

PERAN KADAR LIMFOSIT DALAM MEMPREDIKSI KEMATIAN PASIEN COVID-19

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S. Ked)



Oleh:

Chris Alberto Amin

04011281722095

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2020

HALAMAN PENGESAHAN

PERAN KADAR LIMFOSIT DALAM MEMPREDIKSI KEMATIAN PASIE COVID-19

Oleh:

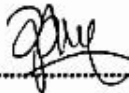
Chris Alberto Amin
04011281722095

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana kedokteran

Palembang, 12 Januari 2021
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

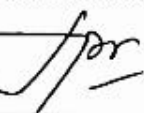
Pembimbing I
dr. Phey Liana, Sp. PK
NIP. 198108032006042001



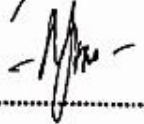
Pembimbing II
dr. Rachmat Hidayat, M.Sc
NIP. 198705212012121002



Penguji I
dr. Zen Ahmad, Sp. PD., KP
NIP. 0008036206



Penguji II
dr. Nurnalia Purnama Sari, Sp. PK., Msi. Med
NIP. 197210312002122003



Mengetahui,

**Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter**



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001



Dr. dr. Radiyah Umi Partan, Sp. PD-KR, M.Kes
NIP. 197207172008012007

Lembar Pernyataan

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 12 Januari 2021
Yang membuat pernyataan



(Chris Alberto Amin)

Mengetahui,

Pembimbing I

Pembimbing II



dr. Phey Liana, Sp. PK
NIP. 198108032006042001



dr. Rachmat Hidayat, M.Sc
NIP. 198705212012121002

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Chris Alberto Amin
NIM : 04011281722095
Fakultas : Kedokteran
Program studi : Pendidikan Dokter
Jenis karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

PERAN KADAR LIMFOSIT DALAM MEMPREDIKSI KEMATIAN PASIEN COVID-19

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Palembang
Pada tanggal : 12 Januari 2021
Yang menyatakan



Chris Alberto Amin
NIM. 04011281722095

ABSTRAK

PERAN KADAR LIMFOSIT DALAM MEMPREDIKSI KEMATIAN PASIEN COVID-19

(Chris Alberto Amin, Januari 2021, 61 halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pendahuluan: Pada akhir tahun 2019 ditemukan laporan kasus kumpulan pasien pneumonia yang tidak diketahui yang kemudian diidentifikasi sebagai penyakit infeksi pernapasan baru yaitu *corona virus disease 2019* (COVID-19). Hasil pemeriksaan laboratorium pasien sangat dihubungkan dengan progresivitas perjalanan penyakit pada pasien COVID-19. Salah satu temuan laboratorium yang paling prominen pada pasien COVID-19 adalah gambaran limfopenia. Keadaan ini sering dihubungkan dengan perburukan gejala klinis dan peningkatan risiko terjadinya komplikasi dan kematian pada pasien COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran kadar limfosit dalam memprediksi kematian pasien COVID-19.

Metode: Penelitian ini merupakan observasional analitik dengan desain penelitian *cross sectional*. Pengambilan data penelitian menggunakan metode *total sampling*. Data penelitian adalah data rekam medis dan pemeriksaan laboratorium dari 120 pasien COVID-19 di RSMH pada periode 1 Maret – 30 Juni. Didapatkan data berupa pemeriksaan darah rutin, dan luaran pasien. Data yang diperoleh kemudian diolah menggunakan analisis *ROC Curve* lalu data *cut-off* diolah menggunakan analisis bivariat *chi square*.

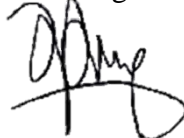
Hasil: Didapatkan dari 120 pasien 19 meninggal dan 101 hidup. Sementara data *Cut-off* diperoleh pada $\leq 1656,2$. Dari hasil analisis bivariat ditemukan hubungan antara kadar limfosit *cut-off* dengan kematian pasien dibuktikan dari *p value*=0,0001. Keadaan limfopenia juga meningkatkan risiko kematian hingga 6,97 kali. Hasil penelitian menunjukkan terdapat peran kadar limfosit dalam memprediksi kematian pasien COVID-19

Kesimpulan: Kadar limfosit berperan dalam memprediksi kematian pasien COVID-19 dibuktikan dari terdapatnya hubungan yang signifikan.

