

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Coronavirus disease (COVID-19) disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (Moreno, Figueroa and Soto, no date) yang dapat berdampak diantaranya sistem hematologi (Kadhem *et al.*, 2020). Protein *spike* SARS-CoV-2 berikatan dengan ACE-2 reseptor menyebabkan *down regulation* aktivitas ACE-2 (Giordo *et al.*, 2021), mempengaruhi peningkatan Angiotensin II mengakibatkan vasokonstriksi, aktivasi koagulasi (Biswas *et al.*, 2021), dan koagulopati pada COVID-19 (Canzano *et al.*, 2021). Koagulopati pada COVID-19 menunjukkan deposisi fibrin dan pembentukan trombus (Balbi *et al.*, 2021), akibat keadaan protrombotik (Willim, Hardigaloeh and Supit, 2020).

Mikrovesikel (MV) dilepaskan oleh semua jenis sel, termasuk sel darah merah (CD235), platelet (CD42b, CD41), dan leukosit (CD14) (Vítková, Živný and Janota, 2018)(Hashemi Tayer *et al.*, 2019)(Chatterjee *et al.*, 2020) berasal dari membran plasma sel setelah aktivasi seluler (Nomura and Shimizu, 2015), mengekspresikan *phosphatidylserine* (PS) (Nomura and Shimizu, 2015) yang di deteksi menggunakan Annexin V (Villas, 1998) dan dapat dibedakan untuk antigen permukaannya (Cappellano *et al.*, 2021). Mikrovesikel platelet memiliki aktivitas prokoagulan lebih tinggi dibanding platelet yang teraktivasi, mikrovesikel monosit berkontribusi pada pembentukan trombus kaya fibrin melalui *tissue factor* (TF) (Nomura and Shimizu, 2015) (Vítková, Živný and Janota, 2018).

D-dimer sebagai protokol pemeriksaan rutin pada COVID-19 mencerminkan keparahan penyakit (Hernaningsih, 2021)(Wool and Miller, 2021), berhubungan dengan aktivasi sel darah yang bergantung pada *tissue factor* (TF) terkait MV. Mikrovesikel berkorelasi dengan keparahan pada pasien COVID-19 karena MV memicu terjadinya koagulasi (Canzano *et al.*, 2021). Penelitian Zahran *et.al*, menunjukkan akumulasi signifikan mikrovesikel pada pasien COVID-19 dengan malignansi dibandingkan dengan pasien COVID-19 non-malignansi (Zahran *et al.*, 2021). Canzano *et., al* menunjukkan plasma penderita COVID-19 juga melepaskan MV (CD41), dan positif penanda aktivasi platelet yaitu *phosphatidylserine* (PS) (Canzano *et al.*, 2021), sehingga adanya MV mendukung terbentuknya fibrin, dan mengarah dihasilkannya D-dimer akibat pembentukan dan degradasi fibrin oleh plasmin (Weitz, Fredenburgh and Eikelboom, 2017a).

Mikrovesikel (MV) dapat digunakan sebagai biomarker potensial (Nguyen *et al.*, 2016)(Soni *et al.*, 2021). Analisis kuantitatif mikrovesikel menggunakan *flow cytometry* (Taus *et al.*, 2020). Alasan pemilihan MVCD42b, karena merupakan molekul adhesi yang dapat mengikat reseptor platelet (GPIIb/IIIa), selanjutnya dapat mengikat reseptor fibrinogen. MVCD41a juga dapat meningkatkan agregasi platelet melalui ikatan dengan reseptor fibrinogen. Selain itu, MVCD14 dapat mengaktifkan jalur koagulasi ekstrinsik. Sehingga, baik itu mikrovesikel platelet maupun monosit dapat memodulasi terbentuknya fibrin. Untuk itu pada penelitian ini, peneliti fokus pada faktor resiko peningkatan koagulasi yang berasal dari MVCD42b, MVCD41a, dan MVCD14 yang memiliki

Annexin V positif, dikaitkan dengan peningkatan D-dimer pada penderita COVID-19 dengan manifestasi klinis ringan, sedang, dan berat.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan mikrovesikel (CD42b, CD41a, CD14) yang memiliki Annexin V positif, pada penderita COVID-19 dengan manifestasi klinis ringan, sedang, dan berat?.
2. Apakah terdapat perbedaan kadar D-dimer pada penderita COVID-19 dengan manifestasi klinis sedang, dan berat?.
3. Apakah terdapat korelasi mikrovesikel (CD42b, CD41a, CD14) terhadap kadar D-dimer pada penderita COVID-19?.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis perbedaan mikrovesikel (CD42b, CD41a, CD14) yang memiliki Annexin V positif, dan D-dimer pada penderita COVID-19 dengan manifestasi klinis ringan, sedang, dan berat, serta menganalisis korelasi mikrovesikel (CD42b, CD41a, CD14) terhadap kadar D-dimer pada penderita COVID-19.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan mikrovesikel (CD42b, CD41a, CD14) yang memiliki Annexin V positif, pada penderita COVID-19 dengan manifestasi klinis ringan, sedang, dan berat.

2. Menganalisis perbedaan kadar D-dimer pada penderita COVID-19 dengan manifestasi klinis sedang, dan berat.
3. Menganalisis korelasi mikrovesikel (CD42b, CD41a, CD14) terhadap kadar D-dimer pada penderita COVID-19.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Teoritis

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan tambahan informasi ilmiah terutama bidang kedokteran laboratorium mengenai mikrovesikel (CD42b, CD41a, CD14) yang berpotensi sebagai biomarker pada penderita COVID-19 untuk faktor risiko peningkatan koagulasi.

1.4.2 Praktis

1. Biomarker ini diharapkan dapat memberikan gambaran prognosis pada pasien, untuk membantu penegakan diagnosis pada penderita COVID-19.
2. Biomarker ini berpotensi dalam memprediksi derajat keparahan pada penderita COVID-19.
3. Biomarker ini dapat dikembangkan untuk mengevaluasi aktivitas prokoagulan pada penderita COVID-19.