

# Relationship Between Decreased Absolute Lymphocyte Count Results with COVID-19 Patient Severity

## Hubungan Antara Penurunan Hasil Hitung Limfosit Absolut dengan Keparahan Pasien COVID-19

Aida Ainun Nisa<sup>1</sup>, Titiek Hidayati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical study Program, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. Jl. Brawijaya, Tamantirto, Kasihan, Bantul, Yogyakarta, Indonesia, 55183.

<sup>2</sup>Epidemiology, Family Medicine, and Public Health Department, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. Jl. Brawijaya, Tamantirto, Kasihan, Bantul, Yogyakarta, Indonesia, 55183.

Email: [aida.ainun.fkik19@mail.umy.ac.id](mailto:aida.ainun.fkik19@mail.umy.ac.id)<sup>1</sup>; [hidayatfkumy@yahoo.co.id](mailto:hidayatfkumy@yahoo.co.id)<sup>2</sup>

### ABSTRACT

*Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease of the respiratory tract caused by Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a virus that attacks the respiratory tract of infectious diseases. On January 30, 2020 WHO declared COVID-19 a pandemic with a significant mortality rate, so it is important to distinguish between severe and non-severe cases. The author conducted a study to evaluate and to determine the correlation of laboratory results, especially absolute lymphocyte counts with the severity of disease in COVID-19 patients. The SARS-CoV-2 virus is a new type of coronavirus, so it requires further understanding of the results of laboratory tests to diagnose the disease and determine the appropriate treatment for someone infected with COVID-19. According to research, the lymphocyte count in COVID-19 patients has decreased. Lymphocytopenia conditions have a high risk of acute kidney injury (AKI), a marker of organ failure and lymphocytopenia are often found in patients treated in the intensive care unit (ICU). This literature study aims to examine the results of lymphocyte counts in patients who are confirmed positive for COVID-19. The literature study was carried out by searching for literature in the form of articles and journals in national and international e-databases using the keywords COVID-19, laboratory examination, and lymphocytes and examined using narrative methods. The results of the study showed that there was a decrease in absolute lymphocytes in COVID-19 patients.*

**Keywords:** absolute lymphocytes, laboratory, severity, COVID-19

### ABSTRAK

*Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit infeksi pada saluran pernafasan yang disebabkan oleh Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) adalah virus yang menyerang saluran pernafasan penyakit infeksi. Pada tanggal 30 Januari 2020 WHO menetapkan COVID-19 sebagai pandemic dengan angka kematian yang signifikan sehingga penting*

*untuk membedakan kasus berat dan tidak berat. Penulis melakukan penelitian untuk mengevaluasi dan untuk mengetahui korelasi hasil pemeriksaan laboratorium terutama hitung limfosit absolut dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19. Virus SARS-CoV-2 adalah coronavirus jenis baru, sehingga memerlukan pemahaman lebih lanjut terkait hasil tes laboratorium untuk mendiagnosis penyakit dan menentukan tatalaksana yang sesuai dari seseorang yang terinfeksi COVID-19. Menurut penelitian hasil hitung limfosit pada pasien COVID-19 mengalami penurunan. Kondisi limfositopenia memiliki resiko yang besar untuk terjadi cedera ginjal akut (AKI), penanda kegagalan organ serta limfositopenia sering ditemukan pada pasien yang dirawat di intensive care unit (ICU). Studi pustaka ini bertujuan untuk mengkaji hasil hitung limfosit pada pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19. Studi pustaka dilakukan dengan mencari literatur berupa artikel dan jurnal di e-database nasional maupun internasional menggunakan kata kunci COVID-19, pemeriksaan laboratorium, dan limfosit serta dikaji menggunakan narrative methods. Hasil dari studi menunjukkan bahwa terdapat penurunan limfosit absolut pada pasien COVID-19.*

**Keywords:** limfosit absolut, laboratorium, keparahan, COVID-19

### INTRODUCTION

*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) adalah virus yang menyerang saluran pernafasan penyakit infeksi Coronavirus disease 2019 (COVID-19) (Stasi, Fallani, Voller, & Silvestri, 2020). Sars-CoV-2 tergolong kedalam genus beta-CoV, terdiri dari severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) dan middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) (Lai et al., 2020).*

*Coronavirus disease 2019 (COVID-19) muncul pertama kali di Wuhan, Cina, pada Desember 2019. Virus ini telah menyebar dengan cepat ke seluruh Cina dan banyak negara lainnya (Q. Li et al., 2020). Pada 11 Maret 2020, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menetapkan nama COVID-19 sebagai pandemi (Aminjafari et al., 2020). Mulai dari 20 Desember 2020, jumlah COVID-19 kasus telah*

mencapai lebih dari 75 juta orang dengan lebih dari 1,6 juta kematian secara global (Ochani et al., 2021).