Kata kunci: *Limfopenia; COVID-19; Analisis Kesintasan; Kematian.*

Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Phey Liana, Sp. PK

NIP. 198108032006042001

Pembimbing II



dr. Rachmat Hidayat, M.Sc

NIP. 198705212012121002

ABSTRACT

ROLE OF LYPMHOCYTE LEVELS IN PREDICTING THE MORTALITY OF COVID-19 PATIENTS

(Chris Alberto Amin, January 2021, 61 pages)
Faculty of Medicine Sriwijaya University

Introduction: At the end of 2019, a case report of a collection of unknown pneumonia patients was found which was later identified as a new respiratory infection, namely the corona virus disease 2019 (COVID-19). The results of the patient's laboratory examination are strongly associated with the progression of disease progression in COVID-19 patients. One of the most prominent laboratory findings in COVID-19 patients is the presentation of lymphopenia. This situation is often associated with the worsening of clinical symptoms and an increased risk of complications and death in COVID-19 patients. This study aims to determine the role of lymphocyte levels in predicting the mortality of COVID-19 patients.

Method: This study was an analytic observational study with a cross sectional design. Retrieval of research data using total sampling method. The research data is medical record data and laboratory examinations of 120 COVID-19 patients at RSMH in the period 1 March - 30 June. Data were obtained in the form of routine blood tests and patient outcomes. The data obtained were then processed using the ROC Curve analysis and then the cut-off data were processed using bivariate chi square analysis.

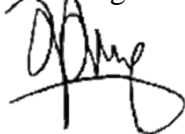
Result: Obtained from 120 patients 19 died and 101 alive. While the cut-off data was obtained at ≤ 1656.2 . From the results of the bivariate analysis, it was found that the relationship between lymphocyte cut-off levels and patient mortality was evidenced by p value = 0.0001. The state of lymphopenia also increases the risk of death up to 6.97 times. The results showed that there was a role for lymphocyte levels in predicting the death of COVID-19 patients.

Conclusion: Lymphocyte levels play a role in predicting death in COVID-19 patients as evidenced by a significant relationship.

Keywords: *Lymphopenia; COVID-19; Survival Analysis; Mortality.*

Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Phey Liana, Sp. PK
NIP. 198108032006042001

Pembimbing II



dr. Rachmat Hidayat, M.Sc
NIP. 198705212012121002

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa. Berkat rahmat dan karunia-Nya, skripsi yang berjudul “Peran Kadar Limfosit Dalam Memprediksi Kematian Pasien COVID-19” dapat diselesaikan. Pembuatan dan pengajuan skripsi ini adalah untuk memenuhi syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran di Universitas Sriwijaya. Selain itu, penulisan skripsi ini bertujuan untuk memberikan pengetahuan kepada pembaca terkait peran kadar limfosit pada kesintasan pasien COVID-19.

Selama penyusunan skripsi ini. Penulis banyak menerima bantuan dan dukungan baik secara mental maupun emosional, hingga akhirnya skripsi ini dapat diselesaikan. Ole karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang terlibat.

Terima kasih atas segala bimbingan dan ajaran yang telah diberikan oleh dr. Phey Liana, Sp.PK dan dr. Rachmat Hidayat, M.Sc selaku dosen pembimbing. Terima kasih kepada dr. Zen Ahmad, Sp. PD., KP dan dr. Nurmalia Purnama Sari, Sp.PK., Msi. Med selaku dosen penguji yang telah memberikan banyak kritik dan saran dalam penulisan skripsi ini. Terima kasih atas izin dari Instalasi Rekam Medik RSUP dr. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang dan Instalasi Laboratorium Sentral RSMH serta Tim PIE juga Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang yang telah bersedia membantu selama pengambilan sampel penelitian. Terima kasih juga kepada teman-teman dari tim bimbingan dr. Phey dan teman-temn dari *coca-cola* yang telah membantu baik secara material ataupun *emotional support*. Skripsi ini secara khusus penulis persembahkan kepada orang tua yang selalu memberikan doa dan dukungan, tanpa mereka skripsi ini tidak akan mampu diselesaikan.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna akibat keterbatasan dan pengalaman yang dimiliki. Oleh karena itu, semua bentuk saran dan kritik yang bersifat membangun akan diterima oleh penulis dengan lapang dada. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna dan bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Palembang, 12 Januari 2021



Chris Alberto Amin

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
LEMBAR PERNYATAAN	ii
LEMBAR PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI	iv
ABSTRAK	v
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR GRAFIK	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Hipotesis	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1 Manfaat Teoritis	5
1.5.2 Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 COVID-19	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi	6

