

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. SARS-CoV-2 merupakan corona virus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Ada setidaknya dua jenis coronavirus yang diketahui menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)* dan *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)*. Tanda dan gejala umum infeksi COVID-19 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 (Kemenkes, 2020).

Pada tanggal 31 Desember 2019, WHO *China Country Office* melaporkan kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Pada tanggal 7 Januari 2020, China mengidentifikasi kasus tersebut sebagai jenis baru coronavirus. Pada tanggal 30 Januari 2020 WHO menetapkan kejadian tersebut sebagai kedaruratan kesehatan masyarakat yang meresahkan dunia (KKMMD) *Public Health Emergency of International Concern (PHEIC)* dan pada tanggal 11 Maret 2020, WHO sudah menetapkan COVID-19 sebagai pandemi (WHO, 2020).

Peningkatan jumlah kasus berlangsung cukup cepat, dan menyebar ke berbagai negara dalam waktu singkat. Sampai dengan tanggal 2 Oktober 2020, WHO melaporkan 34,1 juta kasus konfirmasi dengan 1,02 juta kematian di seluruh dunia (*Case Fatality Rate/CFR* 2,9%). Indonesia melaporkan kasus pertama pada tanggal 2 Maret 2020. Kasus meningkat dan menyebar dengan cepat di seluruh wilayah Indonesia. Sampai dengan tanggal 2 Oktober 2020, Kementerian Kesehatan melaporkan 291.000 kasus konfirmasi COVID-19 dengan 10.856 kasus meninggal (*CFR* 3,73%) (Kemenkes, 2020; WHO, 2020).

Data keseluruhan kasus infeksi COVID-19 dalam kehamilan hingga kini belum tersedia. Namun, data terbaru di Amerika Serikat menunjukkan bahwa dari total kasus infeksi COVID-19 di Amerika, 18.040 diantaranya merupakan ibu hamil. Tingkat kematian diantara ibu hamil dengan infeksi COVID-19 adalah sebesar 2,16% (390 orang) (CDC, 2020). Dalam sebuah laporan dari *Centers for Diseases Controls and Prevention* (CDC), diantara wanita usia subur dengan COVID-19, persentase infeksi pada wanita hamil (>8200) dan tidak hamil (> 83.000). Wanita hamil dan tidak hamil yang bergejala memiliki frekuensi batuk yang sama (52 hingga 54 persen) dan sesak napas (30 persen), tetapi wanita hamil lebih jarang melaporkan sakit kepala (41 vs 52 persen), nyeri otot (38 vs 47 persen), demam (34 vs 42 persen), menggigil (29 vs 36 persen), dan diare (14 vs 23 persen). Sakit tenggorokan, rinore/hidung tersumbat, mual/muntah, dan kehilangan kemampuan mencium dan rasa adalah gejala yang lebih jarang ditemukan pada wanita hamil. Dalam

tinjauan sistematis yang melibatkan 790 subjek hamil dengan COVID-19, gejala yang paling umum adalah demam (58 persen), batuk (52 persen), dan sesak napas (17 persen); 9 persen subjek tidak menunjukkan gejala (Berghella, 2019).

Wanita hamil mengalami perubahan adaptif fisiologis yang melemahkan sistem imun mereka. Dengan demikian, wanita hamil seharusnya menjadi lebih rentan terhadap infeksi COVID-19 dibandingkan dengan populasi umum. Namun, secara umum, data awal dari beberapa serial kasus dan laporan kasus menunjukkan bahwa kehamilan dan persalinan tidak meningkatkan risiko penularan COVID-19, tidak memperburuk perjalanan klinis COVID-19 dibandingkan dengan individu tidak hamil pada usia yang sama, dan sebagian besar (>90 persen) ibu yang terinfeksi sembuh tanpa menjalani terminasi persalinan. Namun, laporan CDC di Amerika Serikat mencatat bahwa wanita hamil lebih mungkin untuk dirawat di unit perawatan intensif (ICU; 1,5 versus 0,9 persen, *adjusted risk ratio* [aRR] 1,5, 95% CI 1.2-1.8) dan menerima ventilasi mekanis (0,5 versus 0,3 persen, aRR 1,7, 95% CI 1.2-2.4) daripada wanita tidak hamil setelah mengendalikan usia, komorbiditas, dan ras/etnis; tingkat mortalitas tidak meningkat. Alasan ketidaksesuaian dalam tingkat keparahan penyakit antar penelitian tidak jelas, tetapi menunjukkan bahwa wanita hamil dengan COVID-19 harus menjalani penanganan dengan cermat dan ketat agar tidak berkembang menjadi penyakit parah atau kritis (CDC, 2020).

Literatur menunjukkan bahwa infeksi COVID-19 berhubungan dengan

badai sitokin, yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi interleukin 2 (IL-2), IL-7, IL-10, granulocyte-colony stimulating factor, interferon- γ - inducible protein 10, monosit chemoattractant protein 1, macrophage inflammatory protein 1 alpha, dan tumor necrosis factor α (TNF α) dalam plasma. Kondisi ini dapat disebabkan oleh *Antibody Dependent Enhancement* (ADE).

Berdasarkan bukti bahwa wanita hamil berada dalam kondisi pro-inflamasi di trimester I dan III, badai sitokin yang diinduksi oleh SARS- CoV-2 dapat menginduksi kondisi inflamasi yang lebih berat pada wanita hamil (Liu dkk, 2020). Namun, studi yang masih cukup terbatas tidak melaporkan adanya perbedaan tingkat infeksi pada kehamilan dibandingkan dengan populasi umum (Orru dkk, 2020). Wanita hamil tidak terlindungi dari infeksi SARS-CoV-2 namun cukup terlindungi dari hasil luaran buruk SARS-CoV-2 (Liu dkk, 2020).

