa Jumlah total WBC, jumlah neutrofil, dan jumlah limfosit meningkat secara signifikan pada subjek

yang baru didiagnosis dengan diabetes mellitus dibandingkan dengan subjek non-DM pada awal terdagnosis ($p < 0,001$). Pada penelitian Sefil *et al* (2014), terjadi penurunan jumlah limfosit dan peningkatan neutrophil jumlah (peningkatan NLR) pada pasien dengan diabetes yang tidak terkontrol. Penelitian yang dilakukan oleh George *et al* (2018), menyebutkan bahwa nilai limfosit lebih tinggi pada pasien CKD (*Chronic Kidney Disease*) dibandingkan dengan pasien yang tidak CKD. Penelitian Liu *et al* (2015), menunjukkan bahwa NLR (*Neutrophil-Lymphocyte Ratio*) yang meningkat secara signifikan berkorelasi dengan peningkatan risiko terkena hipertensi.

Penelitian Zafar *et al* (2021), menyebutkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara peningkatan jumlah penyakit penyerta dan penurunan jumlah limfosit pada pasien COVID-19. Hal ini sejalan dengan penelitian Zhang *et al* (2021), jumlah limfosit secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan penyakit penyerta. Pada penelitian tersebut di sebutkan limfosit (% dan per μ l), leukosit (% dan per μ l), sel T CD3+, sel T CD4+ , sel T CD8+, dan rasio sel T CD4+/CD8+ lebih tinggi dan berada dalam kisaran normal pada pasien berat/kritis tanpa penyakit penyerta dibandingkan pasien dengan penyakit penyerta ($p = 0,001$). Berdasarkan hasil penelitian Shang *et al* (2021), pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes memiliki tingkat limfosit yang lebih rendah ($P = 0,032$). Pasien COVID-19 yang kritis dengan komorbid DM mengalami penurunan paling rendah dalam satu minggu dan paling lambat kenaikannya pada dua minggu setelah onset, sedangkan pasien COVID-19 yang tidak kritis dengan DM mengalami peningkatan paling cepat pada dua minggu setelah onset (Liu *et al.*, 2020).

Terdapat beberapa hal yang dapat mempengaruhi CT value seperti waktu pengambilan sampel dan kompetensi pemeriksa yang tidak diseragamkan pada penelitian ini. Nilai CT dapat berubah berdasarkan stadium infeksi, karena jumlah virus yang ada

pada seseorang dapat bervariasi selama perjalanan penyakitnya. Spesimen mungkin memiliki nilai CT yang lebih tinggi jika pasien berada di awal infeksi atau pada masa penyembuhan ketika viral load menurun (Tennessee Department of Health, 2020). Hasil penelitian Singanayagam *et al* (2020), menyebutkan bahwa pada minggu 1 nilai CT lebih rendah dibandingkan minggu 2. Nilai CT juga ditentukan oleh kompetensi teknis orang yang melakukan pengumpulan sampel, pengujian, kalibrasi peralatan dan pipet, serta kemampuan analisis. Hasil positif palsu dapat di sebabkan kesalahan manusia seperti kontaminasi swab dari laboratorium atau dari mesin PCR yang terkontaminasi dengan sampel positif sebelumnya (Malibari *et al.*, 2020). Sampel yang dikumpulkan dengan buruk mungkin mencerminkan nilai CT yang tidak sesuai (Wolfel *et al.*, 2020).

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik yang menggunakan pendekatan *cross sectional*. Penelitian menggunakan data sekunder yang didapat melalui rekam medis sehingga peneliti tidak dapat menyeragamkan hal yang mempengaruhi CT value seperti waktu pengambilan sampel spesimen dan SDM yang melakukan pemeriksaan. Selain itu, pada penelitian ini tidak menyeragamkan sampel penelitian berdasarkan komorbid dan kondisi lainnya yang akan mempengaruhi nilai ALC pasien selain infeksi SARS-CoV-2.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian serta pembahasan mengenai analisis korelasi ALC dan nilai CT dari RT-PCR pasien COVID-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Bandar Lampung dapat di ambil kesimpulan bahwa terdapat korelasi positif dengan kekuatan korelasi lemah (ORF1b) dan sangat lemah (RdRp) antara ALC dengan CT value kedua gen spesifik SARS-CoV-2 penyebab COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

Abate, B. B., Kassie, A. M., Kassaw, M. W., Aragie, T. G., & Masresha, S. A.

