

KARYA AKHIR

**MIKROPARTIKEL ENDOTEL PADA PASIEN COVID-19
BERDASARKAN DERAJAT KEPARAHAN, KOMORBIDITAS DAN
LUARAN PENYAKIT**



Oleh :

Asih Herawati, dr.

Pembimbing :

Dr. Yetti Hernaningsih, dr.,Sp.PK(K)

Dr. Isnin Anang Marhana, dr Sp.P(K), FCCP., FIRS.,FAPSR

Atika,S.Si.,M.Kes

**DEPARTEMEN/INSTALASI PATOLOGI KLINIK
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS PATOLOGI KLINIK
FK UNAIR/RSUD Dr. SOETOMO
SURABAYA
2022**

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

KARYA AKHIR
MIKROPARTIKEL ENDOTEL PADA PASIEN COVID-19
BERDASARKAN DERAJAT KEPARAHAN, KOMORBIDITAS DAN
LUARAN PENYAKIT

Untuk Memeperoleh Gelar Spesialis
dalam Studi Patologi Klinik
Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I

Oleh :

Asih Herawati, dr.
NIM 011728156308

DEPARTEMEN/INSTALASI PATOLOGI KLINIK FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSTAS AIRLANGGA – RSUD DR SOETOMO SURABAYA

2022

LEMBAR PENGESAHAN

KARYA AKHIR

**" MIKROPARTIKEL ENDOTEL PADA PASIEN COVID-19
BERDASARKAN DERAJAT KEPARAHAN, KOMORBIDITAS DAN
LUARAN PENYAKIT"**

Peneliti :
Asih Herawati, dr

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

Tanggal 09 Desember 2022

Pembimbing I

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

Pembimbing II

**Dr. Isnin Anang Marhana, dr Sp.P(K),
FCCP., FIRS.,FAPSR.**
NIP 19781107 201601 6 101

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

Dr. Puspa Wardhani, dr., SpPK (K)
NIP19750225 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 Hernaningsih, dr.,Sp.PK(K)
NIP. 19731220 200501 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL KARYA TULIS AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Asih Herawati

NIM : 011728156308

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

Menyatakan bahwa isi dokumen proposal 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, 09 Desember 2022



Asih Herawati, dr.

NIM 011728156308

PENETAPAN TIM PENGUJI KARYA AKHIR

Karya Akhir ini diujikan pada tanggal 09 Desember 2022 dengan susunan penguji sebagai berikut :

1. Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K)
2. Dr. Paulus Budiono Notopuro, dr. Sp.PK(K)
3. Ferdy Royland Marpaung, dr., Sp.PK(K)

Pembimbing Statistik :

Atika,S.Si.,M.Kes

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah segala puji syukur bagi Allah SWT atas limpahan rahmat dan berkahNya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir yang berjudul “MIKROPARTIKEL ENDOTEL PADA PASIEN COVID-19 BERDASARKAN DERAJAT KEPARAHAN, KOMORBIDITAS DAN LUARAN PENYAKIT”. Terima kasih sebesar-besarnya dan rasa hormat yang tulus Saya ucapkan kepada Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K) dan Dr. Isnin Anang Marhana, dr Sp.P(K), FCCP., FIRS.,FAPSR. 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. Semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas semua kebaikan beliau dengan balasan yang berlipat ganda.

Ungkapan terima kasih dan rasa hormat yang tulus juga saya sampaikan kepada:

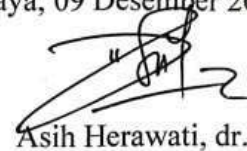
1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan jajarannya atas kesempatan, dukungan dan fasilitas yang diberikan kepada saya sehingga saya dapat menempuh pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di Universitas Airlangga
2. Direktur RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan ijin untuk menggunakan 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, atas segala dorongan, arahan dan bimbingan selama saya menempuh pendidikan.
5. 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.
6. 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.
7. Prof. Dr. Aryati, dr., MS., SpPK(K), 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.