Kehamilan merupakan sebuah kondisi imunologis yang unik. Sistem imun ibu menghadapi berbagai tantangan besar yaitu mempertahankan dan membentuk toleransi terhadap janin allogenik sementara harus menjaga pertahanan tubuh terhadap serangan mikroba. Keberhasilan kehamilan sangat bergantung pada kemampuan adaptasi sistemik dan lokal. Dalam kehamilan, kondisi imunologis ibu beradaptasi secara aktif terhadap pertumbuhan dan perkembangan janin di sepanjang masa kehamilan: mulai dari masa pro-inflamasi (yang dibutuhkan untuk implantasi embrio dan plasentasi), di trimester satu, menjadi anti-inflamasi (yang dibutuhkan untuk pertumbuhan janin) di trimester kedua dan hingga akhirnya kembali ke masa

pro-inflamasi di akhir trimester tiga (dibutuhkan untuk inisiasi persalinan) (Liu dkk, 2020). Hormon steroid seks dilaporkan menjadi imuno-modulator poten yang dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap infeksi COVID-19, demikian halnya dengan estrogen, P4, androgen, dan faktor genetik (kromosom X dan Y) (7. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER, 2020).

Kondisi inflamasi dalam kehamilan dimediasi oleh estrogen (E2) dan progesteron (P4). Peningkatan kadar E2 dalam kehamilan menekan berbagai respon inflamasi imun bawaan dan sitotoksik, namun menstimulasi produksi antibodi melalui sel B. Salah satu gambaran imunologis penting dalam kehamilan adalah peningkatan respon sel B diikuti dengan peningkatan produksi antibodi karena stimulasi oleh estrogen dan P4. P4 juga menstimulasi sintesis *progesterone induced blocking factor* (PIBF) oleh limfosit, yang kemudian memicu diferensiasi sel T CD4+ kedalam sel TH2 yang mensekresi sitokin anti-inflamasi termasuk IL-4, interleukin 5 dan IL-10 (Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER, 2020).

Berbagai penelitian juga telah menunjukkan peranan progesteron dalam menciptakan lingkungan imun yang adekuat di awal kehamilan. PIBF (*Progesterone-Induced Blocking Factor*) merupakan suatu mediator yang diproduksi oleh limfosit wanita hamil yang telah mengalami sensitisasi oleh progesterone, yang menyebabkan terjadinya toleransi terhadap antigen paternal sehingga dapat menekan produksi sitokin- sitokin Th-1 yang bersifat sitotoksik terhadap kehamilan (defrin, dkk 2017). PIBF meningkatkan produksi antibodi asimetris yang bersifat protektif serta dengan menekan aktifitas sel

natural killer. Sel natural killer pada dasarnya adalah tipe dari sel darah putih yang sangat penting dalam mengenali benda asing. Sel natural killer juga menghasilkan produksi berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan.

PIBF dapat diperiksa melalui darah dan urine. Studi menunjukkan bahwa kadar PIBF dalam urine wanita hamil terus meningkat mulai usia kehamilan 37 minggu dan menurun secara drastis setelah usia kehamilan 41 minggu. Sementara dalam kondisi kehamilan yang terancam tidak terjadi peningkatan kadar PIBF. Studi PIBF dalam kehamilan menunjukkan adanya peranan PIBF dalam mempertahankan kehamilan, Tindakan anti-inflamasi Estradiol pada kekebalan bawaan termasuk penekanan produksi sitokin pro-inflamasi, misalnya, IL-6, IL-1 β dan TNF- α , oleh monosit dan makrofag (faktor utama dalam badai sitokin COVID-19) dan penghambatan kuat CCL2, sehingga mencegah migrasi sel imun bawaan ke daerah yang meradang, terutama neutrofil dan monosit (2016 Defrin D, Ardinal A, Erkadius E, 2017; Klein SL ; Hudić I dkk, 2016).

Peranan PIBF dan estradiol dalam imunologi kehamilan sangat penting. Namun apakah PIBF dan estradiol turut berperan dalam perlindungan imun wanita hamil terhadap infeksi SARS-CoV-2 belum pernah diteliti. Karena itu penelitian ini dilakukan untuk melihat dinamika kadar PIBF dan estradiol dalam manifestasi klinik dan luaran pada wanita hamil dengan COVID-19 .

Inflamasi memainkan peran utama dalam perkembangan covid 19. Pasien yang terinfeksi COVID-19 diketahui memiliki sistem kekebalan yang teratur dan dapat menyebabkan respon kekebalan yang abnormal pada

pasien sepsis, identifikasi dan intervensi tepat waktu diperlukan untuk mengurangi angka kematian dan hari rawat di rumah sakit. Biomarker peredaran darah yang menggambarkan peradangan digunakan untuk menilai keparahan penyakit dan kemungkinan prediktor perkembangan penyakit. Salah satu biomarker adalah Neutrofil terhadap Rasio Limfosit (RNL) yang dapat dengan mudah diperoleh dari tes darah sederhana yaitu *Complete Blood Count* (CBC) dengan jumlah diferensial dengan membagi jumlah neutrofil absolut dan jumlah limfosit absolut. RNL secara historis telah digunakan sebagai prediktor morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan kanker, penyakit jantung dan sepsis di antara kondisi lainnya. RNL adalah indikator peradangan yang murah dan tersedia pada pasien yang menderita COVID-19 dan dapat memprediksi prognosis pasien yang mengalami sepsis. (Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Tao Y, 2020).

1.2 Rumusan Masalah

- a. Apakah terdapat perbedaan kadar hormon estradiol, kadar hormon PIBF, RNL dan hari rawat antara kelompok ibu hamil dengan Covid-19 dan ibu hamil non Covid-19?
- b. Apakah terdapat korelasi antara CT value dengan kadar hormon estradiol dan PIBF pada ibu hamil dengan Covid-19?
- c. Apakah terdapat perbedaan kadar estradiol, PIBF dan RNL antara kelompok ibu hamil Covid-19 dengan CT value ringan dan ibu hamil Covid-19 dengan CT value berat?
- d. Apakah terdapat korelasi antara kadar estradiol dan PIBF terhadap

NRL pada ibu hamil?