- (2020). Sex difference in coronavirus disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 10(10), 40129.
- Alagarasu, K., Choudhary, M. L., Lole, K. S., Abraham, P., & Potdar, V. (2020). Evaluation of RdRp & ORF-1b-nsp14-based real-time RT-PCR assays for confirmation of SARS-CoV-2 infection: An observational study. *The Indian journal of medical research*, 151(5), 483–485.
- Allotey, J., Stallings, E., Bonet, M., Yap, M., Chatterjee, S., Kew, T., et al. (2020). Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 370, m3320. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
- Andreu-Ballester, J. C., Garcia-Ballesteros, C., Benet-Campos, C., Amigo, V., Almela-Quili, S. A., Mayans, J., et al. (2012). Values for alphabeta and gammadelta T-lymphocytes and CD4+, CD8+, and CD56+ subsets in healthy adult subjects: assessment by age and gender. *Cytometry B Clin Cytom*, 82, 238–44.
- Chandra, S., Tripathi, A. K., Mishra, S., Amzarul, M., & Vaish, A. K. (2012). Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Indian journal of hematology & blood transfusion: an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, 28(3), 144–146.
- Chen, W., Xiao, Q., Fang, Z., Lv, X., Yao, M., & Deng, M. (2021). Correlation Analysis between the Viral Load and the Progression of COVID-19. *Computational and mathematical methods in medicine*.
- Choudhuri, J., Carter, J., Nelson, R., Skalina, K., Osterbur-Badhey, M., et al. (2020). SARS-CoV-2 PCR cycle threshold at hospital admission associated with patient mortality. *PLOS ONE* 15(12), e0244777. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244777>
- Cohen, G., & Hörl, W. H. (2012). Immune Dysfunction in Uremia-An Update. *Toxins*, 4(11), 962–990. doi: 10.3390/toxins4110962.
- Conti, P., & Younes, A. (2020). Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 34(2), 339–343. <https://doi.org/10.23812/Editorial-Conti-3>
- D'Marco, L. et al. (2020). Coronavirus Disease 2019 in Chronic Kidney Disease. *Clinical Kidney Journal*, 13(3), 297–306. doi: 10.1093/ckj/sfaa104
- Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. (2021). Data COVID-19 di Provinsi Lampung. [(accessed 18 september 2021)]; Available online: <https://COVID19.lampungprov.go.id/>
- George, C., Matsha, T. E., Erasmus, R. T., Kengne, A. P., (2018). Haematological profile of chronic kidney disease in a mixed-ancestry South African population: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 8(11), e025694. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025694. PMID: 30391922; PMCID: PMC6231601
- Guan, W. J., Liang, W. H., Zhao, Y., Liang, H. R., Chen, Z. S., Li, Y. M., Liu, X. Q., et al. (2020). Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *The European respiratory journal*, 55(5), 2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Hikmawati, I., Setiyabudi, R. (2021). Epidemiology of COVID-19 in Indonesia: common source and propagated source as a cause for outbreaks. *J Infect Dev ctries*, 15(5), 646-652. doi: 10.3855/jidc.14240.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G.,