8. Atika,S.Si.,M.Kes Dosen Departemen IKM-KP Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya sebagai Konsultan Statistik atas bimbingan metodologi penelitian dan analisis statistik pada penelitian ini.
9. Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K), Dr. Paulus Budiono Notopuro, dr. Sp.PK(K), Ferdy Royland Marpaung, dr., Sp.PK(K) yang telah bersedia menjadi penguji dan memberikan masukan serta bimbingan, mulai dari pengajuan proposal sampai penelitian ini selesai.
10. M. Robiul Fuadi, dr., Sp.PK(K) sebagai dosen wali saya, terimakasih atas arahan, bimbingan, serta kebaikan dan motivasinya selama saya menempuh pendidikan spesialis.
11. Semua staf pengajar di Laboratorium / Instalasi Patologi Klinik FK Unair / RSUD Dr. Soetomo 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); Alm. 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; Yulia Nadar Indrasari, dr., Sp.PK; Yessy Puspitasari, dr., Sp.PK(K); Munawaroh Fitriah, dr., Sp.PK(K), Dwi Rahayuningsih, dr., Sp.PK dan Fauqa Arinil,dr.Sp.PK yang telah membimbing, memberikan arahan serta kebaikannya selama saya mengikuti pendidikan spesialis ini.
12. Teruntuk suami dan anak saya tercinta atas semua cinta dan kasih sayang serta kesabaran, pengertian, perhatian, dorongan semangat dan doa restu yang selalu menjadi kekuatan saya dalam menempuh pendidikan spesialis ini.
13. Kepada kedua orang tua, ibu mertua dan adik-adik saya atas semua cinta, kasih sayang, kesabaran, perhatian, dukungan moril, semangat dan doa terbaik yang diberikan kepada saya selama menempuh pendidikan spesialis.
14. Keluarga SijiTibeh tercinta, dr. Mitha, dr. Laurensia, dr. Magendi, dr. Dewintha, dr. Rennilia, dr. Estie, dr. Yosua, dan dr.Bintang atas seluruh doa, kebersamaan, keceriaan, kerjasama, dukungan, semangat, berbagi sukaduka nya dalam menyelesaikan penelitian ini dan dalam keseharian saya dalam menempuh pendidikan spesialisasi ini.
15. Teman-teman angkatan saya dr. Aditea, dr. Rangga, dr. Malfira, dr. Inne, dr. Sandy, dan dr. Erix atas kerjasama dalam menempuh pendidikan spesialisasi.
16. Kakak senior saya dr. Herbanu, dan teman saya dr. Devi yang banyak membantu dalam menyelesaikan penelitian ini, serta dr. Wully dan dr. Sylvi sebagai teman diskusi selama pendidikan spesialisasi ini.
17. Teman-teman analis, Mbak Nita, mas AAN dan mbak Reni atas bantuannya dalam kontribusi dan pelaksanaan penelitian ini.
18. Seluruh PPDS Patologi Klinik yang telah banyak membantu saya selama menempuh pendidikan ini.

19. Seluruh subjek penelitian yang telah menjadi “Guru” saya yang luar biasa selama saya menempun pendidikan ini.
20. 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. Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat diharapkan untuk perbaikan dan kesempurnaan karya akhir ini. Semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya kepada kita semua.

Surabaya, 09 Desember 2022



Asih Herawati, dr.

ABSTRAK

**MIKROPARTIKEL ENDOTEL PADA PASIEN COVID-19
BERDASARKAN DERAJAT KEPARAHAN, KOMORBIDITAS DAN
LUARAN PENYAKIT**

Latar Belakang: Infeksi SARS-CoV-2 diketahui dapat menyebabkan aktivasi sel endotel yang memicu terbentuknya mikropartikel (MP). MP yang dihasilkan oleh kerusakan sel endotel sebagai akibat dari infeksi virus ini dapat merangsang peningkatan sitokin pro-inflamasi sehingga dapat memperburuk COVID-19. MP dapat diidentifikasi dengan antigen permukaan dari *E-Selectin* atau CD62E, *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) atau CD106, *Vascular Endothelial* (VE)-chaderin atau CD144. Meskipun beberapa faktor terbukti menginduksi kerusakan endotel vaskular pada COVID-19, namun peran MP belum banyak diteliti. Tujuan penelitian ini menganalisis perbedaan jumlah MP endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106, CD144 pada kontrol sehat dan pasien COVID-19 berdasarkan derajat keparahan, morbiditas dan luaran penyakit.

Metode: Penelitian analitik observasional dengan rancangan *cross sectional*, dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode Juli - Desember 2020. Pengambilan sampel secara *purposive sampling*, terbagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok pasien COVID-19 derajat ringan, sedang, berat dan kelompok kontrol sehat. Pemeriksaan jumlah MP endotel (MP/ μ L) menggunakan metode *flowcytometry*. Analisis statistik uji beda antar kelompok menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan uji *mann whitney U*.

