

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN HITUNG LIMFOSIT ATIPIK
HAPUSAN DARAH TEPI DENGAN
HIGH FLUORESCENCE LYMPHOCYTE COUNT
ALAT XN 3000 DAN KADAR CRP PENDERITA *SARS-COV-2***



Oleh:

**Wulyansari, dr
NIM 011818156303**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
DEPARTEMEN/INSTALASI PATOLOGI KLINIK FAKULTAS
KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
2022**

**KARYA AKHIR
HUBUNGAN HITUNG LIMFOSIT ATIPIK
HAPUSAN DARAH TEPI DENGAN
HIGH FLUORESCENCE LYMPHOCYTE COUNT
ALAT XN 3000 DAN KADAR CRP PENDERITA *SARS-COV-2***



Oleh:

**Wulyansari, dr
NIM 011818156303**

Pembimbing:

**Dr. Paulus B. Notopuro, dr.,Sp.PK(K)
Arifoel Hajat, dr., SpPK(K)
Atika,S.Si., M.Kes**

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I

**DEPARTEMEN/INSTALASI PATOLOGI KLINIK FAKULTAS
KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA**

2022

LEMBAR PENGESAHAN
LAPORAN KARYA AKHIR
“HUBUNGAN HITUNG LIMFOSIT ATIPIK HAPUSAN DARAH TEPI
DENGAN *HIGH FLUORESCENCE LYMPHOCYTE COUNT* ALAT XN 3000
DAN KADAR CRP PENDERITA SARS-COV-2”

Peneliti :
Wulyansari, dr
NIM.011818156303

Karya akhir ini telah diuji oleh Tim Penguji dalam rangka memenuhi persyaratan
Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya

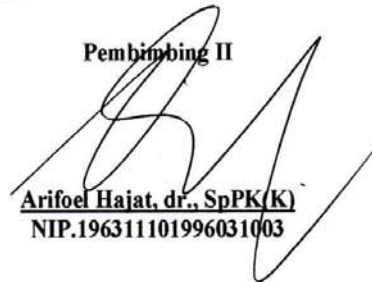
Selasa, 21 Juni 2022

Pembimbing I



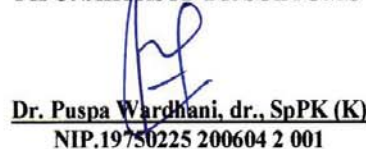
Dr. Paulus B. Notopuro, dr.Sp.PK(K)
NIP. 19770505 200912 2 001

Pembimbing II



Arifoel Hajat, dr., SpPK(K)
NIP.196311101996031003

Ketua Program Studi
Departemen Patologi Klinik
FK UNAIR/RSUD DR SOETOMO



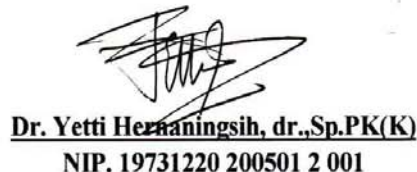
Dr. Puspa Wardhani, dr., SpPK (K)
NIP.19750225 200604 2 001

Kepala Urusan Litbang
Departemen Patologi Klinik
FK UNAIR/RSUD DR SOETOMO



Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., SpPK(K)
NIP.19560214 198502 1 001

Ketua Departemen Patologi Klinik
FK UNAIR/RSUD Dr. SOETOMO Surabaya



Dr. Yetti Hermaningsih, dr., Sp.PK(K)
NIP. 19731220 200501 2 001

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Karya Akhir ini diujikan pada tanggal 21 Juni 2022 dengan susunan penguji sebagai berikut :

1. **Dr. Hartono Kahar, dr., Sp.PK(K)-MQIH**
2. **Dr. Puspa wardhani, dr., Sp.PK (K)**
3. **Ferdy R Marpaung, dr., Sp.PK(K)**

Pembimbing Statistik :

Atika,S.Si., M.Kes

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Wulyansari

NIM : 011818156303

Status : Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr.
Soetomo Surabaya.

Menyatakan bahwa isi dokumen karya tulis akhir ini adalah asli karya penulis,
kecuali bagian-bagian yang merupakan acuan dan telah disebutkan sumbernya,
baik teks karangan dan daftar pustaka.

Surabaya, 14 Juni 2022

A handwritten signature in black ink is written over a yellow revenue stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text '10000', 'METRAI', 'TEMPEL', and a serial number '36A0X88851574'.

Wulyansari, dr.

NIM 011818156303

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena atas rahmat dan karuniiaNya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir yang berjudul “**hubungan hitung limfosit atipik hapusan darah tepi dengan *High Fluorescence Lymphocyte Count* alat XN 3000 dan kadar CRP penderita SARS-COV-2**” dan seluruh kegiatan akademis yang berkaitan.

Terima kasih yang mendalam dan rasa hormat yang tulus saya sampaikan kepada **Dr. Paulus Budiono Notopuro, dr., Sp.PK(K), Arifoel Hajat, dr., Sp.PK(K), Atika,S.Si., M.Kes** selaku pembimbing yang telah memberikan dorongan, bantuan, petunjuk dan saran yang sangat bermanfaat, penuh kesabaran dan keikhlasan sejak penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga karya akhir ini selesai. Ungkapan terima kasih dan rasa hormat yang tulus juga saya sampaikan kepada:

1. **Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga** dan jajarannya atas kesempatan, dukungan dan fasilitas yang diberikan kepada saya sehingga saya dapat menempuh pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di Universitas Airlangga
2. **Direktur RSUD Dr. Soetomo** yang telah memberikan ijin untuk menggunakan fasilitas rumah sakit dalam rangka melaksanakan tugas selama pendidikan spesialis ini.
3. **Dr. Yetti Hernaningsih, dr., SpPK(K)** sebagai Kepala Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas dorongan semangat, bimbingan dan bantuan selama saya menempuh pendidikan.
4. **Dr. Puspa Wardhani, dr., SpPK(K)** sebagai Ketua Program Studi Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr Soetomo Surabaya dan sebagai penguji karya akhir saya, atas segala dorongan, arahan dan bimbingan selama saya menempuh pendidikan.
5. **Dr. Hartono Kahar, dr., SpPK(K)-MQIH** sebagai Kepala Instalasi Laboratorium Sentral RSUD Dr Soetomo Surabaya dan sebagai penguji karya akhir saya atas segala dorongan, arahan, bimbingan, serta perkenanannya sehingga saya dapat belajar di Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo Surabaya.
6. **M. Robiul Fuadi, dr., SpPK(K)** sebagai Kepala Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo Surabaya atas segala dorongan, arahan, bimbingan serta perkenanannya sehingga saya dapat belajar di Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo Surabaya.
7. **Dr. Paulus Budiono Notopuro, dr., SpPK(K)** sebagai Sekretaris Program Studi Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr Soetomo Surabaya atas arahan dan bimbingannya selama saya menempuh pendidikan.
8. **Prof. Dr. Aryati, dr., MS., SpPK(K)** sebagai Guru Besar Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr Soetomo Surabaya,

