

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

World Health Organization (WHO) telah menetapkan *coronavirus disease 2019* (COVID-19) yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) sebagai pandemi pada 9 Maret 2020, hingga saat ini COVID-19 telah menjangkiti lebih dari 242 juta orang di berbagai belahan dunia serta menimbulkan gejala klinis yang bervariasi (Ritchie *et al.*, 2021). Manifestasi klinis pada penderita COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan (*mild*), gejala sedang (*moderate*), gejala berat (*severe*) hingga kritis (*critical*). Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi SARS-CoV-2. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan derajat keparahan infeksi pada penderita COVID-19 (Qin, 2020). Beberapa studi menunjukkan bahwa infeksi oleh SARS-CoV-2 dapat memicu immunosupresi dan disregulasi respons imun yang berhubungan dengan derajat keparahan penyakit pada penderita COVID-19 (Benlyamani *et al.*, 2020; Spinetti *et al.*, 2020; Cervantes *et al.*, 2020).

Disregulasi respons imun pada COVID-19, salah satunya dapat dipicu oleh berlebihan produksi sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) (Giamarellos-bourboulis *et al.*, 2020). Produksi IL-6 yang berlebihan ini dapat menyebabkan terganggunya presentasi antigen melalui penghambatan ekspresi molekul HLA-DR (Ohno *et al.*, 2016). Molekul HLA-DR adalah glikoprotein transmembran yang berperan dalam presentasi antigen dan aktivasi sel T

(Peruzzi *et al.*, 2020). Tahapan presentasi antigen ke limfosit ini sangat penting untuk mengaktifkan atau mengembangkan respons imun adaptif dan respons imun yang berkelanjutan untuk membersihkan patogen (Lukaszewicz *et al.*, 2009). Zmijewsk & Pittet (2020) menambahkan, HLA-DR merupakan *human leucocyte antigen* (HLA) kelas II yang diekspresikan pada permukaan *antigen presenting cell* (APC), seperti monosit, makrofag yang berdiferensiasi, sel dendrik serta sel limfosit B.

mHLA-DR merupakan HLA-DR yang diekspresikan pada permukaan monosit. Monosit yang berasal dari prekursor sumsum tulang *myeloid* dianggap sebagai sel imun kunci yang berperan dalam infeksi, sekaligus merupakan respons seluler lini pertama yang memulai dan mempromosikan respons imun adaptif (Spinetti *et al.*, 2020). Peruzzi *et al.* (2020) menambahkan bahwa profil ekspresi antigen pada *myeloid compartment* berhubungan dengan respons imun dan keparahan penyakit pada infeksi bakteri dan virus. mHLA-DR yang diekspresikan pada monosit CD14⁺ berperan penting untuk menghubungkan (*synapse*) respons imun bawaan (*innate immunity*) dengan respons imun didapat (*adaptive immunity*) dalam penyakit menular (Dickel *et al.*, 2021).

Ekspresi mHLA-DR yang rendah merupakan penanda yang paling banyak digunakan untuk *innate immune suppression* pada pasien yang sakit kritis (Kox *et al.*, 2020). Penurunan regulasi ekspresi mHLA-DR pada monosit CD14⁺ menggambarkan keadaan imunosupresi yang juga disebut sebagai imunosupresi terkait cedera (*injury-associated immunosuppression*) (Spinetti *et al.*, 2020). Sebuah studi baru-baru ini mengkonfirmasi bahwa disregulasi imun dan imunosupresi pada penderita COVID-19 dengan gagal pernapasan dikaitkan dengan penurunan

regulasi monosit HLA-DR yang signifikan (Giamarellos-Bourboulis *et al.*, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Spinetti *et al.* (2020) menyimpulkan bahwa infeksi COVID-19 yang parah berkaitan dengan penurunan ekspresi mHLA-DR pada monosit CD14⁺. Penelitian yang dilakukan oleh Hammad *et al.* (2022) menyimpulkan bahwa ekspresi mHLA-DR pada penderita COVID-19 dengan gejala berat mengalami penurunan yang signifikan dibanding dengan gejala ringan hingga sedang. Penelitian yang dilakukan oleh Cervantes *et al.* (2020) juga menunjukkan penurunan regulasi ekspresi mHLA-DR yang signifikan pada penderita COVID-19 dengan gejala berat dibanding dengan penderita COVID-19 dengan gejala klinis sedang. Penelitian oleh Peruzzi *et al.* (2020) menyimpulkan bahwa ekspresi HLA-DR pada monosit CD14⁺ secara signifikan lebih rendah pada penderita COVID-19 dibandingkan dengan subjek sehat sebagai kontrol.

Peran imunosupresi pada COVID-19 masih belum begitu jelas, selain itu monitoring disfungsi imun pada penderita COVID-19 masih belum sepenuhnya menjadi perhatian karena umumnya tidak terpantau dalam rutinitas klinis selama perawatan pasien. Metode pengukuran ekspresi HLA-DR pada monosit yang bersirkulasi (mHLA-DR) merupakan teknik yang cepat dan mudah dilakukan dengan metode *flow cytometry* (Lukaszewicz *et al.*, 2009). Sebagaimana pada kasus sepsis, ekspresi HLA-DR pada monosit diharapkan dapat menjadi penanda yang andal untuk evaluasi disfungsi imun pada penderita COVID-19. Sejalan dengan itu, data mengenai pengukuran ekspresi mHLA-DR pada COVID-19 di Indonesia masih sangat terbatas. Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti bermaksud untuk menganalisis tingkat ekspresi mHLA-DR pada COVID-19 dalam kaitannya dengan

kejadian immunosupresi dengan cara membandingkan ekspresi mHLA-DR pada penderita COVID-19 dengan individu sehat.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan tingkat ekspresi mHLA-DR antara penderita COVID-19 dengan individu sehat ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan tingkat ekspresi mHLA-DR antara penderita COVID-19 dengan individu sehat.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis tingkat ekspresi mHLA-DR pada penderita COVID-19 dan individu sehat.
2. Menganalisis tingkat ekspresi mHLA-DR pada penderita COVID-19 dengan manifestasi klinis ringan, sedang, dan berat.
3. Menganalisis perbedaan tingkat ekspresi mHLA-DR antara penderita COVID-19 dengan individu sehat.
4. Menganalisis hubungan tingkat ekspresi mHLA-DR dengan jumlah monosit pada penderita COVID-19 dan individu sehat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Sebagai landasan teoritis mengenai gambaran tingkat ekspresi mHLA-DR pada penderita COVID-19 dalam kaitannya dengan imunosupresi dan disregulasi sistem imun yang diinduksi virus SARS-CoV-2.

1.4.2 Manfaat Praktis

Mengetahui peran pengukuran ekspresi mHLA-DR pada penderita COVID-19 dalam kaitannya dengan kejadian imunosupresi sehingga diharapkan dalam penelitian lebih lanjut dapat digunakan untuk mengidentifikasi pasien dengan fenotipe berat yang akan berkembang ke kasus kritis dengan yang akan membaik dan akhirnya pulih, serta dapat berguna untuk memandu intervensi imunologis yang ditargetkan, misalnya menggunakan pendekatan imunostimulator atau melalui pengurangan faktor inhibisi.