Hasil: Total 84 subjek penelitian, terdiri dari masing-masing 21 pada kontrol sehat, pasien COVID-19 derajat ringan, sedang dan berat. Terdapat perbedaan signifikan lebih tinggi pada jumlah MP CD62E, MP CD106 dan MP CD144 pada pasien COVID-19 dengan kontrol sehat ($p < 0,001$). Didapatkan peningkatan jumlah MP CD106 dan CD144 pada derajat sedang dan berat namun tidak berbeda signifikan. Terdapat perbedaan signifikan lebih tinggi pada jumlah MP endotel pada pasien COVID-19 derajat sedang-berat dibandingkan derajat ringan ($p < 0,001$) Terdapat perbedaan signifikan lebih tinggi jumlah MP CD62E ($p = 0,011$), MP CD106 ($p = 0,005$) dan MP CD144 ($p = 0,004$) pada pasien COVID-19 dengan komorbid dan tanpa komorbid. Pada pasien COVID-19 *survivor* dan *non-survivor* jumlah MP CD62E, CD106 dan CD144 tidak berbeda bermakna.

Kesimpulan: Terdapat peningkatan jumlah MP endotel pada pasien COVID-19. Perbedaan signifikan jumlah MP endotel dijumpai pada kontrol sehat dan pasien COVID-19, komorbid dan non komorbid. Pada pasien COVID-19 *survivor* dan *non-survivor* jumlah MP CD62E, CD106 dan CD144 tidak berbeda bermakna.

Kata kunci: COVID-19, mikropartikel endotel, CD62E, CD106, CD144

ABSTRACT**ENDOTHELIAL MICROPARTICLES IN COVID-19 PATIENTS BASED ON DEGREE OF SEVERITY, COMORBIDITY, AND DISEASE OUTCOME**

Background: SARS-CoV-2 infection is known to cause endothelial cell activation which triggers the formation of microparticles (MP). The MP produced by endothelial cell damage as a result of this viral infection can stimulate an increase in pro-inflammatory cytokines that can exacerbate COVID-19. MP can be identified by the surface antigen of E-Selectin or CD62E, Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) or CD106, Vascular Endothelial (VE)-cadherin or CD144. Although several factors have been shown to induce vascular endothelial damage in COVID-19, the role of MP has not been widely studied. The study aimed to analyze the differences in the number of endothelial MPs expressing CD62E, CD106, CD144 in and healthy controls and COVID-19 patients based on severity, morbidity, and outcome.

Methods: Observational analytic study with a cross-sectional design, conducted at RSUD Dr. Soetomo Surabaya in the period July - December 2020. Sampling was taken by purposive sampling, divided into four groups, the mild, moderate, and severe group of COVID-19 patients and the healthy control group. Examination of the number of endothelial MP (MP/ μ L) using the flow cytometry method. Statistical analysis of different tests between groups using the Kruskal Wallis test and the Mann-Whitney U test.

Results: A total of 84 research subjects, consisting of 21 each in healthy controls, mild, moderate, and severe COVID-19 patients. There was a significant difference in the number of MP CD62E, MP CD106 and MP CD144 in COVID-19 patients and healthy controls ($p < 0.001$). There was an increase in the number of MP CD106 and CD144 in moderate and severe degrees, but there was no significant difference. There was a significant difference in the number of endothelial MPs in patients with mild degrees of COVID-19 compared to moderate-severe ($p < 0.001$). There was a significant difference in the number of MP CD62E ($p 0.011$), MP CD106 ($p 0.005$) dan MP CD144 ($p 0.004$) in COVID-19 patients with comorbid and non-comorbid. In survivors and non-survivors of COVID-19, the number of MP CD62E, CD106 and CD144 were not significantly different.

Conclusion: There is an increase in the number of endothelial MPs in COVID-19 patients. Significant differences in the number of endothelial MPs in healthy controls and COVID-19 patients, comorbid and non-comorbid. In survivors and non-survivors of COVID-19, the number of MP CD62E, CD106 and CD144 were not significantly different.