- atas segala dorongan, arahan dan bimbingan selama saya menempuh pendidikan.
9. **Prof. Dr. Prihatini, dr., SpPK(K); Prof. SP Edijanto, dr., SpPK(K); Prof. Dr. Suprpto Ma'at, Drs, MS., Apt** sebagai Guru Besar Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr Soetomo Surabaya yang dengan penuh kesabaran membimbing saya dalam memahami pengetahuan patologi klinik.
 10. **Munawaroh Fitriah, dr., SpPK** sebagai staf pengajar Departemen Patologi Klinik dan sebagai koordinator pohon penelitian COVID-19 Departemen Patologi Klinik atas segala bimbingan dan bantuan dalam pengerjaan spesimen penelitian ini.
 11. **Ferdy R. Marpaung, dr., SpPK (K)** sebagai Staff pengajar Program Studi Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr Soetomo Surabaya dan penguji saya atas arahan dan bimbingannya selama saya menempuh pendidikan.
 12. **Seluruh staf pengajar** Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya **Prof., Dr., Aryati., dr., MS., Sp.PK(K); Prof., Dr., Jusak Nugraha; Prof .S.P Edijanto, dr., Sp.PK(K); Prof Prihatini, dr., Sp.PK(K); Prof. Dr. Soeprapto Ma'at, Drs., MS., Apt; Dr. Sidarti Soehita., dr., MS., Sp.PK(K); Fery H. Soedewo, dr., Sp.PK(K); Djoko Marsudi, dr., Sp.PK; Arifoel Hajat, dr., Sp.PK(K); Betty Agustina, dr., Sp.PK(K); M. Robiul Fuadi, dr., SpPK(K); Ferdy R. Marpaung, dr., SpPK (K); Diah Puspitasari, dr., SpPK(K); Yulia Nadar Indrasari, dr., Sp.PK; Yessy Puspitasari, dr., Sp.PK; Munawaroh Fitriah, dr., Sp.PK dan Dwi Rahayuningsih, dr., SpPK** atas segala bantuan dan bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di SMF Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo.
 13. **Teman-teman grup penelitian COVID-19** atas segala bantuan dan kerjasamanya dalam pengumpulan dan penyimpanan sampel penelitian COVID-19.
 14. **Petugas sampling** di GDC lantai 1 khususnya mbak Tya, mbak Desi, dan mbak Lala yang banyak membantu proses sampling penelitian saya.
 15. **Seluruh perawat** di ruang isolasi khusus RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala bantuannya dalam proses pengambilan sampel penelitian ini.
 16. **Seluruh karyawan dan karyawan** Instalasi Patologi Klinik atas segala bantuan dan kerjasamanya dalam pelaksanaan penelitian ini.
 17. Teman-teman angkatan saya **Cynthia Ayu Permatasari, dr; Victoria Indah Mayasari, dr; Kustiah, dr; Sylvia Viana Varanita, dr; Prafa Alif Rahmawan, dr; Dwita Riadini, dr; Putu Devi Oktapiani Putri, dr; Ummi Nafi'atil Ilmi, dr**, atas seluruh dukungan, semangat, bantuan dan doanya selama menempuh pendidikan spesialisasi ini.
 18. Teman-teman jaga 3 **Asih Herawati, dr; Malfira, dr ; Lambu dacosta, dr; Josef Wily Sandy Ola Elan, dr; Laurensia Goretti, dr; Magendi Indra Mukti, dr; Dewintha Airene Novianti, dr; Rennilia Nita, Cynthia Ayu Permatasari, dr; Victoria Indah Mayasari, dr; Kustiah, dr; Sylvia Viana Varanita, dr; Prafa Alif Rahmawan, dr; Dwita Riadini, dr; Putu Devi**

- Oktapiani Putri, dr; Ummi Nafi'atil Ilmi, dr**, atas seluruh dukungan, semangat, bantuan dan doanya selama menempuh pendidikan spesialisasi ini.
19. Kedua orang tua saya serta saudara kandung saya, **Ani Wijaya** dan **Cicik Triwulan** yang selalu mendoakan, memberi dukungan, semangat, dan pengertian selama saya menempuh program pendidikan dokter spesialis ini.
 20. Suami saya **Galih Endradita Mulyasaputra**, serta buah hati kami, **M Hafidhul 'Ilmi** dan **Aisyah Azzahra Mumtaza** yang selalu mendoakan, memberi dukungan, semangat, dan pengertian selama saya menempuh program pendidikan dokter spesialis ini.
 21. Kepada kedua mertua saya, yang telah memberikan dorongan semangat, dukungan dan doa selama saya menempuh pendidikan ini.
 22. Kepada **Ibu Sutik** dan **Budhe Lilik**, yang telah memberikan semangat, dukungan membantu menjaga dan merawat anak-anak saya selama menempuh pendidikan ini.
 23. **Seluruh PPDS Patologi Klinik** dan **para alumni** yang telah banyak membantu saya selama menempuh pendidikan ini.
 24. **Seluruh pasien** yang telah menjadi “Guru” saya yang luar biasa selama saya menempuh pendidikan ini.
 25. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, yang telah membantu dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Akhir kata saya mohon maaf kepada semua pihak atas kesalahan dan kekurangan dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan laporan karya akhir ini serta segala kesalahan dan kekhilafan dalam bertutur kata maupun bersikap yang kurang berkenan dalam berinteraksi selama menempuh pendidikan dan kegiatan penelitian ini. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa membalas budi baik yang telah diberikan kepada saya.

