



Predictive Analysis of NLR, Absolute Lymphocyte Count, and CT-Value on The Severity of Covid-19 Patients

Analisis Prediksi NLR, Absolute Lymphocyte Count, dan CT-Value Terhadap Derajat Keparahan Pasien Covid-19

Bastiana^{1*}, Adyan Donastin¹, Devi Maya Arista², Prima Ardiansah Surya¹

¹Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya. Jl. Jemursari No. 51-57, Wonocolo, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia. Tel.: (031) 8479070

²Prodi Pendidikan Bidan, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya Malang. Jl. Veteran Malang, Jawa Timur, Indonesia

ABSTRACT

Laboratory parameters in Covid-19 patients may have a relationship with the clinical severity of the patient on arrival. This study aims to Analyzing the relationship between NLR, ALC, and CT values with the clinical severity of Covid-19 patients on arrival. A total of 101 subjects were collected from medical records of RSI Jemursari Surabaya from April to September 2020. The correlation laboratory parameters (NLR, ALC, and CT-value) with the severity of Covid-19 patients (mild, moderate, severe and critical) were analyzed using One Way Anova and Kruskal Wallis. The relationship of NLR with severity (p-value=0.143), ALC with severity (p-value=0.165), and CT-value with severity (p-value= 0.987). Patients with COVID-19 tend to have a high NLR in all clinical conditions. The mean value of the ALC was within normal limits for all degrees of severity. There is no significant relationship between NLR, ALC, CT-value with the severity of Covid-19 patients.

Keywords: Covid-19, CT-Value, Absolute Lymphocyte Count (ALC), NLR, Severity

ABSTRAK

Parameter laboratorium pada pasien Covid-19 kemungkinan memiliki hubungan dengan derajat keparahan klinis pasien saat kedatangan. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis hubungan parameter NLR, ALC, dan CT-value dengan derajat keparahan klinis pasien Covid pada saat kedatangan. Sebanyak 101 sampel dikumpulkan dari data rekam medik RSI Jemursari Surabaya dari April hingga September 2020. Hubungan parameter laboratorium (NLR, ALC, dan CT-value) dengan derajat keparahan klinis pasien Covid-19 (ringan, sedang, berat dan kritis) dianalisis menggunakan uji One Way Anova atau Kruskal Wallis. Data dianalisis secara statistik menggunakan SPSS versi 21. Hubungan NLR dengan derajat keparahan klinis memiliki p-value=0,143, ALC, dengan derajat keparahan klinis memiliki nilai-p=0,165, dan CT-value dengan derajat keparahan klinis memiliki nilai-p=0,987. Pasien dengan Covid-19 cenderung memiliki NLR tinggi pada semua kondisi klinis. Rata-rata nilai ALC berada dalam batas normal pada semua derajat

OPEN ACCESS

ISSN 2580-7730 (online)

Edited by:

Andika Aliviameita

***Correspondence:**

Bastiana

dr.bastiana@unusa.ac.id

Received: 09 Juni 2022

Accepted: 05 Juli 2022

Published: 31 Juli 2022

Citation:

Bastiana, Donastin A, Arista DM,
and Surya PA (2022)

Predictive Analysis of NLR, Absolute
Lymphocyte Count, and CT-Value
on The Severity of Covid-19
Patients

Medicra (Journal of Medical
Laboratory Science/Technology).

5:1.

doi: 10.21070/medicra.v5i1.1625

keparahan. Tidak ada hubungan signifikan antara NLR, ALC, CT-value terhadap derajat keparahan pasien Covid-19.

Kata Kunci: Covid-19, CT-value, Keparahan, ALC, NLR

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Kasus pertama dilaporkan di China pada akhir tahun 2019 dan selanjutnya menyebar ke seluruh dunia [Zhou et al. \(2020\)](#).

