

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Infeksi *Coronavirus* yang dinamakan sebagai *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), ditetapkan WHO pada tanggal 30 Januari 2020 WHO sebagai *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) (WHO, 2020a). Jumlah kasus COVID-19 sampai dengan 23 Oktober 2021 mencapai 243.740.671 pasien dengan kasus aktif sebanyak 17.927.454 dan kasus yang memiliki luaran sembuh atau mati mencapai 225.813.217. Diantara pasien dengan kasus aktif, sekitar 0.4% (76.215) dalam kondisi kritis. Pasien yang memiliki luaran sembuh atau mati didapatkan sekitar 2% (4.953.455) meninggal. Situasi COVID-19 di Indonesia sampai dengan 21 April 2021 didapatkan jumlah kasus 4.238.594 dan 143.153 (3,4%) diantaranya meninggal dunia (Worldometers.info., 2021). 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 (Gong, 2020). *Roadmap* penelitian yang diterbitkan oleh WHO, pengetahuan akan risiko keparahan penyakit dan penanda imunologis yang terkait dengan prognosis menjadi salah satu hal yang penting untuk mencapai sasaran penelitian global (WHO, 2020a).

Limfosit atipik atau limfosit reaktif, menunjukkan transformasi sel limfoid sebagai respon imun terhadap rangsangan berbagai antigenik (infeksi, benda asing, gangguan imunologis, dan keganasan) (Chejfec, 2001; Tantanate and

Klinbua., 2019). Limfosit atipik sering muncul dalam darah perifer pasien COVID-19 satu minggu setelah timbulnya penyakit dan ditemukan pada hapusan darah tepi pasien COVID-19 pada beberapa penelitian (Sugihara, J. *et al.*, 2021). Limfosit atipik yang ditemukan pada pasien COVID-19 pada penelitian Nakanishi *et al* (2020) berkisar antara 6,9% hingga 100% (Nakanishi *et al.*, 2020; Budiwiyo, 2020; Salib, C., 2020; Weinberg *et al.*, 2020; Fan *et al.*, 2020; Yip *et al.*, 2020; Chong *et al.*, 2020). Morfologi limfosit atipik pada hapusan darah tepi pasien COVID-19 sangat pleomorfik dengan sitoplasma biru pucat, sitoplasma basofilik yang lebih banyak dan kadang terdapat vakuola kecil di sitoplasma (Budiwiyo, 2020; Delphin *et al.*, 2020; Fan *et al.*, 2020; Gérard *et al.*, 2020; Merino *et al.*, 2020; Weinberg *et al.*, 2020). Hasil imunofenotiping pada penelitian Merino *et al* (2020) menunjukkan sebagian besar limfosit atipik pada darah perifer pasien COVID-19 adalah sel T CD4 dan CD8 memori efektor yang diaktifkan. Limfosit atipik sebenarnya adalah sel T spesifik SARS-CoV-2 (Merino *et al.*, 2020).

Limfosit atipik memiliki kadar RNA yang tinggi sehingga dapat berikatan dengan bahan fluoresen polimetin pada pengukuran *High Fluorescence Lymphocyte Count* (HFLC), sehingga HFLC merepresentasikan jumlah limfosit atipik (D'Onofrio G and Zini G, 2015; Tantanate and Klinbua, 2018; Raharjo and Hadi, 2019). Jumlah HFLC dapat berkorelasi dengan limfosit atipik. Limfosit atipik dari pemeriksaan darah perifer meliputi limfosit B dan limfosit T sitotoksik. Sebagian besar HFLC mewakili limfosit B (Chaicharoen, 2019). Peningkatan jumlah HFLC menunjukkan terjadinya infeksi atau respon imun terhadap suatu penyakit (Raharjo, B. and Hadi, S., 2019). Penelitian Martens *et al* (2021),

didapatkan HFLC absolut sebesar $>10 \times 10^6/L$; prosentase HFLC sebesar $>0,91\%$ dari hitung limfosit dan prosentase HFLC sebesar $>0,1\%$ dari hitung leukosit, yang dapat memprediksi *Cytokine Storm Syndrome* (CSS) pada pasien COVID-19 (Martens *et al.*, 2021). (Chen *et al.*, 2020)

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 (Tay *et al.*, 2020). IL-6 yang dihasilkan oleh makrofag memicu liver memproduksi C Reactive Protein (CRP) (Slaats *et al.*, 2016; Sproston and Ashworth, 2018; Merino *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020). Penelitian Wang *et al* (2020) menunjukkan banyak pasien COVID-19 yang disertai dengan peningkatan kadar CRP (Wang *et al.*, 2020). Penelitian Yun H *et al* (2020) menunjukkan pada pasien COVID-19 terjadi peningkatan CRP pada 56%, penelitian Merinoe *et al* (2020) sebesar 75-93%, penelitian Ali (2020) sebesar 86% (Ali, 2020., Yun *et al.*, 2020., Merino *et al.*, 2020). Korelasi antara CRP dan limfosit atipik ditunjukkan oleh penelitian Nakashima *et al* (2014) pada pasien infeksi virus *non* COVID-19 yang menyatakan adanya korelasi signifikan antara hsCRP dan rasio limfosit atipik/limfosit total dengan r_s sebesar 0.79 (Nakashima *et al.*, 2014).

Limfosit atipik dan 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 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. Sepanjang telusur kepustakaan tidak ada penelitian yang membahas tentang hubungan antara limfosit atipik, HFLC, dan CRP. Penelitian sebelumnya hanya membahas korelasi antara limfosit atipik dan HFLC namun tidak dikaitkan dengan CRP dan bukan pada penderita *SARS-COV-2*. Adanya hubungan antara limfosit atipik, HFLC, dan CRP mendasari peneliti untuk menganalisis hubungan antara hitung limfosit atipik hapusan darah tepi dengan HFLC alat XN 3000 dan kadar CRP pada penderita *SARS-COV-2*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat hubungan hitung limfosit atipik hapusan darah tepi pada penderita terkonfirmasi *SARS-COV-2* dengan *High Fluorescence Lymphocyte Count* pada alat XN 3000?
2. Apakah terdapat hubungan hitung limfosit atipik hapusan darah tepi dengan kadar CRP pada penderita terkonfirmasi *SARS-COV-2* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan hitung limfosit atipik hapusan darah tepi dengan *High Fluorescence Lymphocyte Count* pada alat XN 3000 dan kadar CRP pada penderita terkonfirmasi *SARS-COV-2*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis hubungan hitung limfosit atipik hapusan darah tepi pada penderita terkonfirmasi *SARS-COV-2* dengan *High Fluorescence Lymphocyte Count* pada alat XN 3000.
2. Menganalisis hubungan hitung limfosit atipik hapusan darah tepi dan kadar CRP pada penderita terkonfirmasi *SARS-COV-2*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan kontribusi pengetahuan mengenai pengaruh infeksi *SARS-COV-2* terhadap hitung limfosit atipik hapusan darah tepi dengan *High Fluorescence Lymphocyte Count* pada alat XN 3000 dan kadar CRP.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hubungan antara hitung limfosit atipik hapusan darah tepi dengan *High Fluorescence Lymphocyte Count* pada alat XN 3000 dan kadar CRP dapat digunakan untuk mengetahui status keparahan penderita terkonfirmasi *SARS-COV-2*.

1.4.3 Manfaat Bagi Subjek Penelitian

Membantu dokter untuk prioritisasi penderita terkonfirmasi *SARS-COV-2* dan membantu pemantauan kondisi klinis subjek penelitian.