Surabaya, 14 Juni 2022

Wulyansari, dr.

ABSTRAK

HUBUNGAN HITUNG LIMFOSIT ATIPIK HAPUSAN DARAH TEPI DENGAN *HIGH FLUORESCENCE LYMPHOCYTE COUNT* ALAT XN 3000 DAN KADAR CRP PENDERITA *SARS-COV-2*

Pendahuluan: COVID-19 parah mempunyai mortalitas 20 kali dari yang bergejala ringan. Identifikasi dini pasien COVID-19 yang akan menjadi parah dapat memfasilitasi perawatan yang tepat, mengurangi mortalitas, dan mencegah penggunaan sumber daya kesehatan yang kurang tepat melalui prioritasasi pasien. Limfosit atipik, HFLC, dan CRP menggambarkan derajat inflamasi pasien COVID-19 sehingga berguna untuk memonitor kemampuan sistem imun pasien dalam mengatasi infeksi COVID-19. Pemeriksaan limfosit atipik menggunakan hapusan darah tepi juga merupakan pemeriksaan yang murah dan mudah dilakukan sehingga bisa digunakan pada daerah dengan fasilitas terbatas. Penelitian bertujuan untuk mencari hubungan hitung limfosit atipik hapusan darah tepi dengan high fluorescence lymphocyte count alat XN 3000 dan kadar CRP penderita SARS-COV-2.

Metode: Penelitian ini merupakan studi cross sectional yang dilaksanakan di RSUD Dr. Soetomo antara bulan Juni 2020 hingga Desember 2021. Subjek penelitian adalah pasien dewasa yang terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan PCR. Pengambilan spesimen darah dilakukan pada pasien rawat inap. Pengukuran HFLC, CRP, dan pemeriksaan limfosit atipik dilakukan pada hari yang sama. Pemeriksaan limfosit atipik dilakukan dengan mikroskop olympus CX23. Pengukuran HFLC dilakukan dengan alat XN 3000. Pengukuran CRP dilakukan dengan metode Particle enhanced turbidimetric Immunoassay pada alat Dimension® Clinical Chemistry System.

Hasil: Didapatkan 47 subjek penelitian, terdiri dari 18 subjek pasien meninggal dan 29 pasien hidup. Korelasi *Spearman* limfosit atipik hapusan darah tepi dengan HFLC pada COVID-19 dengan $r_s = 0,543 (p < 0,05)$. Korelasi *Spearman* limfosit atipik hapusan darah tepi dengan CRP pada COVID-19 dengan $r_s = -0,502 (p < 0,05)$.

Simpanan: Terdapat korelasi positif limfosit atipik hapusan darah tepi dengan HFLC pada COVID-19. Terdapat korelasi negatif limfosit atipik hapusan darah tepi dengan CRP pada COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, biomarkers, diagnosis,

ABSTRACT

THE CORRELATION OF ATYPICAL LYMPHOCYTE COUNT OF PERIPHERAL BLOOD SMEAR WITH HIGH FLUORESCENCE LYMPHOCYTE COUNT XN 3000 DEVICE AND CRP LEVEL OF SARS-COV-2 PATIENTS

Introduction: Severe COVID-19 has a 20-fold higher fatality rate with minimally symptomatic individuals. Through patient prioritizing, early detection of those with severe COVID-19 would allow for optimal management, mortality reduction, and the prevention of inappropriate use of healthcare resources. Atypical lymphocytes, *High Fluorescence Lymphocyte Count* (HFLC), and CRP all reflects the extent of inflammation in COVID-19 patients, making them valuable for evaluating the immune system's ability to respond with the infection. Atypical lymphocytes can also be assessed using peripheral blood smears, which is a reasonably inexpensive and convenient test that can be performed in locations with limited resources. This study will explore at the link between atypical lymphocyte counts on peripheral blood smears using the high fluorescence lymphocyte count XN 3000 device and CRP levels in SARS-COV-2 patients.

Methods: This research was a cross-sectional study conducted at Dr. Soetomo Hospital between June 2020 and December 2021. The study subjects were adult patients with confirmed COVID-19 according to PCR. Blood specimens were collected from the inpatients. HFLC, CRP, and atypical lymphocyte measurements were taken on the same day. Atypical lymphocyte examination was performed with an Olympus CX23 microscope. HFLC measurement was performed with XN 3000 instrument. CRP measurement was performed using Particle enhanced turbidimetric Immunoassay method on Dimension® Clinical Chemistry System.

Results: The study obtained 47 subjects with positive SARS-COV-2 PCR, consisting of 18 deaths and 29 survivors. Spearman correlation of peripheral blood smear atypical lymphocytes with HFLC in COVID-19 with $r_s = 0,543$ ($p < 0,05$). Spearman correlation of peripheral blood smear atypical lymphocytes with CRP in COVID-19 with $r_s = -0,502$ ($p < 0,05$).

Conclusion: There is a positive correlation between peripheral blood smear atypical lymphocytes and HFLC in COVID-19. There is a negative correlation of peripheral blood smear atypical lymphocytes with CRP in COVID-19.

Keywords: COVID-19, biomarker, diagnosis

RINGKASAN

COVID-19 parah mempunyai mortalitas 20 kali dari yang bergejala ringan. Identifikasi dini pasien COVID-19 yang akan menjadi parah dapat memfasilitasi perawatan yang tepat, mengurangi mortalitas, dan mencegah penggunaan sumber daya kesehatan yang kurang tepat melalui prioritasasi pasien. Limfosit atipik dan *High Fluorescence Lymphocyte Count* (HFLC) menggambarkan aktivitas respon imun pasien COVID-19, sedangkan CRP menggambarkan tingkat inflamasi pasien COVID-19. Ketiga parameter tersebut berguna untuk membantu diagnostik infeksi COVID-19. Harusnya terdapat kesesuaian antara aktivitas respon imun dengan aktivitas inflamasi pasien COVID-19. Pada daerah yang tidak memiliki pemeriksaan *C Reactive Protein* (CRP), harusnya bisa digunakan pemeriksaan HDT untuk melihat adanya limfosit atipik. Pemeriksaan limfosit atipik menggunakan hapusan darah tepi juga merupakan pemeriksaan yang murah dan mudah dilakukan sehingga bisa digunakan pada daerah dengan fasilitas terbatas. Penelitian ini akan mencari hubungan hitung limfosit atipik hapusan darah tepi dengan HFLC alat XN 3000 dan kadar CRP penderita *SARS-COV-2*.

