

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

COVID-19 dinyatakan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) pada awal Maret 2020. Jumlah kasus COVID-19 di seluruh dunia sampai dengan 1 Maret 2022 mencapai 437.346.293. Jumlah kasus di Indonesia 5.564.448 dan 148.335 (2,6,%) diantaranya meninggal dunia (Che Mohd Nassir *et al.*, 2021; Worldometers.info, 2022). Manifestasi klinis pasien COVID-19 mulai dari asimtomatik, infeksi pernapasan ringan, pneumonia hingga *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan bahkan kematian (Che Mohd Nassir *et al.*, 2021). Penelitian menunjukkan sekitar 80% mengalami infeksi ringan atau asimtomatik, 15% infeksi berat dan 5% kondisi kritis serta membutuhkan ventilator (Rokni, Ghasemi and Tavakoli, 2020). Pasien COVID-19 sering didapatkan komorbid yang mendasarinya (usia tua, diabetes, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular), komorbiditas ini sering disertai dengan disfungsi endotel kronis (Jin *et al.*, 2020). Pasien COVID-19 dengan komorbid memiliki risiko kematian 4 kali lipat dibandingkan tanpa komorbid (Rapingah, Ruddin and Silaswati, 2022)

Infeksi SARS-CoV-2 diketahui melibatkan sel endotel yang dapat menyebabkan disfungsi endotel atau endotelitis. Berbagai bukti menunjukkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 memberikan efek buruk pada endotel kapiler, mengubah integritas penghalang pembuluh darah, meningkatkan prokoagulasi, menginduksi peradangan endotel, dan bahkan memediasi infiltrasi leukosit (Jin *et al.*, 2020).

Aktivasi sel endotel dapat menyebabkan munculnya mikropartikel. Mikropartikel (MP) adalah kelompok beragam vesikel bioaktif berukuran kecil (100–1000 nm) yang dapat ditemukan dalam cairan tubuh dan darah setelah aktivasi, nekrosis, atau apoptosis pada hampir semua sel. Sebagian besar MP dalam darah manusia berasal dari trombosit, selain itu juga berasal dari eritrosit, leukosit, sel endotel, sel otot polos, dan sel kanker. Komposisi MP menunjukkan asal membran seluler mereka termasuk berbagai komponen sitoplasma, molekul adhesi, dan antigen yang membedakan sel asal dan rangsangannya (Zahran *et al.*, 2021). Sel endotel yang teraktivasi dapat menyebabkan perubahan pada membran *lipid bilayer*. Membran *lipid bilayer* ini mengalami perubahan konformasi yang disebabkan *flip-flopping phosphatidylserine* (PS) dari internal ke eksternal membran plasma, sehingga mengakibatkan MP yang dilepaskan dari sel asal mengekspresikan *phosphatidylserine* (PS) pada permukaannya. PS ini dapat dideteksi menggunakan Annexin V yang merupakan protein pengikat PS (Nomura and Shimizu, 2015). Tingkat eksternalisasi PS memungkinkan aktivasi kaskade koagulasi dilaporkan lebih tinggi pada pasien COVID-19 dengan emboli paru akut, dibandingkan pasien COVID-19 tanpa komplikasi (Morel *et al.*, 2021).

Mikropartikel diidentifikasi dalam sampel plasma dengan *flowcytometry* berdasarkan ukuran, eksternalisasi dari *Phosphatidylserine* (PS) dan keberadaan permukaan antigen spesifik. Pelabelan antigen permukaan memungkinkan identifikasi sel induk dimana mikropartikel berasal. Mikropartikel endotel dapat diidentifikasi dengan antigen permukaan dari E-Selectin atau CD62E, *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) atau CD106, Vascular Endotelial (VE)-chaderin atau CD144 (Kurniawan and Yanni, 2020). VCAM-1 atau (CD106) adalah

glikoprotein yang sebagian besar diekspresikan dalam sel endotel, sedikit diekspresikan pada sel endotel yang tidak aktif dan meningkat karena aktivasi sitokin dan liposakarida endotoksin. Stimulasi sitokin dan liposakarida ini juga menginduksi ekspresi E-Selectin atau CD62E, serta Vascular Endotelial (VE)-chaderin atau CD144 yang berperan dalam stabilitas endotel (Andrianto, Rizkiawan and Harsoyo, 2021)(Khan *et al.*, 2021).

Zahran *et al.*, 2021 pada penelitiannya didapatkan mikropartikel endotel signifikan lebih tinggi pada pasien covid 19 dengan keganasan dibandingkan dengan pasien tanpa keganasan dan akumulasi mikropartikel endotel juga signifikan tinggi pada pasien COVID-19 dibandingkan pada kontrol sehat (Zahran *et al.*, 2021). Fenotipe mikropartikel endotel dapat bervariasi tergantung pada jenis stimulasi dan mekanisme pelepasan MP, seperti aktivasi sel endotel oleh TNF- α menyebabkan peningkatan produksi CD62E dan CD106 (Vítková, Živný and Janota, 2018).

MP yang dihasilkan oleh kerusakan sel endotel sebagai akibat dari infeksi virus dapat merangsang peningkatan sitokin pro-inflamasi sehingga dapat memperburuk COVID-19 (Che Mohd Nassir *et al.*, 2021). Meskipun beberapa faktor terbukti menginduksi kerusakan endotel vaskular pada COVID-19, peran mikropartikel (MP) belum banyak diteliti (Garnier *et al.*, 2022). Penelitian ini bermaksud meneliti perbedaan jumlah mikropartikel endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106, CD144 pada pasien COVID-19 berdasarkan derajat keparahan, komorbiditas dan luaran penyakit.

1.2 Rumusan Masalah

1. Adakah perbedaan jumlah mikropartikel endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106, CD144 pada kontrol sehat dan pasien COVID-19 dengan derajat keparahan ringan, sedang, berat.
2. Adakah perbedaan jumlah mikropartikel endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106, CD144 pada pasien COVID-19 dengan komorbid dan tanpa komorbid.
3. Adakah perbedaan jumlah mikropartikel endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106, CD144 pada pasien COVID-19 yang *survivor* dan *non-survivor*.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis perbedaan jumlah mikropartikel endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106, CD144 pada kontrol sehat dan pasien COVID-19 berdasarkan derajat keparahan, morbiditas dan luaran penyakit.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan jumlah mikropartikel endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106, CD144 pada kontrol sehat dan pasien COVID-19 dengan derajat keparahan ringan, sedang, berat.
2. Menganalisis perbedaan jumlah mikropartikel endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106, CD144 pada pasien COVID-19 dengan komorbid dan tanpa komorbid.

3. Menganalisis perbedaan jumlah mikropartikel endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106, CD144 pada pasien COVID-19 yang *survivor* dan *non-survivor*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan tentang perbedaan jumlah mikropartikel endotel yang mengekspresikan CD62E, CD106, CD144 pada kontrol sehat dan pasien COVID-19 berdasarkan derajat keparahan, morbiditas serta luaran penyakit.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai data dasar bagi penelitian selanjutnya mengenai perbedaan kadar mikropartikel endotel CD62E, CD106, CD144 pada pasien COVID-19 dalam menentukan derajat keparahannya, sehingga dapat memberikan nilai tambah dalam perencanaan dan pengelolaan pasien COVID-19.