- e. Apakah kadar estradiol, PIBF, umur, IMT dan riwayat penyakit dapat memprediksi peningkatan RNL pada ibu hamil dengan Covid-19?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui peran kadar PIBF dan Estradiol terhadap Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dalam mencegah perburukan pada ibu hamil dengan COVID-19.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Diketuinya perbedaan kadar hormon estradiol, kadar hormon PIBF, RNL dan hari rawat antara kelompok ibu hamil dengan Covid-19 dan ibu hamil non Covid-19
- b. Diketuinya korelasi antara *CT-value* dengan kadar hormon estradiol dan kadar hormon PIBF pada ibu hamil dengan Covid-19
- c. Diketuinya perbedaan kadar hormon estradiol, kadar hormon PIBF dan RNL antara kelompok ibu hamil Covid-19 *CT-value* ringan dan ibu hamil Covid-19 dengan *CT-value* berat
- d. Diketuinya korelasi antara kadar hormon estradiol dan kadar hormon PIBF dengan NRL pada ibu hamil dengan Covid-19
- e. Diketuinya peran kadar hormon estradiol, kadar hormon PIBF, umur, IMT dan riwayat penyakit dalam memprediksi peningkatan RNL pada ibu hamil dengan COVID-19

1.4 Manfaat Penelitian

1) Manfaat bagi pelayanan

Memberikan informasi umum pada akademisi, klinisi, dan masyarakat awam mengenai peran kadar PIBF dan Estradiol pada ibu hamil+COVID-19 dan peran Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dalam mencegah perburukan pada pasien hamil dengan COVID-19.

2) Manfaat bagi peneliti

- a. Memberi informasi ilmiah tentang peran kadar PIBF dan Estradiol pada ibu hamil+COVID-19 dan peran Rasio Neutrofil Limfosit sebagai marker dalam memprediksi perburukan dan mencegah kematian pada ibu hamil+COVID-19
- b. Menjadi dasar untuk penelitian lanjutan khususnya dalam meneliti faktor lain yang mempengaruhi infeksi dan manifestasi perburukan pada ibu hamil+COVID-19 .

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

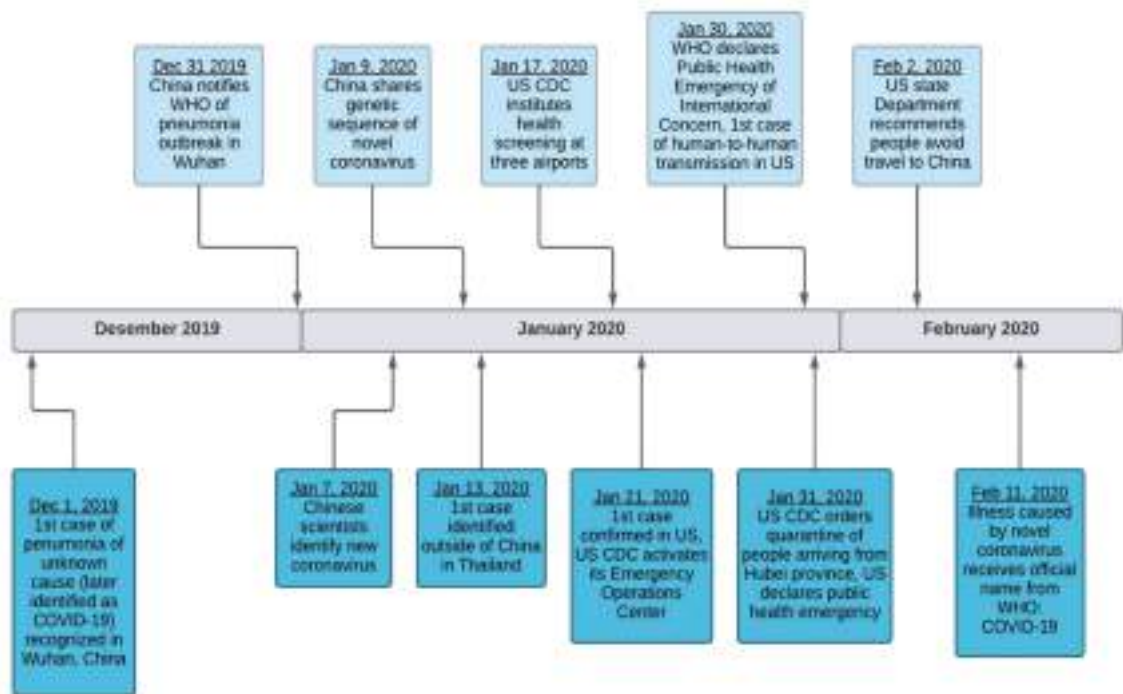
2.1 Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)

2.1.1 Definisi COVID-19

Corona virus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. SARS-CoV-2 merupakan virus corona jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia (WHO, 2020).

2.1.2 Epidemiologi

Pada tanggal 31 Desember 2019, Tiongkok melaporkan kasus pneumonia misterius yang tidak diketahui penyebabnya. Pada awalnya kasus ini dilaporkan muncul dari satu pasar makanan laut atau disebut juga dengan *live market* Wuhan (Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19, 2020). Hasil penelitian di laboratorium menemukan bahwa penyakit baru ini disebabkan oleh virus korona (*corona virus*) jenis baru yang awalnya diberi nama *2019 novel corona-virus (2019-nCoV)*. Kemudian pada tanggal 11 Februari 2020 organisasi kesehatan dunia (*World Health Organization/WHO*) memberi nama virus baru tersebut sebagai *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2 (SARS-CoV-2)* dan nama penyakitnya di sebut dengan *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2020).



Gambar 1. Garis waktu yang menunjukkan perjalanan infeksi COVID-19 .

Virus ini awalnya dilaporkan pada beberapa orang saja, namun dalam 3 hari kemudian tiba-tiba angkanya melonjak menjadi 44 kasus di Wuhan dan kemudian menjadi ribuan kasus dalam beberapa minggu (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2020). Segera setelah kasus ini merebak, pemerintah Tiongkok segera melakukan karantina wilayah (*lock down*) di provinsi Wuhan, namun karena wilayah tersebut merupakan salah satu pusat industri di Tiongkok, sangat banyak orang dari dalam dan luar negeri yang telah keluar dari wilayah tersebut sebelum karantina wilayah dilakukan. Akibatnya, virus ini secara perlahan menyebar ke wilayah lain di seluruh dunia.