Limfosit atipik sebenarnya adalah sel T spesifik SARS-CoV-2. Sebagian besar HFLC mewakili limfosit B yang teraktivasi. SARS-CoV-2 menginfeksi sel yang mengekspresikan reseptor ACE2, memicu dikeluarkannya sitokin dan kemokin pro-inflamasi. Sitokin dan kemokin pro-inflamasi ini menarik monosit, makrofag, dan sel T ke tempat infeksi. Makrofag menghasilkan IL-6, IL-6 ini memicu liver memproduksi CRP. Banyak pasien COVID-19 yang disertai dengan peningkatan kadar CRP. Pada pasien infeksi virus *non* COVID-19 terdapat korelasi antara HFLC absolut dan persentase HFLC dengan jumlah limfosit atipik secara mikroskopis adalah 0,865 dan 0,893. Pada pasien infeksi virus *non* COVID-19 terdapat korelasi signifikan antara hsCRP dan rasio limfosit atipik/limfosit total dengan r_s sebesar 0.79.

SARS CoV-2 menginfeksi sel pneumosit alveolar tipe 2 melalui reseptor ACE 2. Replikasi virus di dalam sel mengakibatkan sel tersebut rusak dan mengalami nekrosis, allu virus berada dalam bentuk utuh yang disebut sebagai virion. Virion dipresentasikan oleh makrofag sebagai APC ke limfosit. Limfosit bereaksi dengan mengalami perubahan morfologi yang disebut dengan limfosit atipik. Limfosit juga memberikan respon imun yang menghasilkan IFNY. IFNY ini merangsang makrofag menghasilkan IL-6. IL-6 merangsang liver memproduksi CRP. CRP dipengaruhi oleh spesimen lisis dan tingginya CRP membuat tingginya MCP-1 yang akan merekrut monosit dan limfosit ke alveolar, sehingga berpengaruh terhadap jumlah limfosit di dalam darah. Respon imun limfosit terhadap antigen tersebut menyebabkan tingginya sintesis RNA. Limfosit atipik memiliki kadar RNA yang tinggi sehingga dapat berikatan dengan bahan fluoresen polimetin pada pengukuran HFLC, sehingga HFLC merepresentasikan jumlah limfosit atipik. IL-6 yang dihasilkan makrofag berpengaruh terhadap diferensiasi limfosit B, sehingga IL-6 berpengaruh terhadap HFLC.

Penelitian ini merupakan studi *cross sectional* yang dilaksanakan di RSUD

Dr. Soetomo antara Juni 2020 hingga Desember 2021. Subjek penelitian adalah pasien dewasa yang terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan PCR. Pengambilan spesimen darah dilakukan pada pasien rawat inap. Pengukuran HFLC, CRP, dan pemeriksaan limfosit atipik dilakukan pada hari yang sama. Analisis korelasi dilakukan dengan uji korelasi *Pearson* untuk data yang berdistribusi normal dan uji korelasi *Spearman* untuk data yang berdistribusi tidak normal.

Uji Bland Altman pada pembacaan Limfosit atipik hapusan darah tepi didapatkan nilai $p=0,3333$ ($p > 0,05$). Nilai *sig One Sample T test* $>0,05$ menandakan bahwa tidak terdapat perbedaan antara hasil pengamatan 1 dan pengamatan 2. Penelitian ini didapatkan rerata usia signifikan lebih tinggi pada kelompok Penderita dengan PCR SARS-CoV-2 positif yang meninggal daripada Penderita dengan PCR SARS-CoV-2 positif yang hidup, yaitu 52 tahun berbanding 43 tahun. Terdapat perbedaan yang bermakna median limfosit atipik hapusan darah tepi antara Penderita dengan PCR SARS-CoV-2 positif dan Subyek dengan PCR SARS-CoV-2 negatif. Nilai median limfosit atipik hapusan darah tepi Penderita dengan PCR SARS-CoV-2 positif lebih tinggi daripada Subyek dengan PCR SARS-CoV-2 negatif yakni 50% (13-79%) dibanding 17,5% (0-87%) dengan nilai $p = 0,012$. Terdapat nilai rerata HFLC yang bermakna pada Penderita dengan PCR SARS-COV-2 positif lebih tinggi daripada subyek sehat ($0,46 \pm 0,47\%$ vs $0,12 \pm 0,10\%$). Nilai median CRP signifikan lebih tinggi pada Penderita dengan PCR SARS-CoV-2 positif dibandingkan Subyek dengan PCR SARS-CoV-2 negatif yakni 21,3 mg/dL vs 1,56 mg/dL. Didapatkan 47 subjek penelitian dengan PCR SARS-COV-2 positif, terdiri dari 18 subjek pasien meninggal dan 29 pasien hidup. Korelasi *Spearman* limfosit atipik hapusan darah tepi dengan HFLC pada COVID-19 dengan $r_s = 0.543$ ($p < 0,05$). Korelasi *Spearman* limfosit atipik hapusan darah tepi dengan CRP pada COVID-19 dengan $r_s = -0.462$ ($p < 0,05$).

Signifikansi usia dalam mempengaruhi mortalitas sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya. Laporan *Center of Disease Control & Prevention* (CDC) Amerika Serikat menunjukkan pada rentang usia 40-49 tahun resiko kematian 10 kali lebih tinggi dan rentang usia 50-64 tahun resiko kematian 35 kali lebih tinggi dibandingkan rentang usia 18-29 tahun. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Nakanishi *et al* (2020) dimana nilai median limfosit atipik hapusan darah tepi Penderita dengan PCR SARS-CoV-2 positif lebih tinggi daripada Subyek dengan PCR SARS-CoV-2 negatif, kadar CRP pada COVID-19 lebih tinggi dari pasien dengan penyakit menular lainnya. Nilai rerata HFLC pada Penderita dengan PCR SARS-COV-2 positif lebih tinggi daripada subyek sehat sejalan dengan penelitian Wang, Z. *et al* (2020). Perbedaan nilai median HFLC antara kelompok Penderita dengan PCR SARS-COV-2 positif dengan Subyek dengan PCR SARS-CoV-2 negatif menunjukkan hasil yang tidak bermakna. Nilai median prosentase HFLC pada Penderita dengan PCR SARS-COV-2 positif dibanding Subyek dengan PCR SARS-CoV-2 negatif yakni 0.3%(0-1.8%) vs 0.2%(0-12,3%) dengan nilai $p=0,908$. Perbedaan nilai median HFLC antara kelompok Penderita dengan PCR SARS-COV-2 positif dengan Subyek dengan PCR SARS-CoV-2 negatif tidak bermakna secara statistik dikarenakan adanya 1 pasien pada Subyek dengan PCR SARS-CoV-2 negatif dengan nilai HFLC yang sangat tinggi yakni 12,3. Waktu pengambilan sampel untuk pemeriksaan HFLC pada penelitian ini dilakukan