Mulai dari tanggal 20 bulan Desember 2020, angka kasus COVID-19 telah mencapai lebih dari 75 juta orang dengan lebih dari 1,6 juta kematian secara global. Di Indonesia, total kasus mencapai 650 ribu dengan kasus aktif hampir 100 ribu termasuk negara dengan kasus terbanyak di Asia Tenggara dengan total 19.390 kematian atau tingkat kematian kasus sebesar 3,0% (Ophinni et al., 2020).

SARS-CoV-2 memiliki empat struktur protein yaitu protein E, protein M, protein N, dan protein S. Empat proteini ini memungkinkan virus untuk mendapatkan akses ke sel inang (Ochani et al., 2021). Protein S sangat N-glikosilasi, protein M hadir sebagai dimer dalam virion, yang mempertahankan bentuknya dan protein E, protein transmembran dengan aktivitas saluran Ion memainkan peran penting dalam patogenesis virus. Hal ini dapat berperan dalam perakitan dan pelepasan virus dari sel inang (Fu et al., 2022). Protein N hanya ada dalam nukleokapsid, yang membantu mengikat genom virus dengan protein NSP3 dari RTC dan mengemas spesies RNA yang dihasilkan selama infeksi ke dalam partikel virus. Ini juga berfungsi sebagai antagonis interferon (IFN), yang tampaknya bermanfaat untuk replikasi virus. Akhirnya, HE meningkatkan aktivitas pengikatan protein S dan penyebaran virus melalui mukosa. Setelah penempelan awal Receptor Binding Domain (RBD) protein S dengan reseptornya, virus memasuki sel manusia (Ochani et al., 2021). Literatur terbaru menunjukkan bahwa patogenitas tinggi dan penularan SARS-CoV-2 dapat dikaitkan dengan residu protein S RBD yang dimodifikasi dibandingkan dengan SARS-CoV, keberadaan situs pembelahan furin polibasa (RRAR) tidak diamati di virus corona lainnya. Ini memfasilitasi pembelahan protein S yang efektif oleh furin dan protease lainnya. Selain itu, 'S trimer' ada dalam keadaan terbuka sebagian pada virus corona yang sangat patogen (Samudrala et al., 2020).

Setelah virus masuk ke sitoplasma sel inang, terjadi replikasi, transkripsi, dan translasi protein struktural virus, termasuk protein M, E, dan N, yang digabungkan ke dalam virus dan dilepaskan melalui eksositosis. Protein S tidak berkumpul dan mengarahkan fusi sel-sel antara sel yang terinfeksi yang mengarah pada pembentukan sel berinti banyak yang tidak terdeteksi oleh antibodi spesifik virus, sehingga memungkinkan virus menyebar di dalam organisme yang terinfeksi (Ochani et al., 2021). SARS-CoV-2 baru menggunakan reseptor ACE2 seperti SARS-CoV asli untuk memfasilitasi masuknya virus ke dalam sel target yang mengarah pada penurunan regulasi reseptor ini, dan peningkatan produksi angiotensin-2 (AT2). Peningkatan produksi AT2 berpotensi meningkatkan permeabilitas pembuluh darah paru dan dapat menyebabkan cedera paru. Sekitar 83% reseptor ACE2 diekspresikan pada permukaan luminal sel epitel alveolus tipe II, menjadikannya sebagai reservoir utama invasi virus. Selain itu, disfungsi multi-organ yang diamati pada pasien ini dapat dikaitkan dengan distribusi luas reseptor ACE2 di jaringan

ekstra-paru, termasuk jantung, ginjal, endotelium, dan usus (H. Zhang et al., 2020)