Keywords: COVID-19, endothelial microparticles, CD62E, CD106, CD144

RINGKASAN

Manifestasi klinis pasien COVID-19 mulai dari asimtomatik, infeksi pernapasan ringan, pneumonia hingga *Acut Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan bahkan kematian. Pasien COVID-19 sering disertai komorbid yang mendasarinya (usia tua, diabetes, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular), komorbiditas ini sering disertai dengan disfungsi endotel kronis. Infeksi SARS-CoV-2 diketahui dapat menyebabkan aktivasi sel endotel yang memicu terbentuknya mikropartikel (MP). MP yang dihasilkan dapat merangsang peningkatan sitokin pro-inflamasi sehingga dapat memperburuk COVID-19. MP dapat diidentifikasi dengan antigen permukaan dari *E-Selectin* atau CD62E, *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) atau CD106, *Vascular Endothelial* (VE)-chaderin atau CD144. Meskipun beberapa faktor terbukti menginduksi kerusakan endotel vaskular pada COVID-19, namun peran MP belum banyak diteliti. Tujuan penelitian ini menganalisis perbedaan jumlah MP endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106, CD144 pada kontrol sehat dan pasien COVID-19 berdasarkan derajat keparahan, morbiditas dan luaran.

Penelitian analitik observasional dengan rancangan *cross sectional*, dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode Juli - Desember 2020. Pengambilan sampel secara *purposive sampling*, terbagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok pasien COVID-19 derajat ringan, sedang, berat dan kelompok kontrol sehat. Pemeriksaan jumlah MP endotel (MP/ μ L) menggunakan metode *flowcytometry*. Analisis statistik uji beda antar kelompok menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan uji *mann whitney U*.

Total 84 subjek penelitian, terdiri dari masing-masing 21 pada kontrol sehat, pasien COVID-19 derajat ringan, sedang dan berat. Terdapat perbedaan signifikan jumlah MP CD62E, MP CD106 dan MP CD144 pada pasien COVID-19 dengan kontrol sehat ($p < 0,001$), pasien covid derajat ringan dengan derajat sedang ($p < 0,001$), pasien covid derajat ringan dengan derajat berat ($p < 0,001$). Pada pasien COVID-19 derajat sedang dan berat didapatkan perbedaan signifikan lebih tinggi pada MP CD62E ($p = 0,020$), namun peningkatan jumlah MP CD106 dan CD144 pada derajat sedang dan berat tidak berbeda signifikan. Terdapat perbedaan signifikan lebih tinggi jumlah MP endotel pada pasien COVID-19 derajat sedang-berat dibandingkan ringan ($p < 0,001$) Terdapat perbedaan signifikan lebih tinggi jumlah MP CD62E ($p = 0,011$), MP CD106 ($p = 0,005$) dan MP CD144 ($p = 0,004$) pada pasien COVID-19 dengan komorbid dan tanpa komorbid. Jumlah mikropartikel endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106 dan CD144 pada COVID-19 *survivor* dibanding *non-survivor* tidak berbeda bermakna.

Pemantapan mutu menunjukkan bahwa hasil uji mikropartikel yang dilakukan pada penelitian ini dapat dipercaya. Penelitian ini mendapatkan proporsi subjek pasien COVID-19 laki-laki lebih banyak daripada perempuan, yaitu sebanyak 58,7 %. Studi meta analisis oleh Rodriguez-Morales *et al* juga mendapatkan prevalensi yang hampir sama dengan penelitian ini. Pengelompokan derajat klinis sesuai dengan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor Hk.01.07/Menkes/4641/2021. Kuantifikasi mikropartikel pada penelitian ini, dicirikan Annexin V positif, dengan menggunakan *flowcytometry* dapat memperkirakan ukuran dan identifikasi asal sel dari antigen pada permukaan mikropartikel yang akan berikatan spesifik ketika ditambahkan dengan antibodi berfluorokrom. *Beads Megamix polystyrene* digunakan sebagai kalibrasi standar ukuran mikropartikel dan *beads* Trucount memfasilitasi perhitungan jumlah absolut.