2.1.3 Virologi	8
2.1.4 Transmisi	9
2.1.5 Patogenesis	11
2.1.6 Faktor Risiko	15
2.1.7 Manifestasi Klinis	16
2.1.8 Pemeriksaan Penunjang.....	17
2.1.9 Diagnosis	18
2.1.10 Tatalaksana.....	20
2.1.11 Prognosis	24
2.2 Limfosit	24
2.2.1 Definisi	24
2.2.2 Sel Limfosit	24
2.2.3 Respon Terhadap Infeksi Virus.....	26
2.3 Hubungan Limfopenia Terhadap Luaran Pasien COVID-19	27
2.4 Kerangka Teori	30
2.5 Kerangka Konsep	31
BAB III METODE PENELITIAN.....	32
3.1 Jenis Penelitian	32
3.2 Waktu Dan Tempat Penelitian.....	32
3.3 Populasi Dan Sampel.....	32
3.3.1 Populasi	32
3.3.1.1 Populasi Target	32
3.3.1.2 Populasi Terjangkau	32
3.3.2 Sampel.....	32
3.3.2.1 Besar Sampel	33
3.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel.....	33

3.3.3	Kriteria Inklusi Dan Eksklusi.....	33
3.3.3.1	Kriteria Inklusi.....	33
3.3.3.2	Kriteria Eksklusi	33
3.3.4	Deskripsi Pelaksanaan Penelitian.....	34
3.4	Variabel Penelitian.....	35
3.4.1	Variabel Bebas	35
3.4.2	Variabel Terikat.....	35
3.5	Definisi Operasional	35
3.6	Cara Pengumpulan Data	38
3.7	Cara Pengolahan Dan Analisis Data.....	38
3.7.1	Analisis ROC Curve.....	39
3.7.2	Analisis Univariat.....	39
3.7.3	Analisis Bivariat	40
3.7.4	Analisis Kesintasan	40
3.8	Kerangka Operasional	41
BAB IV Hasil dan Pembahasan		42
4.1	Hasil Penelitian	42
4.1.1	Analisis ROC Curve	42
4.1.2	Analisis Univariat	43
4.1.2.1	Distribusi Karakteristik Pasien Konfirmasi COVID-19.....	43
4.1.2.2	Gambaran Pemeriksaan Hematologi Pasien Konfirmasi COVID-19	44
4.1.2.3	Gambaran Kadar Limfosit Pasien Konfirmasi COVID-19.....	45
4.1.3	Analisis Bivariat	47

4.1.3.1 Hubungan Kadar Limfosit dengan Kematian Pasien Konfirmasi COVID-19	47
4.1.4 Analisis Kesintasan	48
4.2 Pembahasan	59
4.2.1 Analisis Univariat	59
4.2.1.1 Distribusi Karakteristik Pasien Konfirmasi COVID-19	59
4.2.1.2 Pemeriksaan Hematologi Pasien Konfirmasi COVID-19	51
4.2.1.3 Kadar Limfosit Pasien Konfirmasi COVID-19	55
4.2.2 Analisis Bivariat	56
4.2.2.1 Hubungan Kadar Limfosit dengan Kematian Pasien Konfirmasi COVID-19	56
4.2.3 Analisis Kesintasan	58
 BAB V Kesimpulan dan Saran	 60
5.1 Kesimpulan	60
5.2 Saran	60
 DAFTAR PUSTAKA	 63
LAMPIRAN	72
BIODATA	92

DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ADE	: <i>Antibody Dependent Enhancement</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
ISPA	: <i>Infeksi Saluran Pernapasan Akut</i>
MED	: <i>Median</i>
NKG2A	: <i>Natural Killer Receptor Group 2 Member A</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2</i>

DAFTAR TABEL

1.	Definisi Operasional	35
2.	Distribusi Karakteristik Pasien COVID-19	43
3.	Pemeriksaan Hematologi Pasien COVID-19.....	45
4.	Kadar Limfosit Pasien COVID-19	46
5.	Kadar Limfosit (Nilai Normal Laboratorium) Pasien Konfirmasi COVID-19	46
6.	Hubungan Kadar Limfosit dengan Kematian Pasien COVID-19.....	47

DAFTAR GAMBAR

1.	Struktur β <i>Coronavirus</i>	9
2.	Hipotesis Gambaran Sumber dan Transmisi SARS-CoV-2.....	10
3.	Siklus Hidup Virus SARS-CoV-2.....	12
4.	Patogenesis COVID-19.....	15
5.	Siklus Hidup Virus dan Target Kerja Obat COVID-19.....	23
6.	Kerangka Teori.....	30
7.	Kerangka Konsep.....	31
8.	Kerangka Operasional.....	40
9.	Pemilihan Pasien dan Luaran.....	41