Temuan patologis dari pasien yang didiagnosis dengan Sindrom Gangguan Pernafasan Akut (ARDS) menunjukkan kerusakan alveolar difus dengan eksudat fibromikroid seluler dan edema paru, deskuamasi pneumosit, dan pembentukan membran hialin pada biopsi paru. Selanjutnya, infiltrasi infiltrat inflamasi mononuklear interstitial, yang didominasi oleh limfosit, juga diamati. Aktivasi berlebihan dari sel T menyebabkan peningkatan konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang dilepaskan oleh sel T CD4 dan jumlah granula sitotoksik yang lebih tinggi di CD8. Sel-T berkontribusi pada cedera kekebalan yang parah pada pasien. SARS-CoV-2 menginfeksi makrofag alveolar dan sel epitel yang mengandung partikel virus ini dan memulai respon inflamasi paru (H. Li et al., 2020). Fase klinis SARS-CoV-2 dapat dikategorikan menjadi tiga fase yaitu "fase viremia" di mana virus memasuki darah perifer dari paru-paru, "fase akut atau pneumonia" di mana individu dengan gangguan kekebalan menjadi sangat kritis dengan limfosit T dan limfosit B berkurang secara signifikan sementara sitokin inflamasi terutama IL-6 dan parameter koagulasi seperti D-Dimer secara abnormal meningkat pada "fase pemulihan". Akibatnya, Koagulasi Intravaskular Diseminasi (DIC) karena peradangan dan infeksi karena aktivasi berlebihan dari kaskade koagulasi diamati (Lin et al., 2020). Tingkat plasma awal sitokin inflamasi pada pasien yang terkena SARS-CoV-2 diamati lebih tinggi dibandingkan dengan orang dewasa yang sehat. CT scan dada pada pasien dengan pneumonia virus menunjukkan kekeruhan ground-glass dengan atau tanpa kelainan konsolidasi yang lebih mungkin bilateral dengan distribusi perifer yang melibatkan lobus bawah paru-paru. Selain itu, atrofi limpa, nekrosis kelenjar getah bening hilus dan perdarahan fokal di ginjal, pembesaran hati dengan infiltrasi sel inflamasi, edema dan degenerasi neuron yang tersebar di otak (Ochani et al., 2021). Selanjutnya, studi otopsi yang dilakukan oleh Wichmann et al. menunjukkan tingginya insiden Trombosis Vena Dalam (DVT) (58%) dengan sepertiga pasien COVID-19 memiliki Emboli Paru (PE) sebagai penyebab langsung kematian (Wichmann et al., 2020). Terakhir, mekanisme patologis yang mendasari cedera miokard pada pasien SARS-CoV-2 adalah spasme koroner, cedera hipoksia, mikrotrombus, cedera endotel vaskular langsung, hiperkoagulabilitas, dan ketidakstabilan plak aterosklerotik yang meningkatkan risiko terjadinya infark miokard akut akibat penyakit koroner akut. oklusi (Ackermann et al., 2020). Selain itu, disfungsi penciuman juga telah dilaporkan pada pasien COVID-19, namun masih belum jelas apakah virus mempengaruhi sel sensorik atau bohlam penciuman secara langsung (Wiersinga et al., 2020).

SARS-CoV-2 menginfeksi manusia terutama melalui kontak manusia ke manusia, baik secara langsung melalui tetapan pernapasan atau secara tidak langsung dengan menyentuh permukaan yang terkontaminasi. Selain itu, juga telah ditemukan bahwa SARS-CoV-2 dapat bertahan di udara hingga 3 jam, meningkatkan risiko tertular virus (van Doremalen et al., 2020). Sehubungan dengan transmisi vertikal, ibu CO-VID-19 memiliki kemungkinan rendah

untuk transmisi ke bayi baru lahir (Zeng et al., 2020). Kehadiran RNA SARS-CoV-2 dalam urin dan feses telah terdeteksi yang mengarah pada implikasi rute fecal-oral dalam penularannya juga; namun, rute ini dianggap memiliki peran kecil hanya karena tingkat materi genetik virus yang ditemukan dalam urin dan feses jauh lebih rendah daripada di cairan nasofaring (Jones et al., 2020). Penularan virus oleh orang tanpa gejala merupakan faktor utama untuk transmisi berkelanjutan dan dapat mewakili 25 hingga 50% dari total infeksi baru. Ini mempunyai menyebabkan rekomendasi untuk masking universal (H. Chen et al., 2020). Pelepasan virus mungkin mulai 1 sampai 2 hari sebelum timbulnya gejala dan titer virus dalam sekresi pernapasan tercatat tertinggi pada tahap awal infeksi dengan penurunan cepat segera setelah [44]. Seperti yang telah dilaporkan di atas, yang menjadi perhatian baru-baru ini adalah strain baru yang diidentifikasi di Inggris Raya (UK) yaitu, SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (Varian Kekhawatiran, tahun 2020, bulan 12, varian 01), seperti yang dilaporkan memiliki 75% lebih transmisi dan telah menyebar ke beberapa negara di luar Inggris (Leung et al., 2021).

