

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Pertama kali dilaporkan kantor regional *World Health Organization* (WHO) di Beijing pada 31 Desember 2019 (Parwanto, 2020). Sampel yang diteliti menggunakan *Real Time-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) dari pasien yang terjangkit penyakit COVID-19 menunjukkan etiologi virus corona baru (Ren *et al.*, 2020). Virus corona bersifat zoonosis (ditularkan antara hewan ke manusia) dan diidentifikasi dapat berasal dari hewan ternak, kucing, burung, unta, anjing, kelelawar, dan tikus (Hairunisa dan Amalia, 2020). Menurut Relman (2020) penyakit COVID-19 dikonfirmasi dapat menular dari manusia ke manusia. WHO memberi nama *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) sebagai varian baru virus corona penyebab COVID-19 (WHO, 2020). Adapun sumber utama penularan COVID-19 sampai saat ini masih belum diketahui.

Virus SARS-CoV-2 termasuk dalam keluarga besar virus RNA untai tunggal positif, berkapsul dan tidak memiliki segmen (Yuliana, 2020). Dalam virus RNA terbesar, virus corona dibagi menjadi empat jenis, yaitu *alpha-coronavirus*, *beta-coronavirus*, *gamma-coronavirus*, dan *delta-coronavirus* (Yang and Leibowitz, 2015). Virus SARS-CoV-2 penyebab penyakit COVID-19 termasuk jenis *beta-coronavirus* (Susilo dkk., 2020). Virus corona memiliki empat protein struktural, yaitu *spike protein* (protein S), *envelope protein* (protein E), *membrane protein* (protein M) dan *nucleocapside protein* (protein N) (Barcena *et al.*, 2009). Pada virus

RNA, kemampuan rekombinasi dan tingkat mutasi tinggi, oleh sebab itu virus jenis ini dapat beradaptasi dengan lingkungan dan kondisi inang yang baru. Hal ini yang membuat virus corona dapat berpindah dari binatang dan menginfeksi manusia (Woo *et al.*, 2020). Virus SARS-CoV-2 dapat menginfeksi dan menular dari manusia ke manusia disebabkan oleh keragaman genetik yang besar dan rekombinasi genomnya yang sering, prevalensi yang tinggi dan penyebaran virus corona yang luas, dan peningkatan aktivitas manusia dan hewan (Cui *et al.*, 2019; Zhu *et al.*, 2020).

Penyakit COVID-19 menunjukkan gejala yang sama dengan penyakit *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) (Wahidah dkk., 2020). Infeksi pada penyakit SARS dapat menyebabkan gangguan pernapasan, gastrointestinal, hati, dan neurologis (Weiss and Leibowitz, 2011). Tanda dan gejala umum infeksi antara lain gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk dan sesak napas. Masa inkubasi rata-rata 5-6 hari dengan masa inkubasi terpanjang 14 hari. Pada kasus COVID-19 yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, dan bahkan kematian (Kaur and Grupta, 2020). Ilmu pengetahuan dan teknologi yang semakin berkembang membawa vaksinasi menjadi program yang bermutu dan efisien untuk memutus rantai penyebaran virus (Hadianti dkk., 2015). Upaya ini didukung dengan meningkatnya kasus COVID-19 di masyarakat.

Vaksin adalah sediaan biologis untuk menimbulkan respon imun terhadap suatu penyakit yang didalamnya terdapat sebagian bahan menyerupai organisme patogen yang mampu menginduksi sistem imun tubuh (Lestari dan Raveinal, 2020).

Beberapa macam jenis vaksin sedang dikembangkan sebagai kandidat vaksin COVID-19. Vaksin dengan tingkat efisiensi dan keamanan yang tinggi diperlukan untuk menghentikan pandemi COVID-19 (Hennrich *et al.*, 2021). Salah satu pengembangan jenis vaksin COVID-19 adalah penggunaan vaksin berbasis *Virus-like Particles* (VLP). Vaksin VLP telah berhasil pada beberapa jenis virus patogen, karena kemampuannya secara efektif mengirimkan antigen yang ditargetkan ke sistem imun dan merangsang secara humoral maupun seluler (Ward *et al.*, 2021). Zha *et al.*, (2021) menyebutkan keunggulan lainnya dari vaksin VLP yaitu strukturnya mirip dengan virus yang dapat menginduksi respon imun dengan kuat.

Kasus COVID-19 sering dijumpai pada sel epitel paru-paru, namun tidak menutup kemungkinan jika virus corona dapat menyerang organ lain. Mekanisme untuk memasuki sel *host* pada virus SARS-CoV-2 hampir sama dengan virus SARS, tetapi kecepatannya lebih lambat. Virus ini dapat masuk melalui ikatan antara protein S virus dengan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) pada manusia (Hairunisa dan Amalia, 2020). Reseptor ACE2 terdapat di mukosa nasal, nasofaring, lambung, *colon*, usus halus, kelenjar limfe, timus, sumsum tulang, limpa, hati, ginjal dan otak (Wong and Saier, 2021). Pemeriksaan organ dan jaringan limfoid sangat penting dilakukan dalam mengidentifikasi adanya agen infeksi yang masuk (Kuper *et al.*, 2005). Organ limpa merupakan salah satu organ limfoid pembentuk antibodi dan berfungsi menghasilkan limfosit yang merupakan tanda adanya fase aktivasi dari respon imun terhadap mikroorganisme asing yang masuk (Ivan, 2012).