DAFTAR GRAFIK

1. Kurva *ROC* Kadar Limfosit dan Luaran Pasien COVID-1942
2. Kesintasan Pasien COVID-1948

DAFTAR LAMPIRAN

1.	Pengolahan Serta Analisis Data SPSS dan Medcalc	72
2.	Sertifikat Etik	88
3.	Surat Izin Penelitian	89
4.	Surat Keterangan	90
5.	Turnitin	91

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada akhir tahun 2019 ditemukan laporan kasus kumpulan pasien pneumonia dengan etiologi tidak diketahui. Pasien memiliki hubungan dengan pasar *seafood* Hunan di Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok (Rothan & Byrareddy, 2020). Kemudian dilakukan pemeriksaan sampel paru pada kasus tersebut. Sampel yang diteliti menunjukkan bentuk *coronavirus* baru. Komite Internasional Taksonomi Virus secara formal menamai virus ini *severe acute respiratory syndrome corona virus 2* (SARS-CoV-2). WHO kemudian menamai penyakit yang disebabkan oleh virus ini *corona virus disease 2019* (COVID-19) (L. Wang et al., 2020).

Prevalensi kejadian COVID-19 terus meningkat dari awal ditemukannya di Wuhan, Tiongkok pada Desember tahun lalu hingga akhirnya mempengaruhi lebih dari 200 negara di berbagai benua di dunia. COVID-19 ditetapkan sebagai suatu kejadian pandemik berdasarkan keputusan WHO pada 12 Maret 2020 (WHO, 2019). Hingga 9 Juli 2020 WHO melaporkan 11.669.259 kasus konfirmasi dan 539.906 kasus kematian akibat COVID-19. Laporan kasus di Indonesia berdasarkan Gugus Tugas COVID-19 hingga 9 Juli 2020 mencatat 70.736 kasus konfirmasi, 37.651 kasus sembuh dan 3.417 kasus kematian (Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19, 2020). Laporan kasus COVID-19 untuk Provinsi Sumatera Selatan hingga 10 Juli 2020 tercatat 2.568 kasus konfirmasi, 1.241 kasus sembuh dan 120 kasus kematian.

Infeksi COVID-19 memiliki gejala yang serupa dengan penyakit pneumonia pada umumnya. Berdasarkan laporan di Tiongkok gejala yang paling umum diderita oleh pasien COVID-19 adalah demam (88,7%), dan batuk (67,8%) (L. Wang et al., 2020). Beberapa gejala saluran pencernaan juga pernah dilaporkan berupa diare (3,7%) dan muntah (5%) (Guan et al., 2020). Kebanyakan pasien juga memiliki gangguan sesak napas pada saat diagnosis ditegakkan. Gejala yang jarang ditemukan berupa sakit tenggorokan, *rhinorrhea*, nyeri dada, dan batuk berdarah (Ge et al., 2020).

Terdapat beberapa cara untuk menegakan diagnosis COVID-19. CDC merekomendasikan pengambilan *swab* saluran pernapasan atas (orofaring atau nasofaring) dan saluran pernapasan bawah (*endotracheal tube* atau bilasan bronkus) (CDC, 2020). Hasil swab kemudian dilakukan analisa *reverse transcriptase PCR* (RT-PCR). Apabila RT-PCR tidak tersedia bisa dilakukan pemeriksaan serologi (*Rapid Test*) (Tu et al., 2020; World Health Organization, 2020a).

Di Indonesia oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), COVID-19 diklasifikasikan berdasarkan gejala klinisnya menjadi ringan, sedang, berat, dan kritis. Terdapat beberapa faktor yang bisa memperburuk prognosis pasien COVID-19. Hal seperti usia tua, jenis kelamin, dan penyakit kronis sebelumnya (diabetes melitus, hipertensi dan penyakit jantung) dapat meningkatkan risiko terinfeksi dan kematian pada pasien (Chen et al., 2020).

COVID-19 adalah penyakit infeksi sistemik yang dapat mempengaruhi fungsi hematopoiesis dan hemostasis tubuh. Hasil pemeriksaan darah lengkap pada kebanyakan pasien menunjukkan limfopenia (83,2%) yang diantaranya 36,2% mengalami trombositopenia dan 33,7% mengalami leukopenia (Guan et al., 2020).