secara acak, dimana 74,5 persen subyek penelitian ini diambil pada minggu 1, sedangkan HFLC menggambarkan limfosit B teraktivasi yang mensekresikan antibodi dengan puncak pada minggu kedua. Sebagian besar sampel penelitian ini dilakukan pemeriksaan HFLC pada minggu pertama, disaat nilai HFLC masih rendah sehingga didapatkan perbedaan HFLC yang tidak bermakna antara kelompok Penderita dengan PCR SARS-COV-2 positif dengan Subyek dengan PCR SARS-CoV-2 negatif. Limfosit atipik memiliki kadar RNA yang tinggi sehingga dapat berikatan dengan bahan fluoresen polimetin pada pengukuran HFLC, sehingga HFLC merepresentasikan jumlah limfosit atipik. Korelasi antara persentase HFLC dengan jumlah limfosit atipik secara mikroskopis pada penelitian Tantanate, C. and Klinbua, C (2018) lebih tinggi daripada penelitian ini. Hal ini disebabkan karena subyek pada penelitian ini adalah pasien COVID-19, sedangkan subyek pada penelitian Tantanate, C. and Klinbua, C (2018) bukan pasien COVID-19. Limfosit atipik pada Penderita dengan PCR SARS-CoV-2 positif terutama terdiri dari limfosit T teraktivasi. Pada Penderita dengan PCR SARS-CoV-2 positif yang parah, limfosit T nya turun sedang kadar CRP meningkat, sehingga korelasi antara limfosit atipik dan CRP adalah korelasi negatif.

Penelitian ini memiliki keterbatasan berupa pemilihan penelitian tidak spesifik waktu perawatan dan pemilihan subyek penelitian tidak homogen pada satu tingkat severitas COVID-19.

Terdapat korelasi positif limfosit atipik hapusan darah tepi dengan HFLC pada COVID-19. Terdapat korelasi negatif limfosit atipik hapusan darah tepi dengan CRP pada COVID-19.

Saran pada penelitian ini sebaiknya dilakukan keseragaman waktu sampling pada minggu kedua dimana antibodi anti SARS CoV-2 mulai disekresikan dan sebaiknya subyek penelitian homogen pada 1 tingkat severitas COVID-19

SUMMARY

Severe COVID-19 has 20 times *higher mortality rate than mild* cases. Early identification of COVID-19 patients at risk for severe cases could facilitate appropriate management, reduce mortality, and prevent inappropriate use of health resources through prioritizing patients. Atypical lymphocytes and *High Fluorescence Lymphocyte Count* (HFLC) described immune response activity of COVID-19 patients, while CRP described level of inflammation of COVID-19 patients. These three parameters are useful to help diagnose COVID-19 infection. There should be compatibilities between immune response and inflammatory activity in COVID-19 patients. In areas where *C-Reactive Protein* (CRP) cannot be tested, HDT examination should be used to see assess presence of atypical lymphocytes. Examination of atypical lymphocytes using peripheral blood smear is an inexpensive and easy test, thus it can be used in areas with limited facilities. This study will examine association of atypical lymphocyte count on peripheral blood smear and XN 3000 HFLC and CRP levels in SARS-CoV-2 patients.

In fact, atypical lymphocytes are SARS-CoV-2-specific T-cells. Most HFLCs represent activated B lymphocytes. SARS-CoV-2 infecting cells expressing ACE2 receptor, triggering release of pro-inflammatory cytokines and chemokines. These pro-inflammatory cytokines and chemokines attract monocytes, macrophages, and T-cells to the site of infection. Macrophages produced IL-6, which triggered liver to produce CRP. Many COVID-19 patients have elevated CRP levels. In patients with non-COVID-19 viral infections, there was a correlation between absolute HFLC and percentage of HFLC with microscopic atypical lymphocyte counts of 0.865 and 0.893, respectively. In patients with non-COVID-19 viral infections, there was a significant correlation between hsCRP and atypical lymphocyte/total lymphocyte ratio with an r_s of 0.79.

SARS CoV-2 infected alveolar pneumocyte type 2 cells through ACE2 receptor. Virus replication in cells damaged these cells, then underwent necrosis, thus virus is in an intact form known as a virion. Virions are presented by macrophages as APCs to lymphocytes. Lymphocytes reacted by undergoing morphological changes called atypical lymphocytes. Lymphocytes also provided an immune response that produced IFN- γ . IFN- γ stimulated macrophages to produce IL-6. IL-6 stimulated liver to produce CRP. CRP is affected by lysis specimens and high CRP caused an increase in MCP-1 which recruited monocytes and lymphocytes to alveoli, thus affecting number of lymphocytes in blood. Immune response of lymphocytes to these antigens caused high RNA synthesis. Atypical lymphocytes have high levels of RNA, to bind with fluorescent polymethine material in HFLC measurements, thus HFLC represented number of atypical lymphocytes. IL-6 produced by macrophages affected differentiation of B lymphocytes, thereby affecting HFLC.

This study was a cross sectional study which was conducted at Dr. Soetomo General Academic Hospital between June 2020 to December 2021. Subjects were adult patients with confirmed COVID-19 based on PCR. Blood samples were taken from inpatients. Measurement of HFLC, CRP, and examination of atypical

lymphocytes were performed on the same day. Correlation analysis was carried out using Pearson correlation test for normally distributed data and Spearman correlation test for abnormally distributed data.