- Xu, J., *et al.* (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. doi: 10.1016/S01406736(20)301835
- Huang, I., & Pranata, R. (2020). Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*, 8 (36). <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00453-4>
- Illg, Z., Muller, G., Mueller, M., Nippert, J., Allen, B. (2021). Analysis of absolute lymphocyte count in patients with COVID-19. *The American journal of emergency medicine*, 46, 16–19. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.02.054>
- Jafarzadeh, A., Jafarzadeh, S., Nozari, P., Mokhtari, P., Nemati, M. (2021). Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with COVID-19: Possible mechanisms. *Scandinavian journal of immunology*, 93(2), e12967. <https://doi.org/10.1111/sji.12967>
- Jungreis, I., Sealfon, R. & Kellis, M. (2021). SARS-CoV-2 gene content and COVID-19 mutation impact by comparing 44 Sarbecovirus genomes. *Nat Commun*, 12, 2642. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22905-7>
- Karyono, D. R., & Wicaksana, A. L. (2020). Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia. *Journal of Community Empowerment for Health*. 3(2), 77–84.
- Li, Y., Jerkic, M., Slutsky, A. S., Zhang, H. (2020). Molecular mechanisms of sex bias differences in COVID-19 mortality. *Critical care*, 24(1), 405. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03118-8>
- Liu, D., Lan, L., Luo, D., Zhao, B., Wei, G., He, Y., Zhang, R., Liu, Y. (2020). Lymphocyte subsets with the lowest decline at baseline and the slow lowest rise during recovery in COVID-19 critical illness patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 167,108341. doi:10.1016/j.diabres.2020.108341.
- Liu, Y., Liao, W., Wan, L., Xiang, T., Zhang, W. (2021). Correlation Between Relative Nasopharyngeal Virus RNA Load and Lymphocyte Count Disease Severity in Patients with COVID-19. *Viral Immunol*, 34(5), 330-335. Doi:10.1089/vim.2020.0062.
- Liu, X., Zhang, Q., Wu, H., Du, H., Liu, L., Shi, H., Wang, C., Xia, Y., *et al.* (2015). Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Hypertension. *American journal of hypertension*, 28(11), 1339–1346. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv034>
- Löhr, P., Schiele, S., Arndt, T. T., Grützner, S., Claus, R., Römmele, C., Müller, G., Schmid, C., Dennehy, K. M., Rank, A. (2021). Impact of age and gender on lymphocyte subset counts in patients with COVID-19. *Cytometry. Part A: the journal of the International Society for Analytical Cytology*, 10.1002/cyto.a.24470.
- Maddaloni, E., & Buzzetti, R. (2020). Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 33213321. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3321>
- Malibari, A. A., Al-Husayni, F., Jabri, A., Al-Amri, A., & Alharbi, M. (2020). A Patient With Dengue Fever and COVID-19: Coinfection or Not?. *Cureus*, 12(12), e11955. <https://doi.org/10.7759/cureus.11955>
- Mazzoni, A., Salvati, L., Maggi, L., Capone, M., Vanni, A., Spinicci, M., Mencarini, J., *et al.* (2020). Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *J. Clin. Invest*, 130(9), 4694-4703.
- Mus, R., Abbas, M., Thaslifia., Sunaidi, Y. (2020). *Studi Literatur: Tinjauan*

- Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID19. *Jurnal Kesehatan Vokasional*, 5(4), 242-252.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia. (2020). Apakah Hasil Klinis Cycle Treshold (CT) pada pemeriksaan real time RT-PCR. PAMKI Pusdatin. (2020). Situasi COVID-19 di Indonesia. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI
- Rahayu, L. A. D., Admiyanti, J. C., Khalda, Y. I., Ahda, F. R., Agistany, N. F. F., Setiawati, S., Warnaini, C. (2021). Hipertensi, diabetes mellitus, dan obesitas sebagai faktor komorbiditas utama terhadap mortalitas pasien covid-19: sebuah studi literatur. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(1), 90-97.
<https://doi.org/10.53366/jimki.v9i1.342>
- Roca-Ho, H., Riera, M., Palau, V., Pascual, J., & Soler, M. J. (2017). Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *International journal of molecular sciences*, 18(3), 563.
<https://doi.org/10.3390/ijms18030563>
- Rosyanti, L., & Hadi, I. (2020). Respon Imunitas Dan Badai Sitokin Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 Literatur Review. *Jurnal Kesehatan Madani Medika*, 11(2), 176-201.
- Salvatore, P. P., Dawson, P., Wadhwa, A., Rabold, E. M., Buono, S., Dietrich, E. A., *et al.* (2021). Epidemiological Correlates of Polymerase Chain Reaction Cycle Threshold Values in the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(11), e761-e767.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1469>
- Satuan Gugus Tugas COVID-19. (2021). Data Sebaran. . [(accessed 12 januari 2022)]; Available online: <https://COVID19.go.id/>
- Schiffirin, E. L., Flack, J. M., Ito, S., Muntner, P., Webb, R. C., Montgolfier, O. De, Thorintrescases, N., *et al.* (2020). Hypertension and COVID-19. *American Journal of Hypertension*, 33(5), 2020.
- Sefil, F., Ulutas, K. T., Dokuyucu, R., Sumbul, A. T., Yengil, E., Yagiz, A. E., Gokce, C. (2014). Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *The Journal of International Medical Research*, 42, 581-588.
- Shang, J., Wang, Q., Zhang, H., Wang, X., Wan, J., Yan, Y., Gao, Y., Cheng, J., Li, Z., Lin, J. (2021). The Relationship Between Diabetes Mellitus and COVID-19 Prognosis: A Retrospective Cohort Study in Wuhan, China. *Am J Med*, 134(1), e6-e14. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.033. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32653423; PMCID: PMC7350644.
- Singanayagam, A., Patel, M., Charlett, A., Lopez Bernal, J., Saliba, V., Ellis, J., Ladhani, S., Zambon, M., Gopal, R. (2020). Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 25(32), 2001483.
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483>
- Tavakolpour, S., Rakhshandehroo, T., Wei, E. X., & Rashidian, M. (2020). Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunology letters*, 225, 31-32.
<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.06.013>
- Tennessee department of health. (2020). Information on cycle threshold (CT) values for sars-cov-2. Tennessee department of health.

- Tom, M. R., & Mina, M. J. (2020). To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value. *Clin Infect Dis*, 71(16), 2252-2254.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa619> PMID: 32435816.
- WHO. (2020). WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. [(accessed 18 september 2021)]; Available online: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-COVID-19/news/news/2020/3/who-announces-COVID-19-outbreak-a-pandemic> di akses 18 september 2021.
- Wolfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., *et al.* (2020). Virological assessment of hospitalized € patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465–9.
- Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T., Chen, Q., (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*, 12(1), 8.
- Yusra, Y., & Pangestu, N. (2020). Pemeriksaan Laboratorium pada Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Medica Hospitalia: Journal of Clinical Medicine*. <https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1a.47>
- Zafar, M., Shahbaz, M., Karkhanis, M., Abdelbagi, M., Mankanjuola, O. A., Pun, B., Randhawa, R. S., *et al.* (2021). A Retrospective Observational Study: Is Absolute Lymphocyte Count a Prognostic Marker in COVID-19?. *Cureus*, 13(7), e16554.
<https://doi.org/10.7759/cureus.16554>
- Zhang, H., Yang, Z., Zhang, W., Niu, Y., Li, X., Qin, L., Su, Q. (2017). White blood cell subtypes and risk of type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*, 31(1), 31-37. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.029. Epub 2016 Oct 29. PMID: 27863973.
- Zhang, P., Du, W., Yang, T., Zhao, L., Xiong, R., Li, Y., Geng, Y., Lu, W., & Zhou, J. (2021). Lymphocyte subsets as a predictor of severity and prognosis in COVID-19 patients. *International journal of immunopathology and pharmacology*. <https://doi.org/10.1177/20587384211048567>
- Zhao, Q., Meng, M., Kumar, R., Wu, Y., Huang, J., Deng, Y., Weng, Z., Yang, L. (2020). Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 96, 131-135. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.086. Epub 2020 May 4. PMID: 32376308; PMCID: PMC7196544.
- Zhu, L., She, Z-G., Cheng, X., Qin, J-J., Zhang, X-J., *et al.* (2020). Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413120302382>