Sistem imun spesifik terdiri dari kumpulan leukosit khusus yang disebut limfosit (Hawley et al., 2013). Setiap sel limfosit memiliki suatu reseptor spesifik terhadap suatu protein asing. Protein asing ini disebut sebagai antigen. Limfosit yang bertugas dalam sistem imun terhadap antigen spesifik ini terdiri dari 2 yaitu limfosit T dan limfosit B. Limfosit B berfungsi dalam

pembentukan antibodi spesifik dan sebagai *antigen presenting cell* (APC) dalam *secondary immune response* (Chapel et al., 2014). Limfosit T memiliki fungsi sebagai sel efektor dan sel *regulatory*. Limfosit sebagai sel efektor mampu mengenali antigen ($CD4^+$; T helper) serta mengeliminasi sel yang terinfeksi oleh agen infeksius ($CD8^+$; T cytotoxic) (Abbas et al., 2017). Limfosit sebagai sel *regulatory* berfungsi dalam membantu kerja limfosit B dan mensupresi kerja T *cytotoxic* yang berlebihan. Hal ini tergantung dengan stimulasi yang didapat sel limfosit oleh APC (makrofag, sel dendritik, dll) (Chapel et al., 2014).

Terdapat beberapa faktor yang dapat menjelaskan hubungan antara COVID-19 dengan kejadian limfopenia. Virus dapat melisis limfosit secara langsung, *cytokine storm* yang menyebabkan apoptosis limfosit dan atrofi organ limfoid (Terpos et al., 2020), melalui mekanisme *antibody dependent enhancement* (ADE) (Y. Jin et al., 2020) serta disfungsi kerja limfosit oleh virus (M. Zheng et al., 2020). Limfopenia dihubungkan dengan peningkatan mortalitas, kejadian *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), perlunya perawatan di *intensive care unit* (ICU) dan kejadian COVID-19 gejala berat (I. Huang & Pranata, 2020; Terpos et al., 2020). Pengukuran kadar limfosit secara serial dapat digunakan untuk memprediksi perjalanan penyakit COVID-19 serta memprediksi kematian pada pasien COVID-19. Pada meta analisis disebutkan juga bahwa limfopenia (kadar limfosit ≤ 1100 sel/ μ L) dihubungkan dengan peningkatan risiko 3x lipat terjadinya prognosis buruk pada pasien COVID-19 (I. Huang & Pranata, 2020; Zhao et al., 2020).

Pemeriksaan limfosit mudah dan rutin dilakukan. Di Indonesia penelitian mengenai peran kadar limfosit dalam memprediksi kematian pasien COVID-19 masih jarang dilakukan. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan menilai peran kadar limfosit dalam memprediksi kematian pasien COVID-19 dengan sampel lokal. Data yang diperoleh dari penelitian ini dapat dipakai sebagai kajian guna melengkapi data yang sudah ada dari penelitian sebelumnya. Seiring berkembangnya penelitian lain mengenai

peran kadar limfosit untuk memprediksi kematian kasus COVID-19, praktisi kesehatan dapat dengan cepat memperkirakan risiko perburukan pasien sehingga dapat ditentukan manajemen yang tepat guna menurunkan mortalitas dari penyakit ini.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah kadar limfosit berperan dalam memprediksi kematian pasien COVID-19?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui peran kadar limfosit dalam memprediksi kematian pasien COVID-19.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi karakteristik pasien COVID-19 yang mencakup usia, jenis kelamin, pemeriksaan hematologi serta penyakit komorbid sebelumnya (hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit kardiovaskular) terhadap klasifikasi gejala klinisnya.
2. Menganalisis dan mengetahui hubungan kadar limfosit terhadap kematian pasien COVID-19.
3. Mengetahui titik potong kadar limfosit guna menentukan kesintasan pasien COVID-19.
4. Menganalisis dan mengetahui kesintasan pasien COVID-19 dihubungkan dengan kadar limfositnya.

1.4 Hipotesis

Kadar limfosit berperan dalam memprediksi kematian pasien COVID-19.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat berguna sebagai bahan kajian guna melengkapi data penelitian sebelumnya mengenai peran kadar limfosit dalam memprediksi kematian pasien COVID-19.