Zahran *et al* dalam penelitiannya juga menyebutkan bahwa MP endotel pada pasien COVID-19 signifikan lebih tinggi dibanding pada orang sehat, mikropartikel tersebut diinduksi oleh virus dan terkait erat dengan aktivasi sel atau inisiasi apoptosis dan nekrosis pada sel yang terinfeksi, hasil tersebut sesuai dengan hasil penelitian ini. Pada penelitian ini, jumlah mikropartikel endotel pada penderita COVID-19 diekspresikan berbeda antara derajat ringan, sedang dan berat, kami berasumsi bahwa hal ini disebabkan oleh efek invasi virus SARS-CoV-2 pada sel inang, yang memicu inflamasi akibat modulasi sistem imun bawaan sebagai respon awal perlindungan tubuh akibat cedera, sehingga sel hematopoietik dan sel endotel diaktifkan, aktivasi sel endotel menyebabkan pelepasan sel endotel ke dalam sirkulasi dan/atau pelepasan mikropartikel endotel. Mikropartikel endotel CD106 dan CD144 tidak berbeda signifikan antara COVID-19 derajat sedang dan derajat berat. CD144 lebih mencerminkan kerusakan struktural endotelium daripada kondisi inflamasi paru-paru, dimana pada pasien sedang dan berat didapatkan perbedaan SPO2 kemungkinan pada COVID-19 derajat berat mengalami pneumonia lebih berat dibandingkan COVID_19 derajat sedang.

Jumlah MP CD62E, CD106 dan CD144 berbeda signifikan pada pasien COVID-19 derajat ringan dengan sedang-berat ($p < 0,001$). Perbedaan ini dapat disebabkan karena pada derajat ringan tidak didapatkan cedera endotel atau inflamasi yang berat dan juga pada kelompok derajat ringan hanya dijumpai sedikit yang memiliki komorbid. Mikropartikel sel endotel meningkat pada penyakit yang disertai cedera endotel seperti hipertensi, diabetes, sindrom koroner akut, gagal ginjal dan penyakit paru obstruktif kronik, jumlah yang bersirkulasi mencerminkan tingkat cedera endotel dan tingkat keparahan penyakit.

Mezine farisa *et al* (2022) menunjukkan hasil bahwa peningkatan signifikan MP CD62E terkait dengan kematian di rumah sakit yang lebih tinggi dengan nilai $p < 0,002$. sedangkan MP CD144 tidak berbeda bermakna (Mezine *et al.*, 2022).

Spadaro *et al* (2021) menyebutkan bahwa kadar VCAM-1 (CD106) lebih tinggi pada yang tidak selamat daripada yang selamat, meskipun tidak signifikan secara statistik ($p = 0,06$). Pasien COVID-19 non-survivor sebanyak 10 orang (76,9%) diketahui mempunyai komorbid, sesuai dengan Rapingah *et al*, dimana pasien COVID-19 dengan komorbid memiliki risiko kematian 4 kali lipat dibandingkan tanpa komorbid.

Terdapat peningkatan jumlah MP endotel pada pasien COVID-19. Perbedaan signifikan jumlah MP endotel pada kontrol sehat dan pasien COVID-19, komorbid dan non komorbid. Pada pasien COVID-19 *survivor* dan *non-survivor* hanya MP CD62E yang berbeda signifikan. Pasien COVID-19 terbukti mengalami disfungsi endotel yang ditunjukkan dengan peningkatan mikropartikel endotel.

SUMMARY

Clinical manifestations of COVID-19 patients range from asymptomatic, mild respiratory infections, and pneumonia to Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and even death. COVID-19 patients are often accompanied by underlying comorbidities (old age, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease), and these comorbidities are often accompanied by chronic endothelial dysfunction. SARS-CoV-2 infection is also known to cause activation of endothelial cells which triggers the formation of microparticles (MP). The MP produced can stimulate an increase in pro-inflammatory cytokines that can exacerbate COVID-19. MP can be identified by the surface antigen of E-Selectin or CD62E, Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) or CD106, Vascular Endothelial (VE)-cadherin or CD144. Although several factors have been shown to induce vascular endothelial damage in COVID-19, the role of MP has not been widely studied. The study aimed to analyze the differences in the number of endothelial MPs expressing CD62E, CD106, CD144 in and healthy controls and COVID-19 patients based on severity, morbidity and outcome.

Observational analytic study with a cross-sectional design, conducted at RSUD Dr. Soetomo Surabaya in the period July - December 2020. Sampling was taken by purposive sampling, divided into four groups, namely the mild, moderate, and severe group of COVID-19 patients and the healthy control group. Examination of the number of endothelial MP (MP/ μ L) using the flow cytometry method. Statistical analysis of different tests between groups using the Kruskal-Wallis test and the Mann-Whitney U test.