Manifestasi klinis dari COVID-19 berkisar dari penyakit tanpa gejala hingga penyakit pernapasan yang parah, dengan gejala umum berupa nyeri otot (11%-44%), sesak napas (19%-55%), kelelahan (25%-44%), batuk (50%-82%) dan demam (83%-98%) (Wang et al., 2020a). Beberapa pasien mungkin menderita ageusia, sakit kepala, diare, muntah, mual, sakit tenggorokan, sesak dada, rinore, produksi sputum dan anosmia beberapa hari sebelum terjadinya demam (N. Chen et al., 2020; B. Huang et al., 2020a).

Sekitar 80% pasien rawat jalan infeksi SARS-CoV-2 memiliki gejala penyakit pernafasan ringan dan sekitar 15% pasien memerlukan rawat inap untuk pneumonia sedang hingga berat (Vancheri et al., 2020)

Perjalanan penyakit dapat menyebabkan kegagalan multiple organ secara cepat dan bahkan kematian pada pasien yang sakit parah (Wang et al., 2020).

Pasien (3%-29%) mungkin memerlukan dirawat di unit perawatan intensif (ICU) untuk menangani komplikasi, termasuk hipotensi atau gagal napas hipoksemia (C. Huang et al., 2020; Wang et al., 2020). Pasien dengan hipoksemia dan dispnea dapat berkembang dengan cepat menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), syok septik, disfungsi pembekuan darah, dan bahkan kegagalan organ multipel dalam 1 minggu dengan waktu rata-rata 8 hari. Tingginya insiden kegagalan multiorgan adalah salah satu ciri COVID-19 (C. Huang et al., 2020). Banyak dari pasien dengan gejala kritis memiliki penyakit penyerta, seperti penyakit ginjal, diabetes, hipertensi dan kardiovaskular. Selain itu, tingkat kematian relatif tinggi pada pasien COVID-19 dengan penyakit penyerta ini (B. Huang et al., 2020). Tingkat mortalitas tinggi terjadi pada pasien COVID-19 juga terkait dengan usia, dengan prosentase kematian tertinggi pada pasien berusia 40 tahun, dan tingkat

keparahan yang rendah terjadi pada anak-anak dan bayi dibandingkan pada orang dewasa (S. Y. Li et al., 2020).

Diagnosis infeksi CoV di awal perjalanan penyakit sangat penting untuk meminimalkan risiko wabah skala besar di rumah sakit dan masyarakat setempat (Ochani et al., 2021). Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC) dan WHO merekomendasikan spesimen pernapasan untuk tes amplifikasi asam nukleat SARS-CoV-2. Skrining pasien tanpa gejala dilakukan dengan menggunakan spesimen saluran pernapasan atas seperti swab nasofaring (NP), orofaringeal (OP), cuci/aspirasi nasofaring atau aspirasi hidung.(NA), usap tenggorokan saat pasien bergejala atau mereka yang batuk produktif disaring melalui spesimen pernapasan bagian bawah seperti dahak, aspirasi saluran pernapasan bagian bawah dan lavage bronkoalveolar. Dalam kebanyakan kasus, sensitivitas NP swab PCR untuk COVID-19 adalah <80% tergantung pada pengujian yang digunakan, metode pengadaan sampel, dan stadium penyakit. Saat infeksi berkembang dari saluran pernapasan atas ke bawah, sensitivitas swab NP semakin menurun tetapi spesimen pernapasan bawah seperti bronchoalveolar lavage (BAL) mungkin menawarkan hasil yang lebih tinggi (80-90%) (Verdoni et al., 2020). Terakhir, darah lengkap, urin, dan otopsi dari pasien yang meninggal juga dapat digunakan untuk mendeteksi keberadaan virus (Pan et al., 2020). Saliva juga sangat diterapkan untuk pengawasan laboratorium dalam pengaturan klinis yang sibuk karena mengurangi waktu tunggu pasien, dan mengurangi risiko penularan virus ke petugas kesehatan (To et al., 2020). Tingkat deteksi virus pernapasan dalam air liur telah dilaporkan sebanding dengan NP swab (Kim et al., 2016).