Pada tanggal 11 Maret 2020, WHO menyatakan bahwa penyakit ini merupakan sebuah pandemi global. Status pandemi dicanangkan karena

penyakit ini menular dengan sangat cepat, terjadi di banyak negara dalam waktu yang bersamaan. Berdasarkan data dari John Hopkins University dalam situs (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>) yang khusus menampilkan hasil perhitungan epidemiologi kasus COVID-19 dari seluruh dunia, sampai dengan tanggal 2 Oktober 2020, WHO melaporkan 34,1 juta kasus konfirmasi dengan 1,02 juta kematian di seluruh dunia (Case Fatality Rate/CFR 2,9%).

Indonesia melaporkan kasus pertama pada tanggal 2 Maret 2020. Kasus meningkat dan menyebar dengan cepat di seluruh wilayah Indonesia. Sampai dengan tanggal 2 Oktober 2020 Kementerian Kesehatan melaporkan 291.000 kasus konfirmasi COVID-19 dengan 10.856 kasus meninggal (CFR 3,73%). Berdasarkan data tersebut maka dapat dilihat bahwa kasus infeksi COVID-19 semakin hari semakin meningkat bahkan hingga kini belum mencapai titik puncaknya. Meningkatnya jumlah kasus konfirmasi positif secara langsung juga mempengaruhi jumlah ibu hamil yang terpapar oleh infeksi virus ini.

Coronavirus merupakan zoonosis (ditularkan antara hewan dan manusia). Penelitian menyebutkan bahwa SARS ditransmisikan dari kucing luwak (civet cats) ke manusia dan MERS dari unta ke manusia. Adapun, hewan yang menjadi sumber penularan COVID-19 ini masih belum diketahui.

Masa inkubasi COVID-19 rata-rata 5-6 hari, dengan range antara 1 dan 14 hari namun dapat mencapai 14 hari. Risiko penularan tertinggi diperoleh di hari-hari pertama penyakit disebabkan oleh konsentrasi virus pada sekret yang tinggi. Orang yang terinfeksi dapat langsung menularkan sampai dengan 48 jam sebelum onset gejala (presimptomatik) dan sampai dengan 14 hari

setelah onset gejala. Sebuah studi Du Z et. al, (2020) melaporkan bahwa 12,6% menunjukkan penularan presimptomatik. Penting untuk mengetahui periode presimptomatik karena memungkinkan virus menyebar melalui droplet atau kontak dengan benda yang terkontaminasi. Sebagai tambahan, bahwa terdapat kasus konfirmasi yang tidak bergejala (asimptomatik), meskipun risiko penularan sangat rendah akan tetapi masih ada kemungkinan kecil untuk terjadi penularan (Kemenkes, 2020).

Berdasarkan studi epidemiologi dan virologi saat ini membuktikan bahwa COVID-19 utamanya ditularkan dari orang yang bergejala (simptomatik) ke orang lain yang berada jarak dekat melalui droplet. Droplet merupakan partikel berisi air dengan diameter $>5-10\ \mu\text{m}$. Penularan droplet terjadi ketika seseorang berada pada jarak dekat (dalam 1 meter) dengan seseorang yang memiliki gejala pernapasan (misalnya, batuk atau bersin) sehingga droplet berisiko mengenai mukosa (mulut dan hidung) atau konjungtiva (mata). Penularan juga dapat terjadi melalui benda dan permukaan yang terkontaminasi droplet di sekitar orang yang terinfeksi. Oleh karena itu, penularan virus COVID-19 dapat terjadi melalui kontak langsung dengan orang yang terinfeksi dan kontak tidak langsung dengan permukaan atau benda yang digunakan pada orang yang terinfeksi (misalnya, stetoskop atau termometer). Dalam konteks COVID-19, transmisi melalui udara dapat dimungkinkan dalam keadaan khusus dimana prosedur atau perawatan suportif yang menghasilkan aerosol seperti intubasi endotrakeal, bronkoskopi, suction terbuka, pemberian pengobatan nebulisasi, ventilasi manual sebelum

intubasi, mengubah pasien ke posisi tengkurap, memutus koneksi ventilator, ventilasi tekanan positif noninvasif, trakeostomi, dan resusitasi kardiopulmoner. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai transmisi melalui udara (Kemenkes, 2020).

Data keseluruhan kasus infeksi COVID-19 dalam kehamilan hingga kini belum tersedia. Namun, data terbaru di Amerika Serikat menunjukkan bahwa dari total kasus infeksi COVID-19 di Amerika, 18.040 diantaranya merupakan ibu hamil. Tingkat kematian diantara ibu hamil dengan infeksi COVID-19 adalah sebesar 2,16% (39 orang) (CDC, 2020).

2.1.3 Virologi

Virus Corona merupakan virus RNA berukuran 120-160 nm. Pada awalnya virus ini menginfeksi hewan terutama kelelawar dan unta. Sebelum COVID-19 menjadi pandemi, diketahui terdapat 6 jenis virus Corona yang dapat menginfeksi manusia, yaitu alphacoronavirus 229E, alphacoronavirus NL63, betacoronavirus OC43, betacoronavirus HKU1, Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus (SARS-CoV), dan Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) (Susilo dkk, 2020).

SARS-CoV yang menyebabkan COVID-19 merupakan virus dalam genus betacoronavirus. Virus ini juga diketahui masuk dalam subgenus yang sama dengan virus corona yang memicu Severe Acute Respiratory Illness (SARS) yaitu Sarbecovirus. Struktur genom virus ini memiliki pola yang sama dengan virus corona lainnya. Sekuens SARS-Cov-2 mirip dengan virus corona yang ditemukan pada kelelawar sehingga muncul dugaan bahwa SARS-Cov-2

awalnya berasal dari kelelawar dan kemudian bermutasi dan menginfeksi manusia. Mamalia dan burung merupakan reservoir perantara virus ini (Susilo dkk, 2020).

Trenggiling diduga sebagai reservoir perantara infeksi COVID-19 . Strain virus SARS-Cov-2 yang ditemukan pada trenggiling mirip genomnya dengan virus corona yang ditemukan dalam kelelawar (Susilo dkk, 2020). SARS-Cov-2 memiliki struktur 3 dimensi pada protein spike domain *receptor-binding* yang hampir identik dengan SARS-CoV. Pada SARS- CoV, protein ini memiliki afinitas yang kuat dengan *angiotensin-converting- enzyme 2* (ACE 2). Pada SARS-Cov-2, data in vitro mendukung kemungkinan virus mampu masuk ke dalam sel menggunakan reseptor ACE 2. Studi tersebut juga menemukan bahwa SARS-Cov-2 tidak menggunakan reseptor virus corona lainnya seperti Aminopeptidase N (APN) dan Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (Susilo dkk, 2020).