A total of 84 study subjects, consisting of 21 each in healthy controls, mild, moderate, and severe COVID-19 patients. There was a significant difference in the number of MP CD62E, MP CD106 and MP CD144 in COVID-19 patients with healthy controls ($p < 0.001$), mild to moderate COVID patients ($p < 0.001$), mild to severe COVID patients ($p < 0.001$). In patients with moderate and severe COVID-19, there was a significant difference in MP CD62E ($p = 0.020$), but the increase in the number of MP CD106 and CD144 in moderate and severe degrees was not significantly different. There was a significant difference in the number of endothelial MPs in patients with mild degrees of COVID-19 compared to moderate-severe ($p < 0.001$). There was a significant difference in the number of MP CD62E ($p = 0.011$), MP CD106 ($p = 0.005$) dan MP CD144 ($p = 0.004$) in COVID-19 patients with comorbid and non-comorbid. The number of endothelial microparticles expressing CD62E, CD106 and CD144 in COVID-19 survivors compared to non-survivors was not significantly different.

Quality assurance shows that the results of the microparticle test conducted in this study can be trusted. This study found that the proportion of male COVID-

19 patient subjects was higher than females, namely 58.7%. A meta-analysis study by Rodriguez-Morales et al also found a similar prevalence to this study. The grouping of clinical degrees is by the Decree of the Minister of Health of the Republic of Indonesia Number Hk.01.07/Menkes/4641/2021. Microparticle quantification in this study, characterized by positive Annexin V, using flow cytometry to check the size and identify the cell origin of the antigen on the surface of the microparticles which will bind specifically when added with fluorochrome antibodies. Megamix polystyrene beads were used as a calibration standard for microparticle size and Trucount beads facilitated calculation of absolute counts.

Zahran et al in the study also stated that endothelial MP in COVID-19 patients was significantly higher than in healthy people, these microparticles were induced by viruses and were closely related to cell activation or the initiation of apoptosis and necrosis in infected cells, these results were in accordance with the results of the study. In this study, the number of endothelial microparticles in COVID-19 patients was expressed differently between mild, moderate and severe degrees. We assume that this is due to the invasion effect of the SARS-CoV-2 virus on host cells, which triggers inflammation due to modulation of the innate immune system as the initial protective response of the body due to injury, so that hematopoietic cells and endothelial cells are activated, activation of endothelial cells causes the release of endothelial cells into the circulation and/or the release of endothelial microparticles. CD106 and CD144 endothelial microparticles did not differ significantly between moderate and severe COVID-19. CD144 more reflects structural damage to the endothelium than inflammatory conditions of the lungs, where in moderate and severe patients there are differences in SPO₂, the possibility of severe pneumonia with severe degrees of COVID-19 compared to moderate degrees of COVID-19.

The number of MP CD62E, CD106 and CD144 were significantly different in mild to moderate-severe COVID-19 patients ($p < 0.001$). This difference could be because in the mild degree there was no endothelial injury or severe inflammation and also in the mild degree group there were only a few comorbidities. Endothelial cell microparticles are increased in diseases accompanied by endothelial injuries such as hypertension, diabetes, acute coronary syndrome, renal failure and chronic obstructive pulmonary disease, the circulating amount reflects the degree of endothelial injury and disease severity.

Mezine Farisa et al (2022) showed results that a significant increase in MP CD62E was associated with higher in-hospital mortality with a p-value of 0.002. whereas MP CD144 was not significantly different. Spadaro et al (2021) stated that VCAM-1 (CD106) levels were higher in non-survivors than survivors, although this was not statistically significant ($p = 0.06$). Of non-survivor COVID-19 patients 76.9% are known to have comorbidities, according to Rapingah et al, where

COVID-19 patients with comorbidities have a 4 times the risk of death compared to those without comorbidities.

There is an increase in the number of endothelial MPs in COVID-19 patients. Significant differences in the number of endothelial MPs in healthy controls and COVID-19 patients, comorbid and non-comorbid. In COVID-19 survivors and non-survivors were no differed significantly. COVID-19 patients have been shown to have endothelial dysfunction as indicated by an increase in endothelial microparticles.