The Bland Altman test on the reading of atypical lymphocytes of peripheral blood removal obtained a value of $p=0.3333$ ($p > 0.05$). The sig value of one sample T test >0.05 indicates that there is no difference between the results of observation 1 and observation 2. This study found that mean age was significantly higher in died patients with positive SARS-CoV-2 PCR than survivor with positive SARS-CoV-2 PCR (52 years vs 43 years, respectively). There was a significant difference in median of atypical lymphocytes on peripheral blood smears between patients with positive SARS-CoV-2 PCR and patients with negative SARS-CoV-2 PCR. Median value of atypical lymphocytes on peripheral blood smear of patients with positive SARS-CoV-2 PCR was higher than subjects with negative SARS-CoV-2 PCR, 50% (13-79%) vs. 17.5% (0-87%), respectively, with $p = 0.012$. Mean value of HFLC was significantly higher in patients with positive SARS-CoV-2 PCR than healthy subjects ($0.46 \pm 0.47\%$ vs $0.12 \pm 0.10\%$). Median CRP values was significantly higher in patients with positive SARS-CoV-2 PCR than subjects with negative SARS-CoV-2 PCR, 21.3 mg/dL vs 1.56 mg/dL, respectively. There were 47 patients with positive SARS-CoV-2 PCR, 18 patients died and 29 patients survived. Spearman correlation of peripheral blood smear atypical lymphocytes with HFLC in COVID-19 with $r_s = 0.543$ ($p < 0.05$). Spearman correlation of peripheral blood smear atypical lymphocytes with CRP in COVID-19 with $r_s = -0.462$ ($p < 0.05$).

Age was found significant to affect mortality according to several previous studies. Report from Center of Disease Control & Prevention (CDC) in United States suggested that risk of death is 10 times higher in 40-49 year age group and 35 times higher in 50-64 year age group compared to 18-29 year age group. This study was in line with a study by Nakanishi et al (2020), which found that median value of atypical lymphocytes on peripheral blood smears of patients with positive SARS-CoV-2 PCR were higher than subjects with negative SARS-CoV-2 PCR, CRP levels in COVID-19 patient were higher than patients with other infectious diseases. Mean value of HFLC in patients with positive SARS-CoV-2 PCR was higher than healthy subjects, in accordance with a study by Wang, Z. et al (2020). The difference in median value of HFLC between patients with positive SARS-CoV-2 PCR and subjects with negative SARS-CoV-2 PCR showed no significant results. Median value HFLC percentage in patients with positive SARS-CoV-2 PCR compared to subjects with negative SARS-CoV-2 PCR was 0.3% (0-1.8%) vs 0.2% (0-12.3%) with $p = 0.908$. The difference in median HFLC value between patients with positive SARS-CoV-2 PCR and subjects with negative SARS-CoV-2 PCR was not statistically significant, due to one subject with negative SARS-CoV-2 PCR had extremely high HFLC values of 12.3. Time of sampling for HFLC in this study was carried out randomly, which 74.5% subjects of this study were taken at first week, while HFLC described activated B lymphocytes that secreted antibodies with peak in the second week. Most of the samples in this study were examined for HFLC in the first week, when HFLC value was low, thus there was no significant differences in HFLC between patients with positive SARS-CoV-2 PCR and subjects with negative SARS-CoV-2 PCR. Atypical

lymphocytes have high levels of RNA that helped it to bind with fluorescent polymethine material in HFLC measurements, thus HFLC represented number of atypical lymphocytes. The correlation between HFLC percentage and number of atypical lymphocytes microscopically in the Tantanate, C. and Klinbua, C (2018) study was higher than this study. This was due to differences of subjects in this study which were COVID-19 patients, whereas subjects in that study were not COVID-19 patients. Atypical lymphocytes in patients with positive SARS-CoV-2 PCR consist primarily of activated T lymphocytes. In patients with severe positive SARS-CoV-2 PCR, T-lymphocytes decreased, while CRP levels increased, thus correlation between atypical lymphocytes and CRP was negative.

This study has limitations such as non-specific timing of treatment and inhomogenous selection of subjects at the same COVID-19 severity level.

There was a positive correlation of atypical lymphocytes on peripheral blood smear with HFLC in COVID-19. There was a negative correlation of atypical lymphocytes on peripheral blood smear with CRP in COVID-19.

In conclusion, this study recommends standardization of sampling time in second week, which anti-SARS CoV-2 antibodies begin to be secreted and homogenous subjects at the same COVID-19 severity level.

DAFTAR ISI

ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR LAMPIRAN	v
DAFTAR SINGKATAN	vi
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Teoritis	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
1.4.3 Manfaat bagi subjek penelitian	5
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 6
2.1 COVID-19	6
2.1.1 Struktur SARS-CoV-2	6
2.1.2 Siklus Hidup SARS-CoV-2	7
2.1.3 Patogenesis COVID-19	10
2.1.4 Respons Imun terhadap SARS-CoV-2	15
2.1.5 Peran Sitokin pada Inflamasi	16
2.1.6 Peran Limfosit pada COVID-19	20
2.1.6.1 Respon Sel T	20
2.1.6.2 Respon Sel B	20
2.1.7 Diagnosis COVID-19	21
2.2. Limfosit Normal	21
2.2.1 Perkembangan Limfosit	21
2.2.1.1 Limfosit B	22
2.2.1.2 Limfosit T	25
2.2.2 Morfologi dan Fisiologi Limfosit	31
2.3 Limfosit Atipik	33
2.3.1 Fisiologi Limfosit Atipik	33
2.3.2 Limfosit Atipik pada Infeksi Virus Dengue	48
2.3.3 Limfosit Atipik pada Infeksi SARS-CoV-2	49