Hasil laboratorium awal pada pasien yang telah dinyatakan positif COVID-19 menunjukkan jumlah neutrofil tinggi ( $>0,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), limfopenia ( $<0,8 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), peningkatan protein C-reaktif (CRP;  $>4,75 \text{ mg/dL}$ ), dan peningkatan laktat dehidrogenase (LDH;  $>593 \text{ U/L}$ ) adalah prediktor terpenting kematian (J. Zhang et al., 2020). Perubahan hematologi umum terjadi dan termasuk limfoma -penia, penurunan jumlah CD4 dan CD8 secara signifikan, trombositopenia, dan kadang-kadang leukopenia. Limfosit CD4 $\beta$  dan CD8 $\beta$ T tampaknya memainkan peran penting dalam mengeliminasi sel yang terinfeksi virus, dan kedua jumlah sel tersebut berguna dalam memprediksi keparahan penyakit dan hasil klinis. Peningkatan serum amiloid A (SAA) juga diamati, dan tingkat peningkatan berkorelasi dengan keparahan penyakit. Infeksi bakteri atau jamur sekunder, gagal ginjal akut, cedera otot, infark miokard, dan perdarahan gastrointestinal adalah komplikasi yang paling umum. terkait dengan SARS-CoV (Tjendra et al., 2020). COVID-19 adalah coronavirus jenis baru sehingga perlu pemahaman lebih lanjut terkait hasil laboratotium terutama jumlah limfosit absolut untuk mendiagnosis penyakit dan tingkat keparahannya sehingga diharapkan dapat lebih mudah dalam menentukan tatalaksana yang akan dilakukan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi jumlah limfosit absolut dalam memprediksi hasil dan tingkat keparahan infeksi SARS-CoV-2 menggunakan metode narrative literatur review.

**LITERATURE REVIEW**

Hasil penelitian (Zafar et al., 2021) menunjukkan sebanyak 742 pasien dilakukan tes RNA SARS-CoV-2 dengan tes swab dan tes darah untuk jumlah limfosit. Dengan hasil klinis COVID-19 sebanyak 112 pasien (15,1%) positif swab dan 630 (84,9%) pasien swab negatif, jumlah limfosit tidak berbeda secara signifikan antara pasien swab-negatif dan swab-positif. Dari 742 pasien, 584 (78,7%) masih hidup setelah 30 hari, sementara 158 (21,3%) meninggal, tingkat kematian adalah 33,9% (38/112) pada pasien swab-positif dan 19,1% (120/630) pada pasien swab-negatif. Pasien swab-positif yang meninggal lebih mungkin menjadi perokok dan memiliki tingkat komorbiditas yang lebih tinggi. Jumlah limfosit secara signifikan lebih rendah pada pasien yang meninggal (1,22 vs. 0,76) pada populasi total dan secara tidak signifikan lebih rendah pada populasi swab-positif. Limfosit memainkan peran penting dalam respon imun terhadap infeksi virus. Perubahan limfosit absolut telah dijelaskan dalam beberapa infeksi pernapasan yang disebabkan oleh RNA-virus. Pada infeksi SARS-CoV-2, limfopenia didefinisikan sebagai tingkat jumlah limfosit kurang dari  $1,5 \times 10^9/l$ , telah dilaporkan secara konsisten dan dikaitkan dengan tingkat keparahan COVID-19.

Penelitian lain menunjukkan dari 160 pasien positif COVID-19, didapatkan 94,4% dari pasien (151/160) memiliki kondisi klinis utama saat masuk adalah pneumonia terkait SARS-CoV-2. Untuk sembilan pasien sisanya, rawat inap karena gejala neurologis (n = 2), demam dengan kondisi immunocompromising (n = 2), eksantema (n = 1), atau demam dengan kebutuhan isolasi karena alasan kesehatan masyarakat (n = 4). Penilaian subset limfosit darah perifer tersedia pada awal untuk semua pasien yang disertakan. Penurunan jumlah limfosit absolut pada awal setelah dinyatakan positif COVID-19 mungkin dapat berguna untuk mengidentifikasi pasien dengan peningkatan risiko perkembangan penyakit yang lebih parah ((Iannetta et al., 2021).