DAFTAR ISI

SAMPUL DALAM.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL KARYA TULIS AKHIR.....	iv
PENETAPAN TIM PENGUJI KARYA AKHIR.....	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
RINGKASAN	xi
SUMMARY	xiv
DAFTAR ISI.....	xvii
DAFTAR GAMBAR	xxi
DAFTAR TABEL.....	xxii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxii
DAFTAR SINGKATAN	xxiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan umum.....	4
1.3.2 Tujuan khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 COVID-19	6
2.1.1 Stuktur SARS COV 2	6
2.1.2 Genom Virus SARS-CoV-2	7
2.1.3 Siklus Hidup Virus SARS-CoV-2	8
2.1.4 Patofisiologi COVID-19.....	10
2.1.5 Manifestasi klinis COVID-19.....	15
2.2 Endotel.....	18

2.2.1 Patofisiologi Sel Endotel	18
2.3.2 Disfungsi endotel	20
2.3 Mikropartikel (MP)	21
2.4.1 Endotelial cell-derived MP (EMP)	22
2.3.2. E-selectin	25
2.4.3 <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i> (VCAM-1)	26
2.4.4 VE-cadherin	28
2.4 Flow cytometry	28
2.5 Kerangka Teori	29
2.6 Penjelasan kerangka teori	31
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	34
3.1 Kerangka Konseptual	34
3.2 Penjelasan kerangka Konseptual	34
3.3 Hipotesis	35
BAB 4 METODE PENELITIAN	36
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	36
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	36
4.2.1 Waktu penelitian	36
4.2.2 Lokasi penelitian	36
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	36
4.3.1 Populasi penelitian	36
4.3.2 Sampel penelitian	36
4.3.3 Kriteria Inklusi	36
4.3.4 Kriteria eksklusi	37
4.3.5 Besar Sampel	37
4.3.6 Teknik Pengambilan Sampel	38
4.4 Variabel dan Definisi Operasional Variabel Penelitian	38
4.4.1 Variabel Penelitian	38
4.4.2 Definisi operasional	39
4.5 Alur Penelitian	43
4.6 Prosedur Penelitian	43
4.7 Prosedur Pemeriksaan	44

4.8 Pengumpulan dan Penyajian Data	48
4.8.1 Pengumpulan data.....	48
4.8.2 Penyajian data.....	48
4.9 Analisis Data	48
4.10 Persetujuan Etik.....	48
BAB 5 HASIL PENELITIAN	49
5.1. Penjaminan Mutu.....	49
5.2. Karakteristik Subjek Penelitian	49
5.3. Kuantifikasi Mikropartikel	50
5.4. Perbedaan jumlah mikropartikel endotel pada kontrol sehat dan pasien COVID-19	52
5.4.1 Jumlah mikropartikel endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106 dan CD144 pada pasien COVID-19 dan kontrol sehat.	52
5.4.2 Jumlah mikropartikel endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106 dan CD144 pada pasien COVID-19 derajat ringan, sedang, berat dan kontrol sehat.....	54
5.4.3 Jumlah mikropartikel endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106 dan CD144 pada pasien COVID-19 derajat ringan dan sedang-berat	55
5.5 Jumlah mikropartikel endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106 dan CD144 pada pasien COVID-19 dengan komorbid dan non-komorbid.....	56
5.6 Jumlah Mikropartikel Endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106 dan CD144 pada pasien COVID-19 <i>survivor</i> dan <i>non-Survivor</i>	57
BAB 6 PEMBAHASAN	59
6.1. Pengendalian Mutu.....	59
6.2 Karakteristik Subjek Penelitian	59
6.3 Kuantifikasi Mikropartikel	61
6.4 Perbedaan jumlah mikropartikel endotel pada kontrol sehat dan pasien COVID-19	62
6.4.1 Jumlah mikropartikel endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106 dan CD144 pada pasien COVID-19 dan kontrol sehat.	63
6.4.2 Jumlah mikropartikel endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106 dan CD144 pada pasien COVID-19 derajat ringan, sedang, berat dan kontrol sehat.	65

6.4.3 Jumlah mikropartikel endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106 dan CD144 pada pasien COVID-19 derajat ringan dan sedang-berat	68
6.5 Jumlah Mikropartikel Endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106 dan CD144 pada pasien COVID-19 dengan komorbid dan non-komorbid....	69
6.6 Jumlah Mikropartikel Endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106 dan CD144 pada pasien COVID-19 <i>survivor</i> dan <i>non-Survivor</i>	74
6.7 Keterbatasan Penelitian.....	75
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN.....	76
7.1 SIMPULAN.....	76
7.2 SARAN	76
DAFTAR PUSTAKA	77