Manifestasi klinis Covid-19 bervariasi mulai dari asimtomatik hingga simtomatik dengan gejala demam, batuk, sesak nafas, sakit kepala, sakit tenggorokan, dan rinorea. Sebagian pasien dapat mengalami gejala yang berhubungan dengan gastrointestinal seperti mual dan diare. Pasien dapat mengalami manifestasi klinis berat meliputi pneumonia berat, sepsis, syok sepsis, acute respiratory distress syndrome (ARDS), dan multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Pasien dengan usia tua (>65 tahun), merokok, memiliki komorbid hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular, penyakit paru obstruktif kronik, dan keganasan memiliki risiko lebih tinggi mengalami derajat penyakit yang lebih berat dan mortalitas yang lebih tinggi jika terinfeksi Covid-19 [Zheng et al. \(2020\)](#) dan [Guan et al. \(2020\)](#).

Rasio netrofil/ limfosit (NLR) memiliki nilai prognostik dalam penentuan derajat penyakit. Pasien dengan Covid-19 kondisi berat cenderung memiliki jumlah neutrofil yang tinggi namun dengan jumlah limfosit yang rendah dibandingkan pasien Covid-19 dengan kondisi yang tidak berat, sehingga NLR pada pasien dengan kondisi berat terhitung lebih tinggi [Qin et al., \(2020\)](#). Paru-paru memiliki respon inflamasi yang menyeluruh jika dihadapkan dengan infeksi, termasuk infiltrasi neutrofil dan makrofag akibat sinyal kemotaksis. Hasil pemeriksaan laboratorium yang tidak normal juga bisa ditemukan pada pasien Covid-19, seperti limfopenia, peningkatan lactate dehydrogenase (LDH) dan meningkatnya marker inflamasi seperti *C-Reactive Protein* (CRP), D-dimer, ferritin, dan interleukin-6 (IL-6). Hal ini berhubungan dengan peningkatan mortalitas yang signifikan [Levi et al. \(2020\)](#). Penelitian ini akan berfokus pada analisis prediksi NLR ratio, Absolute Lymphocyte Count (ALC), serta nilai cycle threshold (CT-value) dari Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) terhadap derajat keparahan klinis pasien Covid-19.

METODE

Jenis penelitian ini adalah analitik observasional. Desain penelitian menggunakan *cross sectional* untuk menilai sebab akibat dari variabel bebas (prediksi NLR Ratio, Absolute Lymphocyte Count (ALC), dan CT Value dengan variabel tergantung yaitu derajat keparahan pada saat awal kedatangan di Unit Gawat Darurat (UGD). Derajat keparahan didasarkan pada parameter keluhan, laboratoris, radiologis, dan penggunaan alat bantu oksigen yang diklasifikasikan menjadi: ringan, sedang, berat, dan kritis sesuai dengan Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Covid-19 Revisi ke-5. Tempat dan Waktu Penelitian adalah di RSI Jemursari Surabaya pada Maret-Agustus 2021.

Subjek penelitian adalah semua pasien Covid yang dirawat di RS Islam Jemursari Surabaya mulai April-September 2020 lewat rekam medis, yang diambil dengan purposive sampling. Data yang terkumpul akan diuji normalitasnya, jika data berdistribusi normal, akan dilakukan Uji One Way Anova, jika tidak berdistribusi normal, maka dilakukan uji statistik Kruskal-Wallis. Data diolah menggunakan SPSS versi 21.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian, terkumpul 101 data yang memiliki data keluhan, laboratoris, dan radiologis yang lengkap dan sesuai dengan tujuan penelitian. Uji normalitas pada ketiga variabel didapatkan hanya NLR yang berdistribusi normal ($p = 0,077$), dua variabel lainnya tidak berdistribusi normal dengan masing-masing nilainya berturut-turut: ALC ($p < 0,001$), dan CT Value ($p = 0,007$).

Variabel dependen diklasifikasikan menjadi derajat keparahan ringan, sedang, berat, dan kritis sesuai dengan parameter keluhan, laboratoris, radiologis, dan penggunaan alat bantu oksigen menurut Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Covid-19 revisi ke-5 dari Kemenkes. Terdapat 17 subjek berada pada derajat keparahan ringan, 47 subyek sedang, 21 subyek berat, dan 16 subjek kritis.

Pada Tabel 1. Tidak ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan derajat keparahan pasien saat kedatangan, (nilai $p = 0,383$). Dari kelima komorbid yang dimasukkan dalam penelitian, yaitu diabetes melitus, hipertensi, stroke, gagal ginjal, dan tuberkulosis paru, hanya diabetes melitus yang memiliki hubungan signifikan dengan derajat keparahan saat kedatangan, nilai $p = 0,006$. Komorbid lainnya tidak dapat dianalisis karena keterbatasan jumlah subjek.