2.3.4 Limfosit Atipik pada alat XN 3000	56
2.4 HFLC	61
2.4.1 Metode Pemeriksaan HFLC	61
2.4.2 Peran HFLC pada Infeksi SARS-CoV-2	64
2.5 CRP	66
2.5.1 Fisiologi CRP	66
2.5.2 Peran CRP pada Infeksi SARS-CoV-2	68
2.5.3 Pengaruh CRP terhadap Limfosit	71
2.5.4 Pengaruh CRP terhadap Sitokin	72
2.6. Hubungan Antara Limfosit Atipik dan HFLC	74
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	73
3.1 Kerangka Konseptual	73
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	74
3.3 Hipotesis Penelitian	77
BAB 4 METODE PENELITIAN	78
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	78
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	78
4.2.1 Waktu Penelitian	78
4.2.2 Lokasi Penelitian	78
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	78
4.3.1 Populasi Penelitian	78
4.3.2 Sampel Penelitian	78
4.3.3 Kriteria Inklusi	78
4.3.4 Kriteria Eksklusi	78
4.3.5 Besar Sampel	78
4.4 Variabel dan Definisi Operasional Variabel Penelitian	80
4.4.1 Identifikasi Variabel	83
4.4.2 Definisi Operasional Variabel	84
4.5 Prosedur Penelitian	85
4.6 Metode Pemeriksaan	86
4.6.1 Kit Reagensia dan Prinsip Pemeriksaan CRP	86
4.6.2 Kit Reagensia dan Prinsip Pemeriksaan HFLC	86
4.6.3 Kit Reagensia dan Prinsip Pemeriksaan Limfosit Atipik dengan mikroskop	86
4.7 Alur Penelitian	91
4.8 Analisis Data	91
BAB 5 HASIL PENELITIAN	92
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	92
5.2 Hasil Penjaminan Mutu Pemeriksaan	96
5.2.1 Hasil Penjaminan Mutu Alat dan Bahan Penelitian	97
5.2.2 Pemantapan Mutu Pemeriksaan Limfosit Atipik dengan mikroskop	97
5.2.3 Pemantapan Mutu Pemeriksaan Limfosit Atipik dengan HFLC	97
5.2.4 Penjaminan Mutu Pemeriksaan CRP	97
5.3 Uji Bland Altman pada pembacaan Limfosit atipik hapusan darah tepi	98

5.4 Deskripsi Hasil Penelitian.....	98
5.4.1 Korelasi limfosit atipik hapusan darah tepi dengan HFLC pada Penderita dengan PCR SARS-COV-2 positif	98
5.4.2 Korelasi limfosit atipik hapusan darah tepi dengan CRP pada Penderita dengan PCR SARS-CoV-2 positif	98
BAB 6 PEMBAHASAN	101
6.1 Karakteristik Subjek Penelitian	103
6.2 6.2 Karakteristik hasil pemeriksaan parameter penelitian.....	104
6.2.1 Hasil pemeriksaan limfosit atipik	105
6.2.2 Hasil pemeriksaan HFLC	105
6.2.3 Hasil pemeriksaan CRP	105
6.3 Hasil korelasi limfosit atipik hapusan darah tepi dengan HFLC dengan HFLC pada Penderita dengan PCR SARS-COV-2 positif, Korelasi limfosit atipik hapusan darah tepi dengan CRP pada Penderita dengan PCR SARS-COV-2 positif	105
6.3.1 Korelasi limfosit atipik hapusan darah tepi dengan HFLC dengan HFLC pada Penderita dengan PCR SARS-COV-2 positif	105
6.3.2 Korelasi limfosit atipik hapusan darah tepi dengan CRP pada Penderita dengan PCR SARS-COV-2 positif.....	106
6.4 Keterbatasan	107
BAB 7 PENUTUP.....	109
7.1 Simpulan	109
7.2 Saran	109
DAFTAR PUSTAKA	110
LAMPIRAN.....	110

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasifikasi pasien COVID-19	15
Tabel 2.2	Perkembangan dan pematangan sel-sel B di Sumsum tulang	28
Tabel 2.3	Perkembangan dan pematangan sel-sel T di Timus	28
Tabel 2.4	Penyebab limfosit atipik	41
Tabel 2.5	Perbandingan Morfologi Limfosit	42
Tabel 2.6	Perbedaan monosit dan limfosit atipik	43
Tabel 2.7	<i>Abnormal flagging</i> pada XN 3000	58
Tabel 2.8	<i>Suspect flagging</i> pada XN 3000	59
Tabel 4.1	Definisi Operasional Variabel	83
Tabel 4.2	Jadwal Penelitian.....	101
Tabel 5.1	Karakteristik subjek penelitian	103
Tabel 5.2	Perbandingan karakteristik subjek penelitian Penderita dengan PCR SARS-COV-2 positif berdasarkan <i>outcome</i>	104
Tabel 5.3	Uji T HFLC Penderita dengan SARS-COV-2 positif dan Subyek sehat	105
Tabel 5.4	Perbandingan karakteristik parameter penelitian berdasarkan diagnosis Penderita dengan PCR SARS-COV-2 positif dan Subyek dengan PCR SARS-COV-2 negatif	105
Tabel 5.5.	Penjaminan Mutu Alat dan Bahan Dalam Penelitian	110
Tabel 5.6	Korelasi limfosit atipik hapusan darah tepi dengan HFLC atau CRP pada Penderita dengan PCR SARS-COV-2 positif	113

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur SARS-CoV-2	7
Gambar 2.2	Siklus Replikasi SARS-CoV-2.....	9
Gambar 2.3	Kronologi kejadian selama infeksi SARS-CoV-2.....	12
Gambar 2.4	Skema perjalanan penyakit COVID-19.....	13
Gambar 2.5	Imunopatogenesis SARS-CoV-2	17
Gambar 2.6	Diferensiasi sel pra-B menjadi sel B	22
Gambar 2.7	Ekspansi klon dan perkembangan sel T memori.....	29
Gambar 2.8	Morfologi limfosit dalam darah tepi	
Gambar 2.9	Klasifikasi sel limfosit B dan limfosit T yang teraktivasi secara morfologis	32
Gambar 2.10	Variabilitas morfologi limfosit pada mononukleosis infeksius.....	35
Gambar 2.11	Variasi morfologi limfosit pada mononukleosis infeksius.....	38
Gambar 2.12	Limfosit atipik	38
Gambar 2.13	Dua limfosit atipik pada darah perifer pasien mononukleosis infeksius	39
Gambar 2.14	Limfosit atipik pada infeksi citomegalovirus, varicella, Hepatitis, dan pertusis	39
Gambar 2.15	Sel sezary.....	41
Gambar 2.16	Monosit dan limfosit atipik	42
Gambar 2.17	Limfosit atipik.....	45
Gambar 2.18	Limfosit atipik pada COVID-19.	50
Gambar 2.19	Gambaran limfosit atipik yang pleomorfik.	51
Gambar 2.20	Limfosit atipik pada pasien COVID-19	52
Gambar 2.21	Gambaran morfologi limfosit limfoplasmasitoid COVID-19..	53
Gambar 2.22	Grafik hemositometrik khas dari kelompok pasien yang berbeda	54
Gambar 2.23	Analisis immunophenotyping limfosit reaktif pada COVID-19	55
Gambar 2.24	Intensitas Fluoresensi pada <i>Channel</i> WDF	56
Gambar 2.25	<i>Scattergram</i> pada <i>Channel</i> WDF.....	56
Gambar 2.26	Tampilan Panel WBC Setelah Pre-Klasifikasi oleh Sistem	60
Gambar 2.27	<i>Scattergram</i> differensial leukosit pada XE- 2100 pada kelompok pasien yang berbeda	62
Gambar 2.28	<i>Scattergram</i> dari alat SYSMEX XE-5000	64
Gambar 2.29	Struktur molekul CRP.....	67
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual	76
Gambar 4.1	Pengecatan Wright.....	92
Gambar 4.2	Standart pengecatan <i>slide</i>	96
Gambar 4.3	Alur Penelitian.....	100
Gambar 5.1	Limfosit atipik pada darah tepi Penderita PCR SARS-COV-2 positif.....	107