2.1.4 Patogenesis

Sekuens genetik SARS-CoV-2 menunjukkan kemiripan lebih dari 80% dengan SARS-CoV dan 50% kemiripan dengan MERS-CoV. Baik SARS-Cov dan MERS-CoV berasal dari kelelawar dan menginfeksi manusia dan hewan liar. Jalur masuk CoV ke dalam sel adalah melalui proses kompleks yang melibatkan ikatan reseptor dan proteolisis yang menghasilkan fusi virus dengan sel. CoV tersusun dari 4 struktur protein: spike (S), membrane (M), nucleocapsid (N), dan envelope (E). Protein S memediasi ikatan reseptor

pada membran sel inang melalui *receptor-binding domain* (RBD) pada domain S1 dan fusi membran melalui subunit S2. *Angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) merupakan reseptor seluler SARS-CoV dan SARS CoV-2, berlawanan dengan MERS-CoV yang menggunakan dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) sebagai reseptor seluler (Gambar 2). Interaksi ini akan menentukan tropisme dan juga pembersihan (clearance) virus. ACE2 diekspresikan di sistem pernapasan atas, sel epitelial alveolar tipe I dan II dalam paru, hati, sel endotelial, epitel tubular ginjal, enterocytes, dan pankreas. Setelah berikatan dengan ACE2, proximal serine protease seperti TMPRSS2 terlibat dalam pematangan protein S dan pembelahan protein S (spike). Protease seperti Furin akan melepaskan spike fusion peptide dan virus akan masuk ke dalam sel melalui jalur endosomal. pH yang rendah dan adanya protease seperti cathepsin-L dari lingkungan mikro endosomal akan mendukung pengiriman genom SARS-CoV-2 ke dalam sitosol, kemudian terjadi replikasi virus dan pembentukan virion matang serta penyebaran virus. (Muniyappa R, Gubbi S. 2020).

Sel yang terinfeksi akan mengalami apoptosis atau nekrosis dan memicu respon inflamasi yang ditandai dengan aktivasi sitokin proinflamasi atau chemokines, yang kemudian memicu rekrutmen sel inflamatori. Sel CD4+T helper (Th1) mengatur kemunculan antigen dan imunitas terhadap patogen intraseluler seperti CoV melalui produksi interferon gamma (IFN- γ). Sel Th17 menginduksi rekrutmen neutrofil dan makrofag dengan memproduksi interleukin-17 (IL-17), IL-21, dan IL-22. SARS-CoV-2 menginfeksi sel imun

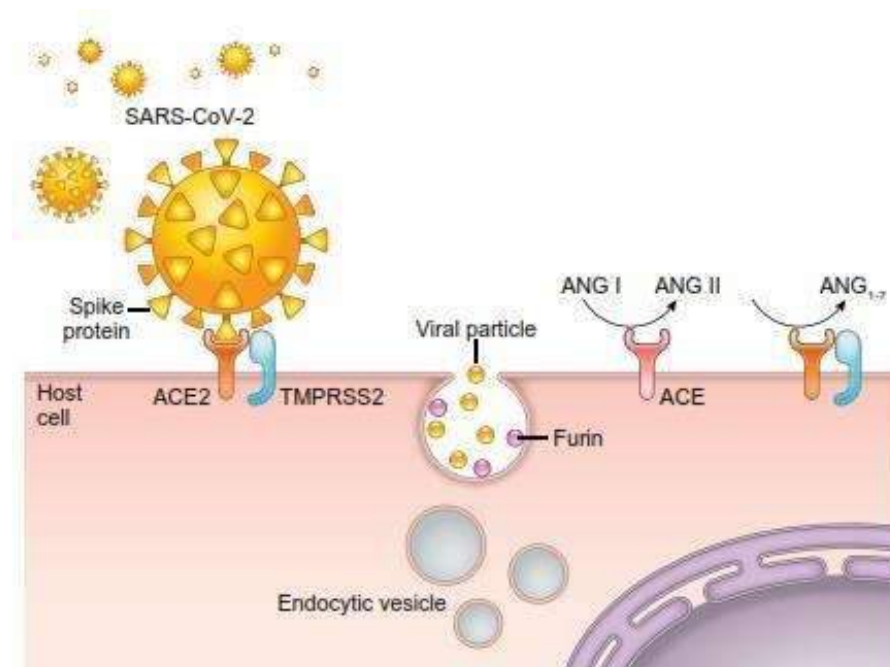
dalam sirkulasi dan meningkatkan apoptosis limfosit (sel T CD3, CD4 dan CD8), memicu limfositopenia. Derajat limfositopenia berhubungan dengan derajat gejala infeksi SARS- CoV-2. Fungsi sel T yang lebih rendah akan menghambat sistem imun bawaan dan memicu sekresi sitokin inflamatori dalam jumlah besar yang dikenal dengan “badai sitokin/cytokine storm”. Pada kenyataannya, tingkat sitokin (IL-6 dan TNF), chemokine (CXC-chemokine ligand 10 (CXCL10)), dan CC-chemokine ligand (CCL2) dalam sirkulasi yang terlibat dalam sindrom badai sitokin meningkat dan berperan dalam hiperinflamasi yang pada akhirnya menyebabkan kegagalan multi-organ. (Muniyappa R, Gubbi S. 2020)

Saat ini diketahui bahwa usia tua dan komorbiditas seperti diabetes, hipertensi dan obesitas berat (IMT ≥ 40 kg/m²) meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan COVID-19. Karena tingginya prevalensi penyakit kardiovaskular (CVD), obesitas, dan hipertensi pada pasien dengan DM, saat ini tidak diketahui apakah DM secara independen menyebabkan hasil luaran yang lebih buruk pada pasien COVID-19. Namun, telah dilaporkan bahwa kadar glukosa plasma dan DM merupakan faktor independen mortalitas dan morbiditas pada pasien dengan SARS.