Untuk variabel umur, tidak ada hubungan signifikan antara pertambahan umur dengan derajat keparahan saat kedatangan, nilai $p = 0,055$. Rata-rata dan standar deviasi dari variabel umur hampir memiliki nilai yang berdekatan pada semua kelompok tingkat keparahan. Begitu juga pada lama perawatan, tidak ada hubungan signifikan antara lama perawatan dengan derajat keparahan, nilai $p = 0,360$.

Pada Tabel 2, terlihat parameter Neutrofil Limfosit Ratio, secara statistik menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara NLR dengan derajat keparahan pasien saat kedatangan ($p\text{-value} = 0,143$).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nilai NLR tidak memiliki hubungan bermakna terhadap derajat keparahan pasien Covid-19. Pada studi ini ditemukan kenaikan angka NLR pada semua tingkat kondisi derajat keparahan klinis pasien. Nilai NLR yang normal berkisar pada 0,78 sampai 3,53 [Forget et al. \(2017\)](#). Satu studi mengemukakan bahwa NLR yang melebihi 6,5 pada infeksi Covid-19 berkemungkinan untuk menuju kondisi klinis yang kurang menguntungkan, NLR yang melebihi 9 berkemungkinan besar mengarah ke kematian [Pirsalehi et](#)

al. (2020).

Pada studi ini, ditemukan nilai rerata NLR yang cukup tinggi namun dengan standar deviasi yang cukup besar baik pada derajat ringan, sedang, berat maupun kritis. Meski pada penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara nilai NLR dengan derajat keparahan klinis

pasien Covid-19, naiknya nilai NLR dari nilai normal pada penelitian ini mendukung temuan penelitian terdahulu bahwa pada infeksi Covid-19 terjadi peningkatan NLR.

TABEL 1. Data demografi, komorbid, dan lama perawatan

	Ringan (n)	Sedang (n)	Berat (n)	Kritis (n)	nilai p
Total	17	47	21	16	
Jenis Kelamin					
Laki-laki	8	29	14	7	0,383
Perempuan	9	18	7	9	
Komorbid					
DM					
Ya	11	11	11	4	0,006
Tidak	6	36	10	12	
HT					
Ya	2	5	6	2	-
Tidak	15	42	15	14	
Stroke					
Ya	2	2	0	0	-
Tidak	15	45	21	16	
Gagal Ginjal					
Ya	0	1	1	0	-
Tidak	17	46	20	16	
Tuberkulosis Paru					
Ya	0	4	0	1	-
Tidak	17	43	21	15	
	Ringan Mean (Standar deviasi)	Sedang Mean (Standar deviasi)	Berat Mean (Standar deviasi)	Kritis Mean (Standar deviasi)	nilai p
Umur	54,3 (14,5)	48,8 (19,3)	60,3 (8,6)	55,9 (15,7)	0,055
Lama perawatan	10,5 (5,3)	11,9 (5,4)	11,2 (5,4)	14,1 (8,7)	0,360

TABEL 2. Neutrofil Limfosit Ratio (NLR) dan derajat keparahan pada pasien dengan Covid-19

	n	NLR rata-rata (standar deviasi)	p value (One Way Anova)
Ringan	17	54,6 (19,5)	0,143
Sedang	47	62 (20,7)	
Berat	21	63,4 (19,6)	
Kritis	16	70,3 (13,3)	

TABEL 3. Limfosit Count Absolut (LCA) dan derajat keparahan pada pasien dengan Covid-19

	n	LCA median (minimum-maksimum) K/uL	p value (Kruskall Wallis test)
Ringan	17	1,3 (0,7-11)	0,165
Sedang	47	1,1 (0,3-5,7)	
Berat	21	0,9 (0,3-28,1)	
Kritis	16	1,1 (0,4-3,3)	

TABEL 4. CT-Value dan derajat keparahan pada pasien dengan Covid-19

	n	CT-value median (minimum-maksimum)	p value (Kruskall Wallis test)
Ringan	17	31 (18-36)	0,987
Sedang	47	30 (13-37)	
Berat	21	32 (16-37)	
Kritis	16	29,5 (21-37)	

