

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit zoonosis yang disebabkan oleh *strain* baru dari *coronavirus*, *Novel Coronavirus 2019* (2019-nCoV) kemudian *World Health Organization* memberikan nama *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) dan nama penyakitnya sebagai *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) (WHO, 2020). Penyakit ini pertama kali ditemukan pada akhir Desember 2019 di kota Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok. Dalam waktu 3 hari kasus COVID-19 di Tiongkok berjumlah 44 kasus dan menyebar di 210 negara. Pada 12 Maret 2020 *World Health Organization* (WHO) mengumumkan COVID-19 sebagai pandemi (Susilo dkk., 2020). Sampai saat ini jumlah kasus COVID-19 secara global mencapai 18 juta kasus positif dan 696 ribu kasus kematian diseluruh dunia.

Di Indonesia kasus COVID-19 muncul pertama kali pada bulan Maret 2020, berawal dari pasien yang melakukan kontak langsung dengan seorang Warga Negara Asing (WNA) asal Jepang yang tinggal di Malaysia. Setelah melakukan pertemuan dengan WNA tersebut, pasien mengalami gejala demam, batuk, dan sesak nafas (WHO, 2020). Saat ini jumlah angka positif COVID-19 di Indonesia mencapai 4.07 juta jiwa dengan korban meninggal mencapai 132 ribu (Kemenkes, 2021).

COVID-19 menular melalui *droplets* atau percikan yang keluar saat seseorang yang terinfeksi batuk, bersin atau berbicara (WHO, 2020). Selain gejala yang paling umum, manifestasi neurologi infeksi SARS-CoV-2 juga bisa

menyebabkan sakit kepala, anosmia, gangguan kesadaran, encephalopathis menular, dan sindrom *neuroinflammatory*. COVID-19 dapat menyebabkan cedera saraf dan aktivasi glial (Troughakos *et al.*, 2021).

Menurut Zhang *et al.* (2020) para ilmuwan dan perusahaan farmasi di berbagai Negara terus melakukan uji coba secara terus menerus untuk menghasilkan vaksin COVID-19. Vaksin merupakan produk biologis yang dapat meningkatkan imunitas spesifik untuk penyakit tertentu. Pemberian vaksin untuk mencegah terjadinya penyakit tertentu disebut vaksinasi. Menurut WHO (2020) vaksinasi atau imunisasi adalah proses pemberian antigen yang bertujuan untuk merangsang pembentukan antibodi oleh sistem imun didalam tubuh. Vaksinasi termasuk kedalam salah satu upaya pencegahan primer yang digunakan untuk mengendalikan penyebaran infeksi suatu penyakit. Vaksin juga merupakan salah satu intervensi terbaik yang dikembangkan untuk memberantas COVID-19, menyelamatkan jutaan nyawa setiap tahunnya. Selain itu, vaksinasi COVID-19 merupakan cara yang efektif dalam mencapai *herd immunity*.

Pengembangan vaksin COVID-19 saat ini secara garis besar memiliki 4 tipe vaksin yaitu, vaksin *whole virus (live attenuated* atau *inactivated*), protein subunit, *nucleic* (DNA atau mRNA), dan *viral vector*. Salah satu vaksin COVID-19 yang dikembangkan saat ini yaitu vaksin *Virus Like Particle* (VLP). Vaksin VLP termasuk dalam tipe vaksin inaktif yang berisi protein mirip dengan struktur asli virus serta memiliki imunogenisitas yang tinggi. Sebagai kandidat vaksin, VLP telah digunakan dalam studi proses siklus virus (Mohsen *et al.*, 2017).