Penelitian lain menunjukkan dari 57 pasien COVID-19 rawat inap didapat 30% pasien (N = 18) dirawat di ICU dan mortalitas adalah 16% (N = 9). Angka hitung limfosit pada pasien yang dirawat di ICU lebih rendah ( $0,8 \pm 0,11 \times 10^3/\mu L$ ) dibandingkan pasien yang dirawat inap non-ICU ( $1,4 \pm 0,15 \times 10^3/\mu L$ ) ((Wagner et al., 2020).

**METHOD**

Penelitian ini berbasis pengkajian literatur dari beberapa sumber jurnal nasional maupun skala internasional di pubmed, Google scholar dan sciencedirect pada tahun 2020-2022. Pencarian jurnal dilakukan dengan menggunakan kata kunci limfosit absolut (absolute lymphocytes), laboratorium (laboratory), keparahan (severity), COVID-19. Jurnal yang telah didapatkan akan dipilih sesuai dengan Jkriteria inklusi

**Table 1 sehingga mendapat hasil yang relevan**

No	Inklusi	Ekslusi
1.	Jurnal harus berkaitan dengan limfosit	Publikasi tidak sah

	absolut pada pasien COVID-19	
2.	jurnal harus full teks	Tek jurnal tidak lengkap
3.	Jurnal dipublikais pada tahun 2020-2022	Publikasi dibawah tahun 2020

Setelah dilakukan proses pemilihan jurnal (gambar 1) kemudian dianalisis dan dikaji dengan *narrative methods*.



**RESULT AND DISCUSSION**

**Table 2 Hasil Penelitian Terdahulu**

No	Judul	Penelitian (Tahun)	Hasil
1.	<b>A Retrospective Observational Study: Is Absolute Lymphocyte Count a Prognostic Marker in COVID-19?</b>	(Zafar et al., 2021)	Penurunan jumlah limfosit absolut terlihat pada pasien yang memiliki tingkat komorbid yang tinggi dan pada pasien yang meninggal karena COVID-19.
2.	Baseline T-lymphocyte subset absolute counts can predict both outcome and severity in SARS-CoV-2 infected patients: a single center study	(Iannetta et al., 2021)	Penurunan jumlah limfosit absolut pada awal setelah dinyatakan positif COVID-19 mungkin dapat berguna untuk mengidentifikasi pasien dengan peningkatan risiko perkembangan

			penyakit yang lebih parah.
3.	Absolute lymphocyte count is a prognostic marker in Covid-19: A retrospective cohort review	(Wagner et al., 2020)	Limfositopenia lebih sering ditemukan pada pasien yang dirawat di Unit Perawatan Intensif (ICU), a penanda keparahan penyakit, dan lebih beresiko untuk terjadinya cedera ginjal akut (AKI), penanda kegagalan organ.

**CONCLUSION AND RECOMMENDATION**

Limfosit absolut merupakan hasil tes laboratorium yang dapat dijadikan sebagai penanda tingkat keparahan pasien COVID-19 sehingga selanjutnya dapat dikasi mengenai tatalaksana yang paling tepat sesuai dengan tingkat keparahan pasien COVID-19. Pasien yang terinfeksi mungkin mengalami limfopenia yang merupakan manifestasi laboratorium yang paling umum, sehingga pemeriksaan laboratorium lainnya dan pemeriksaan radiologi perlu dilakukan agar dapat menentukan tingkat keparahan pasien dan terapi yang lebih sesuai

**REFERENCE**

Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W. W., Li, V. W., Mentzer, S. J., & Jonigk, D. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 383(2), 120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJM0A2015432>

Aminjafari, A., Ghasemi, S., Robson, B., Lai, C., Shih, T., Ko, W., Tang, H., Hsueh, P., Wang, C., Pan, R., Wan, X., Tan, Y., Xu, L., McIntyre, R. S., Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., & Yang, L. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Brain Behav Immun.*, 50889-1591(January), 30511-0.

Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., Zhang, W., Li, J., Zhao, D., Xu, D., Gong, Q., Liao, J., Yang, H., Hou, W., & Zhang, Y. (2020). Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet (London, England)*, 395(10226), 809. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)

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. *The 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)

Fu, M., Liu, Y., Wang, G., Wang, P., Zhang, J., Chen, C., Zhao, M., Zhang, S., Jiao, J., Ouyang, X., Yu, Y., Wen, B., He, C., Wang, J., Zhou, D., & Xiong, X. (2022). A protein-protein interaction map reveals that the *Coxiella burnetii* effector CirB inhibits host proteasome activity. *PLoS Pathogens*, 18(7 July). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1010660>

Huang, B., Ling, R., Cheng, Y., Wen, J., Dai, Y., Huang, W., Zhang, S., Lu, X., Luo, Y., & Jiang, Y. Z. (2020a). Characteristics of the Coronavirus Disease 2019 and related Therapeutic Options. *Molecular Therapy. Methods & Clinical Development*, 18, 367. <https://doi.org/10.1016/J.OMTM.2020.06.013>

Huang, B., Ling, R., Cheng, Y., Wen, J., Dai, Y., Huang, W., Zhang, S., Lu, X., Luo, Y., & Jiang, Y. Z. (2020b). Characteristics of the Coronavirus Disease 2019 and related Therapeutic Options. *Molecular Therapy. Methods & Clinical Development*, 18, 367. <https://doi.org/10.1016/J.OMTM.2020.06.013>

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

Iannetta, M., Buccisano, F., Fraboni, D., Malagnino, V., Campogiani, L., Teti, E., Spalliera, I., Rossi, B., di Lorenzo, A., Palmieri, R., Crea, A., Zordan, M., Vitale, P., Voso, M. T., Andreoni, M., & Sarmati, L. (2021). Baseline T-lymphocyte subset absolute counts can predict both outcome and severity in SARS-CoV-2 infected patients: a single center study. *Scientific Reports*, 11(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90983-0>

Jones, D. L., Baluja, M. Q., Graham, D. W., Corbishley, A., McDonald, J. E., Malham, S. K., Hillary, L. S., Connor, T. R., Gaze, W. H., Moura, I. B., Wilcox, M. H., & Farkas, K. (2020). Shedding of SARS-CoV-2 in feces and urine and its potential role in person-to-person transmission and the environment-based spread of COVID-19. *The Science of the Total Environment*, 749. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2020.141364>

Kim, Y. G., Yun, S. G., Kim, M. Y., Park, K., Cho, C. H., Yoon, S. Y., Nam, M. H., Lee, C. K., Cho, Y. J., & Lim, C. S. (2016). Comparison between Saliva and Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of Respiratory Viruses by Multiplex Reverse Transcription-PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(1), 226–233. <https://doi.org/10.1128/JCM.01704-16>

Lai, C. C., Shih, T. P., Ko, W. C., Tang, H. J., & Hsueh, P. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(3).