1.5.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi dalam manajemen pasien COVID-19. Bila penelitian ini menunjukkan peran kadar limfosit dengan kematian pasien, hasil penelitian dapat digunakan secara praktis dalam menentukan manajemen yang tepat sehingga kematian pasien COVID-19 dapat dicegah.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A., Lichtman, A., & Pillai, S. (2017). *Cellular and Molecular Immunology* (9 ed.). Elsevier. <https://www.elsevier.com/books/cellular-and-molecular-immunology/abbas/978-0-323-47978-3>
- Albitar, O., Ballouze, R., Ooi, J. P., & Sheikh Ghadzi, S. M. (2020). Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *166*, 108293. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108293>
- Alzaid, F., Julla, J., Diedisheim, M., Potier, C., Potier, L., Velho, G., Gaborit, B., Manivet, P., Germain, S., Vidal-Treca, T., Roussel, R., Riveline, J., Dalmas, E., Venteclef, N., & Gautier, J. (2020). Monocytopenia, monocyte morphological anomalies and hyperinflammation characterise severe COVID-19 in type 2 diabetes. *EMBO Molecular Medicine*, *12*(10). <https://doi.org/10.15252/emmm.202013038>
- Azkur, A. K., Akdis, M., Azkur, D., Sokolowska, M., Veen, W., Brüggem, M., O'Mahony, L., Gao, Y., Nadeau, K., & Akdis, C. A. (2020). Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, *75*(7), 1564–1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364>
- Baud, D., Qi, X., Nielsen-Saines, K., Musso, D., Pomar, L., & Favre, G. (2020). Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect. Dis*, *20*(7), 773. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30195-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30195-X)
- Burhan, E., Susanto, A. D., Nasution, S. A., Ginanjar, E., Pitoyo, C. W., Susilo, A., Firdaus, I., Santoso, A., Juzar, D. A., Arif, S. K., Wulung, N. G. . L., Damayanti, T., Wiyono, W. H., Prasenohadi, Afiatin, Wahyudi, E. R., Tarigan, T. J. E., Hidayat, R., Muchtar, F., & Tim COVID-19 IDAI. (2020). *Protokol Tatalaksana COVID-19* (1 ed.). Ikatan Dokter Indonesia.
- Cao, M., Zhang, D., Wang, Y., Lu, Y., Zhu, X., Li, Y., Xue, H., Lin, Y., Zhang, M., Sun, Y., Yang, Z., Shi, J., Wang, Y., Zhou, C., Dong, Y., Peng, L., Liu,

- P., Dudek, S. M., Xiao, Z., & Lu, H. (2020). Clinical Features of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *medRxiv*, 2020.03.04.20030395.
<https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20030395>
- Caramelo, F., Ferreira, N., & Oliveiros, B. (2020). Estimation of risk factors for COVID-19 mortality - preliminary results. *medRxiv*, 2020.02.24.20027268.
<https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027268>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020). *Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Patients Under Investigation (PUIs) for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV)*.
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
- Chapel, H., Haeney, M., Misbah, S., & Snowden, N. (2014). *Essentials of Clinical Immunology* (6 ed.). Willey-Blackwell.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223), 507–513.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Di Gennaro, F., Pizzol, D., Marotta, C., Antunes, M., Racalbuto, V., Veronese, N., & Smith, L. (2020). Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 17(8), 2690. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082690>
- Didangelos, A. (2020). COVID-19 Hyperinflammation: What about Neutrophils? *mSphere*, 5(3). <https://doi.org/10.1128/mSphere.00367-20>
- Djakpo, D. K., Wang, Z., Zhang, R., Chen, X., Chen, P., & Antoine, M. M. L. K. (2020). Blood routine test in mild and common 2019 coronavirus (COVID-19) patients. *Bioscience Reports*, 40(8).

<https://doi.org/10.1042/BSR20200817>

- El Zowalaty, M. E., & Järhult, J. D. (2020). From SARS to COVID-19: A previously unknown SARS- related coronavirus (SARS-CoV-2) of pandemic potential infecting humans – Call for a One Health approach. *One Health*, 9, 100124. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100124>
- Fan, B. E., Chong, V. C. L., Chan, S. S. W., Lim, G. H., Lim, K. G. E., Tan, G. B., Mucheli, S. S., Kuperan, P., & Ong, K. H. (2020a). Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am. J. Hematol*, 95(6), 131–134. <https://doi.org/10.1002/ajh.25774>
- Fan, B. E., Chong, V. C. L., Chan, S. S. W., Lim, G. H., Lim, K. G. E., Tan, G. B., Mucheli, S. S., Kuperan, P., & Ong, K. H. (2020b). Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American Journal of Hematology*, 95(6). <https://doi.org/10.1002/ajh.25774>
- Fathi, N., & Rezaei, N. (2020). Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biology International*, 44(9), 1792–1797. <https://doi.org/10.1002/cbin.11403>
- Ge, H., Wang, X., Yuan, X., Xiao, G., Wang, C., Deng, T., Yuan, Q., & Xiao, X. (2020). The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*, 39(6), 1011–1019. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>
- Ghahramani, S., Tabrizi, R., Lankarani, K. B., Kashani, S. M. A., Rezaei, S., Zeidi, N., Akbari, M., Heydari, S. T., Akbari, H., Nowrouzi-Sohrabi, P., & Ahmadizar, F. (2020). Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Medical Research*, 25(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00432-3>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C.,

Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19. (2020a). *Peta Sebaran*. <https://covid19.go.id/peta-sebaran>

Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19. (2020b). *Peta Sebaran*. <https://covid19.go.id/peta-sebaran>

Hawley, L., Clarke, B., & Ziegler, R. J. (2013). *BRS Microbiology and Immunology (Board Review Series)* (6 ed.). Lippincott Williams & Wilkin. <https://shop.lww.com/BRS-Microbiology-and-Immunology/p/9781451175349>

Hoffman, R., Jr, E. J. B., Silberstein, L. E., Heslop, H. E., Weitz, J. I., Anastasi, J., & Salama, M. E. (2018). *Hematology, Basic Principles and Practice* (7 ed.). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-23355-9>

Huang, G., Kovalic, A. J., & Graber, C. J. (2020). Prognostic Value of Leukocytosis and Lymphopenia for Coronavirus Disease Severity. *Emerging Infectious Diseases*, 26(8), 1839–1841. <https://doi.org/10.3201/eid2608.201160>

Huang, I., & Pranata, R. (2020). Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J. Intensive Care*, 8(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00453-4>

Jin, J.-M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X.-F., Han, D.-M., Liu, S., & Yang, J.-K. (2020). Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in Public Health*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>

Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*,

12(4), 372. <https://doi.org/10.3390/v12040372>

Kementerian Kesehatan RI. (2020). *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19)* (L. Aziza, A. Aqmarina, & M. Ihsan (ed.); 5 ed.). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Kong, M., Zhang, H., Cao, X., Mao, X., & Lu, Z. (2020). Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiology and Infection*, 148, e139. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001557>

Li, L., Huang, T., Wang, Y., Wang, Z., Liang, Y., Huang, T., Zhang, H., Sun, W., & Wang, Y. (2020). COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 577–583. <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>

Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. ., Lau, E. H. ., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., ... Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N. Engl. J. Med*, 382(13), 1199–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>

Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J. Pharm. Anal*, 10(2), 102–108. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>

Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(7), 1131–1134. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>

Lippi, G., Plebani, M., & Henry, B. M. (2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*, 506, 145–148. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>

- Liu, H., Chen, S., Liu, M., Nie, H., & Lu, H. (2020). Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging and disease, 11*(3), 668. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0502>
- Liu, Y., Gayle, A. A., Wilder-Smith, A., & Rocklöv, J. (2020). The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J. Travel Med, 27*(2), 1–4. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>
- Mandrekar, J. N. (2010). Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment. *Journal of Thoracic Oncology, 5*(9), 1315–1316. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181ec173d>
- Martinez, F. O., Combes, T. W., Orsenigo, F., & Gordon, S. (2020). Monocyte activation in systemic Covid-19 infection: Assay and rationale. *EBioMedicine, 59*, 102964. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102964>
- Pemprov Sumsel. (2020). *Sumatera Selatan Tanggap COVID-19*. <http://corona.sumselprov.go.id/index.php?module=home&id=1>
- Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., Alvarado-Arnez, L. E., Bonilla-Aldana, D. K., Franco-Paredes, C., Henao-Martinez, A. F., Paniz-Mondolfi, A., Lagos-Grisales, G. J., Ramírez-Vallejo, E., Suárez, J. A., Zambrano, L. I., Villamil-Gómez, W. E., Balbin-Ramon, G. J., Rabaan, A. A., Harapan, H., ... Sah, R. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease, 34*, 101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
- Rodriguez, L., Pekkarinen, P., Tadepally, L. K., Tan, Z., Rosat Consiglio, C., Pou, C., Chen, Y., Habimana Mugabo, C., Nguyen Quoc, A., Nowlan, K., Strandin, T., Levanov, L., Mikes, J., Wang, J., Kantele, A., Hepojoki, J., Vapalahti, O., Heinonen, S., Kekalainen, E., & Brodin, P. (2020). Systems-

level immunomonitoring from acute to recovery phase of severe COVID-19. *medRxiv*, 2020.06.03.20121582.