Vaksin VLP tidak menular dan tidak bereplikasi sehingga dapat digunakan dalam perlakuan laboratorium (Li *et al.*, 2019)

Vaksin yang akan digunakan pada masyarakat harus melalui pengujian bertahap dan ketat untuk memastikan keamanan vaksin tersebut. Vaksin yang diproduksi telah menjalani pemeriksaan dan evaluasi untuk menentukan antigen yang paling baik digunakan untuk memicu proses pembentukan antibodi. Setelah antigen ditemukan, vaksin pertama kali diuji dengan serangkaian uji toksisitas untuk mengetahui efek reaksi obat dengan menggunakan hewan coba. Serangkaian uji toksisitas disebut dengan uji preklinis (BPOM, 2014).

Efek samping vaksin menurut Lu (2021) dilaporkan menimbulkan kekhawatiran tentang uji keamanan suatu vaksin, menjadi penting untuk mengetahui apakah vaksin ini akan menyebabkan gangguan neurologis seperti kejang yang diinduksi demam, dan kemungkinan dampak lainnya. Pengamatan efek vaksin jangka panjang masih perlu diperlukan untuk melihat adanya efek vaksin yang dapat menyebabkan gangguan neurologis pada penerima vaksin. Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian dilakukan pada hewan mencit (*Mus musculus*) setelah dilakukan vaksinasi COVID-19 dengan dosis berulang untuk melihat gambaran histopatologi organ otak mencit.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah yang didapat yaitu:

- 1) Apakah pemberian kandidat vaksin COVID -19 dapat mempengaruhi gambaran histopatologi peradangan pada meninges organ otak pada mencit (*Mus musculus*)?

- 2) Apakah pemberian kandidat vaksin COVID -19 dapat mempengaruhi gambaran histopatologi infiltrasi sel radang organ otak pada mencit (*Mus musculus*)?

1.3 Landasan Teori

Virus adalah suatu jasad renik yang berukuran sangat kecil dan hanya dapat dilihat dengan mikroskop elektron yang menginfeksi sel organisme biologis. Virus merupakan parasit intraseluler obligat yang berukuran antara 20-300 nm, bentuk dan komposisi kimianya bervariasi. Virus mengandung satu jenis asam nukleat DNA atau RNA sebagai genom mereka. yang diselubungi oleh bahan pelindung terdiri atas protein, lipid, glikoprotein, dan keseluruhan unit infeksius tersebut dinamakan virion. Virus berkembangbiak dengan cara memperbanyak diri dari partikel asam nukleat virus setelah virus menginfeksi suatu sel. virus umumnya kebal atau resisten terhadap antibiotik, namun virus peka atau sensitif terhadap interferon. Virus bertahan hidup dengan cara tetap berada didalam sel organisme hidup lainnya (*obligate intraseluler*), sehingga virus tidak dapat dibiakkan didalam medium buatan seperti halnya riketsia dan kamidia, virus hanya dapat dibiakkan pada kultur jaringan atau kultur sel (*tissue culture* atau *cellular culture*).

Coronavirus termasuk dalam famili *Coronaviridae* dari ordo *Nidoviriales* yang memiliki ukuran partikel 60 – 140 nm. *Coronavirus* diselubungi oleh virus RNA rantai tunggal positif yang tak hanya menginfeksi manusia, namun juga menginfeksi berbagai macam hewan. Famili *Coronaviridae* terdiri oleh varian alpha, beta, gamma, dan delta. Untuk varian alpha dan beta,

kemunculannya berawal dari mamalia atau lebih tepatnya berasal dari kelelawar, sedangkan untuk varian gamma dan delta kemunculannya bersal dari babi dan unggas. Dari tujuh sub tipe yang dapat menginfeksi manusia, yang cukup mematikan di antara semuanya adalah varian beta yang dapat menyebabkan penyakit parah dan juga kematian, sedangkan coronavirus varian alpha hanya menyebabkan infeksi tanpa gejala atau gejala ringan. Empat gen struktural COVID-19 yaitu *nucleocapsid* (N), *spike* protein (S), protein *envelope* (E), *membrane* glycoprotein (M) dan glikoprotein tambahan (HE) yang terdapat pada virus corona varian beta.