Mekanisme yang menyebabkan pasien dengan DM lebih rentan untuk mengalami infeksi COVID-19 diantaranya adalah:

1. Infinitas ikatan seluler (cellular binding) lebih tinggi dan entri virus yang lebih efisien
2. Penurunan clearance virus

3. Hilangnya fungsi sel T
4. Peningkatan kecenderungan hiperinflamasi dan sindrom badai sitokin
5. Adanya penyakit kardiovaskular



Gambar 2. Jalur masuk SARS-CoV-2 ke dalam sel. Langkah awal masuknya virus ke dalam sel adalah ikatan antara ACE 2 di permukaan sel dengan protein S SARS-CoV-2. Protease seluler seperti TMPRSS2 dan Furin terlibat dalam pematangan protein S, yang melibatkan pembelahan pada domain S1/S2. Hal ini memungkinkan fusi virus ke permukaan sel. Virion dibawa ke endosom dimana SARS-CoV-2-S membelah dan kemungkinan diaktivasi oleh pH-dependent cytolitik protease cathepsin L. Setelah memasuki sel, SARS-CoV-2 menggunakan kekuatan sel endogen untuk mereplikasi diri. ACE mengkatalisasi konversi angiotensin (Ang) I ke dalam octapeptida AngII, sementara ACE2 mengkonversi AngII menjadi Ang1-7. Ang II melalui aktivasi AngII type Ia *receptor* menginduksi vasokonstriksi dan proliferasi, sementara Ang1-7 menstimulasi vasodilatasi dan menekan pertumbuhan sel. Dikutip dari: Muniyappa dan Gubbi, 2020

Transmembrane protease/serine subfamili anggota 2 (TMPRSS2) adalah, selain ACE2, langkah kunci lain dari infeksi SARS-CoV-2. Setelah protein spike mengikat ACE2, memungkinkan fusi membran virus dan sel sehingga mempromosikan internalisasi SARS-CoV-2. TMPRSS2 dinyatakan

tidak hanya di saluran udara tetapi juga di beberapa jaringan lain, termasuk endotelium pembuluh mikro dan makro di mana ia mendukung pembekuan dan, oleh karena itu, mempengaruhi komplikasi COVID-19 yang paling menakutkan, yaitu koagulasi intravaskular yang disebarkan dan emboli paru. Selain itu, ACE2 berfungsi dengan membelah vasokonstriktor angiotensin II ke angiotensin vasodilator. Sebagai komponen dari sistem renin-angiotensin, ACE2 memainkan peran penting dalam mengatur tekanan darah ibu selama kehamilan. ACE2 dinyatakan dalam rahim tikus dari pertengahan hingga akhir kehamilan (Laffont S, Seillet C, Lim, M.K).

Pada fase proliferasi, ACE2 lebih berlimpah dalam sel epitel daripada di sel stroma. Namun, pada fase sekretori, ekspresi ACE2 meningkat dalam sel stroma. Selanjutnya, dengan metode western blotting menemukan bahwa ACE2 meningkat 2 kali lipat pada fase sekretori endometrium dibandingkan dengan fase proliferasi endometrium. ekspresi ACE2 dalam Stroma endometrium dipromosikan oleh progesteron pada manusia dan tikus. Selain itu, kami menunjukkan bahwa knockdown ACE2 merusak proses decidualization stroma endometrium manusia. Mengingat ekspresi ACE2 yang tinggi di endometrium manusia, SARS-CoV-2 mungkin dapat memasuki sel stroma endometrium dan menimbulkan manifestasi patologis pada wanita dengan COVID-19. Jika demikian, wanita dengan COVID-19 mungkin berada pada peningkatan risiko kehilangan kehamilan dini.

2.1.5 Respon Imun Innate dan Adaptif Pada Infeksi COVID-19

Dalam sebuah laporan dari Centers for Diseases Controls and Prevention (CDC) diantara wanita usia subur dengan COVID-19, persentase infeksi pada wanita hamil (>8200) dan tidak hamil (> 83.000) sebanding. Wanita hamil dan tidak hamil yang bergejala memiliki frekuensi batuk yang sama (52 hingga 54 persen) dan sesak napas (30 persen), tetapi wanita hamil lebih jarang melaporkan sakit kepala (41 vs 52 persen), nyeri otot (38 vs 47 persen), demam (34 vs 42 persen), menggigil (29 vs 36 persen), dan diare (14 vs 23 persen). Sakit tenggorokan, rinore/hidung tersumbat, mual/muntah, dan kehilangan kemampuan mencium dan rasa adalah gejala yang lebih jarang ditemukan pada wanita hamil. Dalam tinjauan sistematis yang melibatkan 790 subjek hamil dengan COVID-19, gejala yang paling umum adalah demam (58 persen), batuk (52 persen), dan sesak napas (17 persen); 9 persen subjek tidak menunjukkan gejala (CDC, 2020).

Secara umum, data awal dari beberapa serial kasus dan laporan kasus menunjukkan bahwa kehamilan dan persalinan tidak meningkatkan risiko penularan COVID-19, tidak memperburuk perjalanan klinis COVID-19 dibandingkan dengan individu tidak hamil pada usia yang sama, dan sebagian besar (>90 persen) ibu yang terinfeksi sembuh tanpa menjalani terminasi persalinan. Namun, laporan CDC di Amerika Serikat mencatat bahwa wanita hamil lebih mungkin untuk dirawat di unit perawatan intensif (ICU; 1,5 versus 0,9 persen, *adjusted risk ratio* [aRR] 1,5, 95% CI 1.2-1.8) dan menerima ventilasi mekanis (0,5 versus 0,3 persen, aRR 1,7, 95% CI 1.2-2.4) daripada

wanita tidak hamil setelah mengendalikan usia, komorbiditas, dan ras/etnis; tingkat mortalitas tidak meningkat. Alasan ketidaksesuaian dalam tingkat keparahan penyakit antar penelitian tidak jelas, tetapi menunjukkan bahwa wanita hamil dengan COVID-19 harus menjalani penanganan dengan cermat dan ketat agar tidak berkembang menjadi penyakit parah atau kritis (Berghella, 2020).