Tingginya NLR disebabkan oleh meningkatnya jumlah neutrofil dan menurunnya jumlah limfosit. Respon inflamasi dapat memicu produksi neutrofil dan mempercepat apoptosis dari limfosit. Kerusakan regulasi respon sel imun dan konsekuensi dari abnormalitas imun ditengarai memegang peranan pada derajat berat penyakit yang disebabkan oleh virus [Liu et al. \(2020\)](#). Studi sebelumnya, mengatakan bahwa pasien Covid-19 yang bergejala berat cenderung memiliki jumlah neutrofil yang tinggi dengan jumlah limfosit yang rendah, daripada pasien Covid-19 yang tidak berat. Sehingga NLR pada pasien dengan kondisi berat menjadi lebih tinggi [Qin et al. \(2020\)](#).

Pada parameter ALC seperti yang tertera di Tabel 3, secara statistik tidak ada hubungan yang signifikan antara nilai ALC dengan derajat keparahan saat kedatangan (p -value = 0,165). Pada penelitian ini, ditemukan Absolute Lymphocyte Count (ALC) tidak memiliki hubungan signifikan terhadap tingkat keparahan pasien dengan Covid-19. Sejalan dengan penelitian ini, studi lain mengemukakan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara ALC dengan derajat keparahan penyakit dengan parameter kematian dan penggunaan ventilator [Illg et al. \(2021\)](#). Hasil Pada penelitian sebelum adanya Covid, limfopenia dengan jumlah limfosit < $1,1 \times 10^9/L$, berhubungan dengan naiknya angka rawat inap sebanyak 1,4 kali, dan peningkatan infeksi yang berlanjut kematian sebanyak 1,7 kali [Warny et al. \(2018\)](#).

Kondisi limfositopenia yang terjadi pada pasien Covid-19, berkemungkinan memiliki korelasi dengan peningkatan keparahan penyakit [Yang et al. \(2020\)](#). Limfositopenia adalah manifestasi sistemik yang umum dari banyak penyakit virus, misalnya pada Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus (SARS - CoV) dan Middle Eastern Respiratory Syndrome coronavirus (MERS - CoV) [Yang et al. \(2020\)](#). Pada studi sebelumnya, pemeriksaan laboratorium pasien Covid-19 diawal perjalanan penyakit, menunjukkan jumlah total sel darah putih yang tetap normal atau menurun disertai jumlah limfosit yang juga menurun [Han et al. \(2020\)](#). Penurunan limfosit ini ditengarai karena pada dinding sel dari limfosit terdapat reseptor ACE-2, sehingga sel limfosit yang terinfeksi akan lisis [Xu et al. \(2020\)](#). Studi di Tiongkok pada 1099 subyek, menemukan 33,7 % pasien mengalami leukopenia dan 83,2% pasien mengalami limfositopenia pada awal kedatangan [Guan et al. \(2020\)](#).

Dalam penelitian ini, ALC terkesan normal pada semua derajat keparahan. Nilai yang dalam batas normal

dimungkinkan karena sampel yang kurang banyak dengan pengambilan sampel hanya pada awal rawat inap, tanpa pengambilan secara serial. Studi lain, menemukan adanya penurunan limfosit yang perlahan pada sampel yang diambil secara serial, terutama pada pasien yang masuk ke ICU [Tavakolpur et al. \(2020\)](#).

Pada Tabel 4, terlihat parameter CT-Value secara statistik menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara nilai CT-value dengan derajat keparahan pasien saat kedatangan (p -value = 0,987). Pada hasil penelitian ini, CT Value tidak berhubungan dengan derajat keparahan COVID-19. Hal ini dimungkinkan oleh pengambilan sampel yang masih pada awal gejala saat pasien akan dirawat-inapkan. Selaras dengan hal tersebut, penelitian lain menyebutkan tidak ada hubungan antara CT-value dengan derajat keparahan penyakit yang mana juga berkaitan dengan waktu pengambilan sampel [Shah et al. \(2021\)](#).

KESIMPULAN

Tidak ada hubungan signifikan antara NLR, ALC, dan CT Value terhadap tingkat keparahan COVID-19 pada awal kedatangan.