<https://doi.org/10.1101/2020.06.03.20121582>

Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun*, *109*, 102433.

<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>

Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

JAMA, *323*(18), 1824–1836. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>

Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J. Adv. Res*, *24*, 91–98.

<https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>

Sun, J., He, W.-T., Wang, L., Lai, A., Ji, X., Zhai, X., Li, G., Suchard, M. A., Tian, J., Zhou, J., Veit, M., & Su, S. (2020). COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol. Med*, *26*(5), 483–495. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.02.008>

Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Herikurniawan, H., Sinto, R., Singh, G., Nainggolan, L., Nelwan, E. J., Chen, L. K., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, C. O. M., & Yuniastuti, E. (2020). Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J. penyakit dalam Indones*, *7*(1), 45.

<https://doi.org/10.7454/jpdi.v7i1.415>

Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y.-Q., Wang, Q., & Miao, H. (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *5*(1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>

Taneri, P. E., Gomez-Ochoa, S. A., Llanaj, E., Raguindin, P. F., Rojas, L. Z.,

- Wyssmann, B. M., Kopp-Heim, D., Hautz, W. E., Eisenga, M. F., Franco, O. H., Glisic, M., & Muka, T. (2020). Anemia and iron metabolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv*, 2020.06.04.20122267. <https://doi.org/10.1101/2020.06.04.20122267>
- Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergentanis, T. N., Politou, M., Psaltopoulou, T., Gerotziafas, G., & Dimopoulos, M. A. (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol*, 95(7), 834–847. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
- Tian, S., Hu, N., Lou, J., Chen, K., Kang, X., Xiang, Z., Chen, H., Wang, D., Liu, N., Liu, D., Chen, G., Zhang, Y., Li, D., Li, J., Lian, H., Niu, S., Zhang, L., & Zhang, J. (2020). Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *Journal of Infection*, 80(4), 401–406. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.018>
- Tu, Y.-F., Chien, C.-S., Yarmishyn, A. A., Lin, Y.-Y., Luo, Y.-H., Lin, Y.-T., Lai, W.-Y., Yang, D.-M., Chou, S.-J., Yang, Y.-P., Wang, M.-L., & Chiou, S.-H. (2020). A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int. J. Mol. Sci*, 21(7), 2657. <https://doi.org/10.3390/ijms21072657>
- van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N. Engl*, 382(16), 1564–1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *International Journal of Infectious Diseases*, 95, 304–307. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.061>
- Vitte, J., Diallo, A. B., Boumaza, A., Lopez, A., Michel, M., Allardet-Servent, J., Mezouar, S., Sereme, Y., Busnel, J.-M., Miloud, T., Malergue, F., Morange, P.-E., Halfon, P., Olive, D., Leone, M., & Mege, J.-L. (2020). A

Granulocytic Signature Identifies COVID-19 and Its Severity. *The Journal of Infectious Diseases*, 222(12), 1985–1996.

<https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa591>

Wang, L., Wang, Y., Ye, D., & Liu, Q. (2020). Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 55(6), 105948. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948>

Wang, X., Fang, X., Cai, Z., Wu, X., Gao, X., Min, J., & Wang, F. (2020). Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research*, 2020, 1–17. <https://doi.org/10.34133/2020/2402961>

World Health Organization. (2020a). *Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19: scientific brief, 8 April 2020*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331713>

World Health Organization. (2020b). *WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic*. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>

World Health Organization. (2020c). *WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard*. <https://covid19.who.int>

Xia, J., Tong, J., Liu, M., Shen, Y., & Guo, D. (2020). Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J. Med. Virol*, 92(6), 589–594. <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>

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. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>

- Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., & Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect.*, *94*, 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin. Immunol.*, *215*, 108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
- Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.*, *18*(6), 1324–1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.086>
- Zheng, M., Gao, Y., Wang, G., Song, G., Liu, S., Sun, D., Xu, Y., & Tian, Z. (2020). Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.*, *17*(5), 533–535. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>
- Zheng, Z., Peng, F., Xu, B., Zhao, J., Liu, H., Peng, J., Li, Q., Jiang, C., Zhou, Y., Liu, S., Ye, C., Zhang, P., Xing, Y., Guo, H., & Tang, W. (2020). Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J. Infect.*, *81*(2), e16–e25. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>
- Zweig, M. H., & Campbell, G. (1993). Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin. Chem.*, *39*(4), 561–577. <https://doi.org/10.1093/clinchem/39.4.561>