Dalam studi kohort prospektif terhadap 241 wanita hamil dengan infeksi COVID-19 di rumah sakit Kota New York selama lonjakan kasus terjadi, 61 persen tidak menunjukkan gejala pada saat masuk, tetapi 30 persen dari pasien ini menjadi bergejala sebelum keluar dari rumah sakit. Gejala COVID-19 ringan, parah, atau kritis masing-masing sebesar 27, 26, dan 5 persen dari seluruh kasus, selama persalinan di rumah sakit. Penyakit yang lebih parah lebih umum ditemukan di akhir kehamilan dibandingkan di trimester awal, terutama pada wanita hamil dengan kondisi komorbiditas (Berghella, 2020).

Diketahui bahwa pada beberapa pasien COVID-19 dengan gejala berat memiliki respons inflamasi yang berlebihan (mirip dengan sindrom pelepasan sitokin), yang telah dikaitkan dengan penyakit kritis dan fatal. Apakah perubahan imunologi fisiologis kehamilan mempengaruhi respon ini tidak diketahui. Dalam tinjauan sistematis pada 538 kehamilan, 15,0 persen (32/209) pasien menderita penyakit parah dan 1,4 persen (3/209) menderita penyakit kritis. Sekitar 3 persen kasus (8/263) ibu hamil membutuhkan perawatan di ICU (Berghella, 2020).

Gejala sisa yang parah dari infeksi COVID-19 dalam kehamilan termasuk support ventilasi yang berkepanjangan dan kebutuhan oksigenasi membran ekstrakorporeal (ECMO). Pada wanita hamil dengan pneumonia COVID-19, ditemukan peningkatan risiko kelahiran prematur dan seksio sesaria (Berghella, 2020).

Kematian ibu akibat komplikasi kardiopulmoner, terkadang disertai juga dengan kegagalan multiorgan, telah dilaporkan dalam beberapa literatur medis. Sebagian besar wanita ini pada umumnya sehat sebelum infeksi SARS-CoV-2. Risiko kematian tidak meningkat pada kehamilan dibandingkan dengan wanita usia reproduksi tidak hamil (Berghella, 2020).

Beberapa manifestasi klinis COVID-19 tumpang tindih dengan gejala kehamilan normal (misalnya, kelelahan, sesak napas, hidung tersumbat, mual/muntah). Beberapa gejala tumpang tindih dengan komplikasi yang disebabkan oleh kehamilan (misalnya, preeklamsia berat) (Berghella, 2020).

Angka kelahiran prematur dan seksio sesaria dilaporkan meningkat. Demam dan hipoksemia dapat meningkatkan risiko persalinan prematur, ketuban pecah sebelum waktunya, dan pola denyut jantung janin yang abnormal, tetapi kelahiran prematur juga terjadi pada pasien tanpa gangguan pernapasan yang parah. Banyak kasus trimester ketiga yang dilahirkan secara elektif melalui seksio sesaria karena bias intervensi yang dikatalisasi oleh keyakinan bahwa manajemen gangguan pernapasan pada ibu dengan gejala pernapasan berat akan meningkat selama proses persalinan; Namun, hipotesis ini tidak terbukti (Berghella, 2020).

Sebuah tinjauan sistematis pada 790 pasien COVID-19 hamil melaporkan bahwa 23 persen pasien melahirkan sebelum usia kehamilan 37 minggu (rasio odds untuk kelahiran prematur 2,28, 95% CI 0,92-5,65) dan 72 persen melahirkan dengan seksio sesaria. Dalam kohort prospektif 427 wanita hamil yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 di Inggris Raya, 27 persen melahirkan prematur dan 59 persen melahirkan dengan operasi sesar. Dalam kohort prospektif dari 241 wanita hamil yang dirawat di rumah sakit dengan infeksi COVID-19 di New York, angka kelahiran prematur adalah 15 persen dan 52 persen lahir dengan seksio sesaria pada pasien dengan gejala berat dan 92 persen pada pasien dengan penyakit kritis (Berghella, 2020).

Frekuensi aborsi spontan tampaknya tidak meningkat, tetapi data tentang infeksi di trimester pertama masih terbatas. Setidaknya lima wanita yang sakit kritis mengalami kematian janin: empat dari wanita ini meninggal, dan yang lainnya menggunakan ECMO. Dalam kohort prospektif di Inggris Raya, angka stillbirth di antara wanita yang terinfeksi hampir tiga kali lipat angka nasional (11,5 berbanding 4,1 per 1000 total kelahiran) (Berghella, 2020).

Lebih dari 95 persen bayi baru lahir dalam kondisi baik saat lahir. Komplikasi neonatal sebagian besar disebabkan oleh kelahiran prematur dan lingkungan uterus yang buruk akibat kondisi ibu yang kritis. Hipertermia, yang umum terjadi pada COVID-19, secara teoritis menjadi perhatian karena peningkatan suhu inti maternal selama organogenesis pada trimester pertama berhubungan dengan peningkatan risiko kelainan bawaan, terutama cacat

tabung saraf, atau abortus; Namun, peningkatan insiden ini belum diamati. Penggunaan asetaminofen pada kehamilan, termasuk pada trimester pertama, telah terbukti aman dan dapat mengurangi risiko kehamilan yang terkait dengan demam (Berghella, 2020).

Perjalanan infeksi pada wanita hamil secara umum mirip dengan wanita yang tidak hamil, kecuali untuk kasus yang parah dan kritis. Meskipun demikian, selama kehamilan muncul masalah seperti waktu kunjungan prenatal dan tes skrining pada wanita yang tidak terinfeksi dan, pada wanita yang terinfeksi, muncul potensi komplikasi kehamilan, waktu dan manajemen persalinan, dan perawatan pascapartum (pemisahan ibu- bayi, menyusui, perawatan bayi, risiko depresi pascapartum) (Berghella, 2020).

Kemungkinan penularan vertikal telah dilaporkan dalam beberapa kasus infeksi peripartum maternal pada trimester ketiga, hal ini menunjukkan bahwa infeksi kongenital mungkin terjadi tetapi jarang (<3 persen dari total infeksi maternal). Sebagian besar infeksi neonatal terjadi sebagai akibat dari pajanan droplet pernapasan dari ibu atau pengasuh yang terinfeksi SARS-CoV-2 (Berghella, 2020).