- <https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2020.105924>  
Leung, K., Shum, M. H. H., Leung, G. M., Lam, T. T. Y., & Wu, J. T. (2021). Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Euro Surveillance: Bulletin European Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 26(1). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.26.1.2002106>
- Li, H., Liu, L., Zhang, D., Xu, J., Dai, H., Tang, N., Su, X., & Cao, B. (2020). SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet (London, England)*, 395(10235), 1517–1520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., 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. *The New England Journal of Medicine*, 382(13), 1199–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2001316>
- Li, S. Y., Tang, Y. S., Chan, Y. J., & Tarng, D. C. (2020). Impact of the COVID-19 pandemic on the management of patients with end-stage renal disease. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*, 83(7), 628–633. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000356>
- Lin, L., Lu, L., Cao, W., & Li, T. (2020). Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 727–732. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>
- Ochani, R. K., Asad, A., Yasmin, F., Shaikh, S., Khalid, H., Batra, S., Sohail, M. R., Mahmood, S. F., Ochani, R., Arshad, M. H., Kumar, A., & Surani, S. (2021). COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infezioni in Medicina*, 29(1), 20–36.
- Ophinni, Y., Hasibuan, A. S., Widhani, A., Maria, S., Koesnoe, S., Yunihasuti, E., Karjadi, T. H., Rengganis, I., & Djauzi, S. (2020). COVID-19 Vaccines: Current Status and Implication for Use in Indonesia. *Acta Medica Indonesiana*, 52(4), 388–412.
- Pan, Y., Zhang, D., Yang, P., Poon, L. L. M., & Wang, Q. (2020). Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *The Lancet. Infectious Diseases*, 20(4), 411–412. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4)
- Samudrala, P. K., Kumar, P., Choudhary, K., Thakur, N., Wadekar, G. S., Dayaramani, R., Agrawal, M., & Alexander, A. (2020). Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *European Journal of Pharmacology*, 883. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2020.173375>
- Stasi, C., Fallani, S., Voller, F., & Silvestri, C. (2020). Treatment for COVID-19: An overview. *European Journal of Pharmacology*, 889. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2020.173644>
- Tjendra, Y., Abdulaziz, ;, al Mana, F., Espejo, A. P., Akgun, Y., Millan, N. C., Gomez-Fernandez, C., & Cray, C. (2020). Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients A Review of Multiple Biomarkers. *Arch Pathol Lab Med*, 144, 1465–1474. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0471-SA>
- To, K. K. W., Tsang, O. T. Y., Yip, C. C. Y., Chan, K. H., Wu, T. C., Chan, J. M. C., Leung, W. S., Chik, T. S. H., Choi, C. Y. C., Kandamby, D. H., Lung, D. C., Tam, A. R., Poon, R. W. S., Fung, A. Y. F., Hung, I. F. N., Cheng, V. C. C., Chan, J. F. W., & Yuen, K. Y. (2020). Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 841–843. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAA149>
- 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. *The New England Journal of Medicine*, 382(16), 1564–1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMC2004973>
- Vancheri, S. G., Saviotto, G., Ballati, F., Maggi, A., Canino, C., Bortolotto, C., Valentini, A., Dore, R., Stella, G. M., Corsico, A. G., Iotti, G. A., Mojoli, F., Perlini, S., Bruno, R., & Preda, L. (2020). Radiographic findings in 240 patients with COVID-19 pneumonia: time-dependence after the onset of symptoms. *European Radiology*, 30(11), 6161. <https://doi.org/10.1007/S00330-020-06967-7>
- Verdoni, L., Mazza, A., Gervasoni, A., Martelli, L., Ruggeri, M., Ciuffreda, M., Bonanomi, E., & D'Antiga, L. (2020). An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*, 395(10239), 1771–1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
- Wagner, J., DuPont, A., Larson, S., Cash, B., & Farooq, A. (2020). Absolute lymphocyte count is a prognostic marker in Covid-19: A retrospective cohort review. *International Journal of Laboratory Hematology*, 42(6), 761–765. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13288>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020a). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.1585>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020b). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.1585>

- Wichmann, D., Sperhake, J. P., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C., Heinemann, A., Heinrich, F., Mushumba, H., Kniep, I., Schröder, A. S., Burdelski, C., de Heer, G., Nierhaus, A., Frings, D., Pfefferle, S., Becker, H., Bredereke-Wiedling, H., de Weerth, A., Paschen, H. R., ... Kluge, S. (2020). Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, 173(4), 268–277. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 324(8), 782–793. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.12839>
- Zafar, M., Shahbaz, M., Karkhanis, M., Abdelbagi, M., Mankanjuola, O. A., Pun, B., Randhawa, R. S., Cuison, F., Safarova, D., Ojofeitimi, O., Lawrence, K., Farooq, M., Eldebri, R., Alam, S., Barry, L., Khanna, A., Subba, K., Elyasaky, A., Nooredinvand, H. A., ... Dashora, U. (2021). A Retrospective Observational Study: Is Absolute Lymphocyte Count a Prognostic Marker in COVID-19? *Cureus*, 13(7). <https://doi.org/10.7759/cureus.16554>
- Zeng, L., Xia, S., Yuan, W., Yan, K., Xiao, F., Shao, J., & Zhou, W. (2020). Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatrics*, 174(7), 722–725. <https://doi.org/10.1001/JAMAPEDIATRICS.2020.0878>
- Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N., & Slutsky, A. S. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*, 46(4), 586–590. <https://doi.org/10.1007/S00134-020-05985-9>
- Zhang, J., Litvinova, M., Liang, Y., Wang, Y., Wang, W., Zhao, S., Wu, Q., Merler, S., Viboud, C., Vespignani, A., Ajelli, M., & Yu, H. (2020). Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science (New York, N.Y.)*, 368(6498), 1481–1486. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABB8001>