KONTRIBUSI PENULIS

Adapun penulis pertama dan kedua berkontribusi dalam konsepsi atau desain karya, pengumpulan data, analisis dan interpretasi data, penyusunan artikel, revisi kritis artikel, persetujuan akhir versi yang akan diterbitkan. Penulis ketiga berkontribusi dalam pengumpulan data, analisis dan interpretasi data, revisi kritis artikel. Penulis keempat berkontribusi dalam penyusunan artikel, revisi kritis artikel, dan persetujuan akhir dari versi yang akan diterbitkan.

PENDANAAN

Sumber pendanaan penelitian ini berasal dari pemberian dana hibah penelitian internal tahun 2021 oleh Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya yang telah memberi bantuan penelitian melalui pemberian dana hibah penelitian internal tahun 2021.

REFERENSI

- Forget, P., Khalifa, C., Defour, J., Latinne, D., Pel, M.V., Kock, M. (2017). What is the normal value of the neutrophil to lymphocyte ratio. *BMC Research Notes*, 10(1), 12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., Li, S., Wang, J., Liang, Z., Peng, Y., Wei, L., Liu, Y., Hu, H., Peng, P., Wang, J., Liu, J., Chen, Z., Li, G., Zheng, Z., Qiu, S., Luo, J., Ye, C., Zhu, S., Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382 (18), 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Han, R., Hang, R., Jiang, H., Dong, J., Peng, H., Zhang, D. (2020) Early Clinical and CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *American Journal of Roentgenology*, 215(2), 338-343. doi: 10.2214/AJR.20.22961
- Illg, Z., Muller, G., Mueller, M., Nippert, J., Allen, B. (2021). Analysis of absolute lymphocyte count in patients with COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*, 46, 16-19. doi: 10.1016/j.ajem.2021.02.054
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19) Edisi 5* (pp. 91-92). Jakarta: Kemenkes RI.
- Levi, M., Thachil, J., Iba, T., Levy, J.H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematology*, 7(6), e438-e440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9
- Liu, Y., Du, X., Chen, J., Jin, Y., Peng, L., Wang H.H.X., Luo, M., Chen, L., Zhao, Y. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *The British Infection Association*, 81(1), e6-e12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002
- Pirsalehi A., Salari, S., Baghestani, A., Vahidi, M., Khave, L.J., Akbari, M.E., Bashash, D. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) greater than 6,5 may reflect the progression of COVID-19 towards an unfavorable clinical outcome. *Iranian Journal of Microbiology*, 12(5), 466-474. doi: 10.18502/ijm.v12i5.4609
- Shah, S., Singhal, T., Davar, N., Thakkar, P. (2021). No correlation between Ct values and severity of disease or mortality in patients with COVID 19 disease. *Indian Journal of Microbiology*, 39(1), 116-117. doi: 10.1016/j.ijmmb.2020.10.021
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tang, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., Tian, D. (2020) Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infection Disease*, 71(15), 762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
- Tavakolpour S., Rakhshandehroo T., Wei E.X., Rashidan, M. (2020). Lymphopenia during the COVID-19 infection: What is shows and what can be learned. *Immunology Letters*. 225, 31-32. doi: 10.1016/j.imlet.2020.06.013
- Warny, M., Helby, J., Nordestgaard, B.G., Birgens, H., Bojesen, S.E. (2018). Lymphopenia and risk of infection and infection-related death in 98,344 individuals from a prospective Danish population based study. *Public Library of Science*, 15 (11), e1002685. doi: 10.1371/journal.pmed.1002685
- 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. *International Journal of Oral Science*. 12, 8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- Yang, A., Liu, J., Tao, W., Li, H. (2020). The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*, 84, 106504. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504
- 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. *Journal Infection*, 81(2), e16-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
- Zhou, P., Yang, X., Wang, X., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H., Zhu, Y., Li, B., Huang, C., Chen, H., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R., Liu, M., Chen, Y., Shen, X., Wang, X., Zheng, X., Zhao, K., Chen, Q., Deng, F., Liu, L., Yan, B., Zhan, F., Wang, Y., Xiao, G., Shi, Z., (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2022 Bastiana, Donasti, Arista, and Surya. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.