Coronavirus dapat menyebabkan penyakit pernafasan, gangguan pencernaan, dan menyerang sistem saraf. Meskipun COVID-19 terutama merupakan virus pernapasan, virus ini dapat menyebar ke tempat-tempat non pernapasan seperti otak dengan manifestasi neurologis terkait termasuk gangguan penciuman dan pengecapan, sakit kepala, gangguan penglihatan, dan stroke (Boroujeni *et al.*, 2021). SARS-CoV-2 diketahui menyerang sistem saraf dengan cara menembus mukosa penciuman kemudian menyebabkan hilangnya penciuman, dan dapat masuk kedalam otak dengan cara bermigrasi dari lempeng kribiformis di sepanjang saluran penciuman (Meinhardt *et al.*, 2021). SARS-CoV-2 dapat melewati sawar darah otak (*Blood Brain Barrier*) karena sitokin inflamasi menginduksi ketidak stabilan sawar darah otak atau melalui monosit dan transport aksonal (Zhou, *et al.*, 2020). Sebuah studi pemeriksaan *postmortem* baru-baru ini pada pasien COVID-19 yang menunjukkan gejala neurologis, terlihat lesi pada otak yang meluas. Jaringan otak yang diotopsi menunjukkan tanda-tanda cedera iskemik

hipoksia akut seperti hyperemia, edema, dan degenerasi neuron (Solomon *et al.*, 2020).

Virus Like Particle (VLP) dapat menstimulasi respon imun yang mampu untuk mengeliminasi virus. Susunan molekuler VLP juga dimanfaatkan sebagai *platform* antigen hetrolog untuk virus termasuk hepatitis B kapsid (HBV), Papillomavirus, hepatitis E. VLP telah diidentifikasi sebagai vaksin yang efisien dalam mendeteksi respon bawaan menjadi respon antibodi yang tahan lama (Plummer *and* Manchester, 2011).

Otak adalah salah satu organ yang paling kompleks dan tersusun dari sejumlah jaringan pendukung dan miliaran sel saraf yang saling terhubung. Otak dilindungi oleh lapisan pembungkus yang disebut selaput otak (meninges) dan tulang tengkorak, serta terhubung ke saraf tulang belakang. Otak berperan sebagai pusat kendali dan menyusun Sistem Saraf Pusat (SSP). Cerebrum merupakan bagian terbesar dari otak. Cerebrum terbagi menjadi dua bagian, yaitu otak kanan dan otak kiri. Permukaan luar cerebrum disebut korteks serebral yang didalamnya terdapat sinaps yang merupakan sistem saraf yang mengendalikan aktivitas otak (Bahrudin, 2012). Menurut penelitian yang dilakukan Boroujeni *et al.*, (2021) analisis histopatologi otak menunjukkan kerusakan histologis yang ditandai dengan peningkatan infiltrasi sel radang dan vaskulitis, selain itu juga terjadi peningkatan jumlah sel glial pada korteks serebral otak.

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk :

- 1) Membuktikan bahwa vaksin COVID -19 tidak mempengaruhi gambaran histopatologi organ otak mencit (*Mus musculus*).
- 2) Membuktikan bahwa vaksin COVID -19 tidak memberikan efek yang berbahaya bagi tubuh penerima vaksin dengan tidak adanya perubahan yang terjadi pada gambaran histopatologi organ otak mencit (*Mus musculus*).

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan pada penelitian ini adalah dapat memberikan informasi bahwa pemberian vaksin COVID-19 tidak memberikan efek yang mematikan pada gambaran histopatologi organ otak mencit (*Mus musculus*) dan tidak membahayakan.

1.6 Hipotesis

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah yang didapat yaitu:

- 1) Pemberian kandidat vaksin COVID -19 tidak mempengaruhi gambaran histopatologi peradangan pada meninges organ otak pada mencit (*Mus musculus*).
- 2) Pemberian kandidat vaksin COVID -19 tidak mempengaruhi gambaran histopatologi infiltrasi sel radang organ otak pada mencit (*Mus musculus*).