Gambar 5.2	Limfosit atipik pada darah tepi Penderita PCR SARS-COV-2 positif.....	108
Gambar 5.3	<i>Scatter Plot</i> korelasi limfosit atipik hapusan darah tepi dengan HFLC	114
Gambar 5.5	<i>Scatter Plot</i> korelasi limfosit atipik hapusan darah tepi dengan CRP	116

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Penjelasan Penelitian untuk Persetujuan	98
Lampiran 2. Persetujuan Mengikuti Penelitian.....	100
Lampiran 3. Form Persetujuan Tindakan Medis.....	101
Lampiran 4. Pengunduran Diri Sebagai Subjek Penelitian.....	102
Lampiran 5. Sertifikat Etik.	103
Lampiran 6. Analisis Statistik.....	188

DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin-converting enzyme</i>
ACE2	: <i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>
ACI	: <i>Acute cardiac injury</i>
ADE	: <i>Antibody dependent enhancement</i>
APACHE II	: <i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II</i>
APC	: <i>Antigen presenting cell</i>
ARDS	: <i>Acute respiratory distress syndrome</i>
ASC	: <i>Antibody secreting cell</i>
AT1	: <i>Angiotensin II type 1 receptor</i>
AT2	: <i>Angiotensin II type 2 receptor</i>
BSF-2	: <i>B-cell stimulatory factor 2</i>
CHINA CBC	: <i>The Chinese Center for Disease Control and Prevention</i>
CMV	: <i>Citomegalo virus</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus disease 2019</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CSS	: <i>Cytokine storm syndrome</i>
DAMP	: <i>Damage-associated molecular pattern</i>
DC	: <i>Dendritic cell</i>
DF	: <i>Dengue fever</i>
DHF	: <i>Dengue high fever</i>
DLS	: <i>Dengue like syndrome</i>
DSS	: <i>Dengue shock syndrome</i>
DMVs	: <i>Double-membrane vesicles</i>
EBV	: <i>Epstein Barr Virus</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
ERGIC	: <i>Endoplasmic reticulum-golgi intermediate compartment</i>

FITC	: <i>Fluorescein Isothiocyanate</i>
FSC	: <i>Forward scattered light</i>
GCSF	: <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>
HFLC	: <i>High Fluorescence Lymphocyte Count</i>
HFL	: <i>High fluorescence lymphocyte</i>
HGF	: <i>Hybridoma growth factor</i>
HSF	: <i>Hepatocyte-stimulating factor</i>
ICU	: <i>Intensive care unit</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IgG	: <i>Imunoglobulin G</i>
IgM	: <i>Imunoglobulin M</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
ITP	: <i>Idiopathic Trombocytopenia Purpura</i>
JAK	: <i>Janus kinases</i>
LDH	: <i>Laktat dehidrogenase</i>
LGL	: <i>Large granular lymphocyte</i>
LWBC	: <i>Low WBC</i>
MCP	: <i>Monocyte chemoattractant protein</i>
mCRP	: <i>Monomeric isoform CRP</i>
MIP	: <i>Macrophage Inflammatory Protein</i>
Mpro	: <i>Main Protease</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>
nCRP	: <i>Native pentameric isoform CRP</i>
NAD	: <i>Nikotinamid adenin dinukleotida</i>
NLR	: <i>NOD-like receptor</i>
NRBC	: <i>Nucleated RBC</i>
NSP	: <i>Non-structural protein</i>
NSPS	: <i>Non structural proteins</i>
ORF	: <i>Open reading frame</i>
PAMP	: <i>Pathogen associated molecular pattern</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
PE	: <i>Phycoerythrin</i>

PHEIC	: <i>Public health emergency of international concern</i>
PLPro	: <i>Papain-Like Protease</i>
PRR	: <i>Pattern recognition receptor</i>
PSI	: <i>Pneumonia Severity Index</i>
RAAS	: <i>Renin-angiotensin-aldosterone-system</i>
RBD	: <i>Receptor binding domain</i>
RANKL	: <i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i>
RDRP	: <i>RNA-dependent RNA polymerase</i>
RLR	: <i>Rig-I-like receptor</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
RTC	: <i>Replicase-transcriptase complex</i>
SSC	: <i>Side scattered light</i>
SAA	: <i>Serum amiloid A</i>
SAFLAS	: <i>SYSMEX Adaptive FLagging Algorithm based on Shape-recognition</i>
SFL	: <i>Side fluorescence light</i>
SIMIT	: <i>Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali</i>
SLE	: <i>Systemic Lupus Eritematosus</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
SST	: <i>Serum separator tube</i>
Tc	: <i>T cytotoxic</i>
TCM	: <i>T central memory</i>
TCR	: <i>T cell reseptor</i>
TEM	: <i>T effector memory</i>
TGF	: <i>Transforming growth factor</i>
Th	: <i>T helper</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembrane serine protease 2</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
WBC	: <i>White Blood Count</i>

WHO : *World Health Organization*