Limpa adalah organ limfoid yang berfungsi menghasilkan limfosit, destruksi eritrosit, pertahanan tubuh terhadap mikroorganisme yang memasuki aliran darah dan sebagai tempat penyimpanan darah (Junquiera, 2010). Limpa terbagi menjadi dua bagian yang fungsional yaitu, pulpa merah merupakan tempat terjadinya hematogenesis dan pulpa putih merupakan sistem imun untuk melawan infeksi (Elmore, 2006). Infeksi yang terjadi terhadap peningkatan sistem imun pada pulpa putih menimbulkan perubahan diameter pulpa putih (Tasminatun dkk., 2017). Pulpa putih berada disekitar arteri sentralis yang terdiri dari *Periarteriolar Lymphoid Sheath* (PALS) yang menegelimingi arteri sentralis, berisi sel limfoid (sel T), folikel (sel B), dan zona marginal yang merupakan zona diantara pulpa putih dan pulpa merah yang berisi makrofag dan sel limfosit B (Elmore, 2006)

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian dilakukan pada hewan mencit (*Mus musculus*) setelah dilakukan vaksinasi COVID-19 dengan dosis berulang untuk melihat gambaran histopatologi organ limpa mencit.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian kandidat vaksin COVID-19 dosis berulang berpengaruh terhadap gambaran histopatologi diameter pulpa putih limpa mencit?
2. Apakah pemberian kandidat vaksin COVID-19 dosis berulang berpengaruh terhadap gambaran histopatologi lebar zona marginal limpa mencit?

1.3 Landasan Teori

Virus adalah suatu jasad renik yang berukuran antara 20-200 nm dan hanya dapat dilihat dengan mikroskop elektron yang menginfeksi sel organisme biologis

(Brum and Steward, 2010). Virus hanya dapat bereproduksi (hidup) didalam sel yang hidup dengan menginvasi dan memanfaatkan sel tersebut karena virus tidak memiliki perlengkapan seluler untuk bereproduksi sendiri. Virus merupakan parasit obligat intraseluler yang mengandung asam nukleat *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) dan *Ribonucleic Acid* (RNA), kombinasi kedua asam nukleat diselubungi oleh bahan pelindung yang terdiri atas protein, lipid, glikoprotein, atau kombinasi ketiganya (Koonin *et al.*, 2006).

Coronavirus memiliki siklus penularan setelah menemukan sel host yang sesuai. Pertama terjadi penempelan dan virus masuk kedalam sel host diperantarai oleh protein S yang ada dipermukaan virus. Protein S penentu utama dalam menginfeksi spesies host-nya serta penentu tropisnya (Wang, 2020). Pada virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) protein S berikatan dengan reseptor di sel host yaitu enzim *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2). ACE2 dapat ditemukan pada mukosa oral dan nasal, nasofaring, paru, lambung, usus halus, usus besar, kulit, timus, sumsum tulang, hati ginjal, otak, limpa, sel epitel alveolar paru, sel enterosit usus halus, sel endotel arteri vena, dan sel otot polos (WHO, 2020).

Vaksin *Virus-like Particles* (VLP) adalah vaksin subunit yang membedakan diri dari antigen rekombinan terlarut dengan imunogenisitas pelindung yang lebih kuat dan berkaitan dengan struktur VLP. Struktur VLP secara umum dapat berupa *non-envelope* atau *envelope* yang dapat membentuk satu atau beberapa protein struktural virus dalam sistem heterolog rekombinan (Kushnir *et al.*, 2012). Vaksin jenis ini dapat menstimulasi respon imun yang mampu untuk mengeliminasi virus.

Keunggulan VLP sebagai kandidat vaksin adalah lebih murah dan aman digunakan dibandingkan vaksin dengan pendekatan lain (Saraswati, 2017).

Limpa merupakan salah satu organ limfoid yang berperan sebagai respon imun tubuh terhadap mikroorganisme asing yang masuk. Limpa terbagi menjadi dua bagian, yaitu pulpa merah dan pulpa putih. Pulpa merah tersusun atas sel plasma, makrofag, granulosit, trombosit, dan limfosit. Pulpa putih tersusun dari jaringan limfoid yang mengelilingi arteri sentralis yang disebut *Periarteriolar Lymphoid Sheath* (PALS) dan nodulus limfatikus. Sel limfosit T ditemukan pada daerah PALS, sedangkan sel limfosit B terdapat pada nodulus limfatikus (Junqueira *and* Carneiro, 2010).

1.4 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pemberian kandidat vaksin COVID-19 dosis berulang pada gambaran histopatologi diameter pulpa putih limpa mencit.
2. Mengetahui pengaruh pemberian kandidat vaksin COVID-19 dosis berulang pada gambaran histopatologi lebar zona marginal limpa mencit.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang pengaruh dari pemberian kandidat vaksin COVID-19 pada gambaran histopatologi organ limpa mencit.

1.5.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk memastikan keamanan dosis dan formula kandidat vaksin COVID-19 yang dapat dikembangkan kepada manusia.

1.6 Hipotesis

1. Pemberian kandidat vaksin COVID-19 dosis berulang menimbulkan perubahan pada gambaran histopatologi diameter pulpa putih limpa mencit.
2. Pemberian kandidat vaksin COVID-19 dosis berulang menimbulkan perubahan pada gambaran histopatologi lebar zona marginal limpa mencit.