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Struktur SARS-CoV-2.....	7
Gambar 2. 2 Susunan genom betacoronavirus.....	8
Gambar 2. 3. Mekanisme masuk dan siklus hidup SARS COV-2	10
Gambar 2. 4 Iustrasi skematis infeksi SARS-CoV-2 dari alveolus paru dan sirkulasi darah	11
Gambar 2. 5 Penurunan aktivitas ACE2 akibat infeksi SARS-CoV-2	13
Gambar 2. 6 Klasifikasi fase infeksi COVID-19	17
Gambar 2. 7 Patofisiologi sel endotel	19
Gambar 2. 8 Pembentukan mikropartikel (MP) dan mekanisme kerjanya	24
Gambar 2. 9 Mekanisme kerja VCAM-1	27
Gambar 2.10 Kerangka Teori	30
Gambar 3. 3 Kerangka Konseptual	34
Gambar 4. 1 Alur Penelitian	43
Gambar 5. 1 Gating mikropartikel endotel pada flow cytometry	52
Gambar 5. 2 MP Endotel pada pasien COVID-19 dan kontrol sehat	53
Gambar 5. 3 MP Endotel pada pasien COVID-19 derajat ringan, sedang, berat dan kontrol sehat.	55
Gambar 5.4 MP Endotel pada pasien COVID-19 derajat ringan dan sedang-berat.	56
Gambar 5.5 MP Endotel pada pasien COVID-19 berdasarkan komorbiditas ..	57

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Klasifikasi pasien COVID-19	16
Tabel 4. 1 Definisi operasional	39
Tabel 5. 1 Karakteristik Subyek Penelitian	50
Tabel 5. 2 Perbedaan jumlah MP Endotel pada pasien COVID-19 dengan kontrol sehat	53
Tabel 5. 3 Perbedaan jumlah MP Endotel pada pasien COVID-19 derajat ringan, sedang, berat dan kontrol sehat	54
Tabel 5. 4 Nilai p jumlah MP Endotel CD62E, CD106 dan CD144 pada pasien COVID-19 dan kontrol sehat	54
Tabel 5. 5 Perbedaan jumlah MP Endotel pada pasien COVID-19 derajat ringan dan derajat sedang-berat	55
Tabel 5. 6 Jumlah Mikropartikel Endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106 dan CD144 pada pasien COVID-19 dengan komorbid dan non-komorbid	57
Tabel 5. 7 Jumlah Mikropartikel Endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106 dan CD144 pasien COVID-19 derajat sedang yang survivor dan non-survivor	58
Tabel 5. 8 Jumlah Mikropartikel Endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106 dan CD144 pasien COVID-19 derajat berat yang survivor dan non-survivor	58

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : SERTIFIKAT ETIK	85
Lampiran 2 : FORM INFORMATION FOR CONSENT	86
Lampiran 3 : FORM INFORMED CONSENT	90
Lampiran 4 : FORM PERSETUJUAN TINDAKAN MEDIS.....	91
Lampiran 5 : FORM PENGUNDURAN DIRI SEBAGAI SUBJEK PENELITIAN	93
Lampiran 6 : ANALISIS STATISTIK	93

DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin-converting enzyme</i>
ACE2	: <i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>
APC	: <i>Antigen presenting cell</i>
ARDS	: <i>Acute respiratory distress syndrome</i>
AT1	: <i>Angiotensin II type 1 receptor</i>
AT2	: <i>Angiotensin II type 2 receptor</i>
CAM	: <i>Cellular Adhesion Molecules</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus disease 2019</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
DAMP	: <i>Damage-associated molecular pattern</i>
EC	: <i>Endothelial cell</i>
E-Selectin	: <i>Endothelial (E)-Selectin</i>
EDMP	: <i>Endothelial-Cells Derived Microparticles</i>
ERGIC	: <i>Endoplasmic reticulum-golgi intermediate compartment</i>
FITC	: <i>Fluorescein Isothiocyanate</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IgG	: <i>Imunoglobulin G</i>
IgM	: <i>Imunoglobulin M</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
MP	: <i>Microparticles</i>
NLR	: <i>NOD-like receptor</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NSP	: <i>Non-structural protein</i>
ORF	: <i>Open reading frame</i>
PAMP	: <i>Pathogen associated molecular pattern</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
pCRP	: <i>Native pentameric isoform CRP</i>
PE	: <i>Phycocerythrin</i>
PHEIC	: <i>Public health emergency of international concern</i>
PRR	: <i>Pattern recognition receptor</i>
RAAS	: <i>Renin-angiotensin-aldosterone-system</i>

RANKL	: <i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</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>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembrane serine protease 2</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
VE-Chaderin	: Vascular Endotelial (VE) - Chaderin
VEGF	: <i>Vascular endotelial growth factor</i>
VICAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>