Dalam tinjauan sistematis bayi yang lahir dari 936 ibu yang terinfeksi COVID-19 , tes RNA virus neonatal positif pada 27/936 (2,9 persen) sampel nasofaring yang diambil segera setelah lahir atau dalam 48 jam setelah lahir, 1/34 sampel darah tali pusat, dan 2/26 sampel plasenta; selain itu, 3/82 serologi neonatal terbukti imunoglobulin M (IgM) positif untuk SARS-CoV-2. Pada kebanyakan wanita yang dites positif SARS-CoV-2 di nasofaring,

spesimen cairan vagina dan ketuban sampai saat ini negatif, tetapi satu pasien dengan usap vagina positif dan cairan ketuban positif telah dilaporkan. Kebanyakan plasenta yang diteliti sejauh ini tidak memiliki bukti infeksi, tetapi virus telah diidentifikasi dalam beberapa kasus. Masuknya sel SARS-CoV-2 diperkirakan bergantung pada reseptor enzim 2 pengubah angiotensin dan serine protease TMPRSS2, yang diekspresikan secara minimal di dalam plasenta. Ini mungkin menjelaskan rendahnya kejadian infeksi SARS-CoV-2 melalui plasenta dan transmisi ke janin (Berghella, 2020).

Tingkat dan signifikansi klinis dari transmisi vertikal masih belum jelas. Hanya dua kasus kemungkinan penularan vertikal yang telah dipublikasikan. Kedua bayi dilahirkan pada usia kehamilan 35-36 minggu dan kondisinya baik. Satu mengalami hipotermia ringan sementara, hipoglikemia, dan kesulitan makan sesuai dengan prematuritas tetapi tidak ada kesulitan pernapasan. Bayi lainnya membutuhkan resusitasi saat lahir tetapi diekstubasi dalam waktu enam jam dan kemudian pada hari ke-3 kehidupan mengalami iritabilitas, kemampuan makan buruk, hipertonia aksial, dan opisthotonos, tetapi kemudian sembuh. Spesimen bayi baru lahir dan plasenta positif terkena SARS-CoV-2 RNA (Berghella, 2020).

2.2 Respon Imun Maternal Terhadap Infeksi COVID-19

2.2.1 Respon Imun Maternal Dalam kehamilan

Kehamilan merupakan sebuah kondisi imunologis yang unik. Sistem imun maternal mengalami berbagai tantangan yaitu mempertahankan dan membentuk toleransi terhadap janin yang bersifat alogenik sementara tetap harus mempertahankan kemampuan imun untuk melawan serangan mikroba. Keberhasilan kehamilan bergantung pada adaptasi imun secara sistemik dan lokal. Untuk beradaptasi, sistem imun maternal tidak melakukan supresi imun, namun beradaptasi dan berubah seiring dengan perkembangan janin di berbagai tahapan kehamilan. Pada trimester pertama terbentuk kondisi pro-inflamatorik (yang bertujuan untuk membantu implantasi dan plasentasi embrio), sementara di trimester kedua dibentuk kondisi anti-inflamatorik dan kembali ke kondisi pro-inflamatorik di trimester ketiga (untuk menyiapkan kehamilan). Kehamilan juga dilaporkan menginduksi peningkatan sinyal STAT5ab endogenus yang cepat dan progresif di sepanjang subset sel T, termasuk sel Treg CD25⁺ FoxP3⁺, sel T CD4⁺ naif dan memori, dan sel T CD8⁺, serta sel T $\gamma\delta$. Sistem imun maternal dipersiapkan untuk menghadang invasi patogen asing. Sel imun innate seperti sel NK dan monosit merespon lebih kuat terhadap infeksi virus, sementara beberapa respon imun lainnya ditekan selama kehamilan, contohnya sel B dan T yang menurun. Selain itu, dalam kehamilan, saluran pernapasan atas cenderung membengkak karena tingginya kadar estrogen dan progesteron, sehingga ekspansi paru menjadi

terhambat dan wanita menjadi lebih rentan terhadap patogen respiratorik dalam kehamilan (Liu dkk, 2020).

Terdapat cukup bukti bahwa infeksi virus maternal juga dapat mempengaruhi kehamilan. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa infeksi SARS selama kehamilan akan menyebabkan peningkatan kasus abortus, persalinan prematur dan IUGR. Namun, belum ada bukti transmisi vertikal SARS dari ibu ke anak. Dengan demikian, komplikasi kehamilan bisa terjadi oleh efek langsung virus pada ibu. Meskipun informasi yang tersedia saat ini cukup terbatas, kita tidak bisa mengabaikan potensi risiko infeksi COVID kepada ibu dan janin. Bukti terbaru menunjukkan bahwa infeksi COVID-19 berat berhubungan dengan badai sitokin, yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi interleukins 2 (IL2)I-7, IL-10, granulocyte-colony stimulating factor, interferon- γ -inducible protein 10, monocyte chemoattractant protein 1, macrophage inflammatory protein 1 alpha, dan tumor necrosis factor α (TNF- α) dalam plasma yang mungkin disebabkan oleh ADE. Berdasarkan informasi bahwa di trimester pertama wanita membentuk kondisi pro-inflamatorik, badai sitokin yang diinduksi oleh virus SARS-CoV-2 dapat menginduksi kondisi inflamatorik yang lebih berat (Liu dkk, 2020).

Penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan antara hasil luaran buruk dalam kehamilan dengan konsentrasi sitokin sistemik termasuk TNF- α , IFN- γ , dan IL-10 pada wanita dengan malaria. Peningkatan TNF α yang abnormal pada darah perifer maternal dapat bersifat toksik terhadap perkembangan

embrio dan menginduksi persalinan prematur pada model hewan primata dan kematian janin pada model tikus (Liu dkk, 2020).

2.3 Peranan Progesteron dan PIBF dalam Respon Imun Maternal

Progesteron merupakan salah satu senyawa penting dalam upaya mempertahankan kehamilan terutama pada mamalia karena terbukti berperan penting dalam sistem imun dengan efek immuno-modulator (Szekeres-Bartho dan Schindler, 2019).

Efek imun progesteron dimediasi oleh *progesterone-induced blocking factor* (PIBF). PIBF diproduksi oleh limfosit kehamilan PR-positif dan oleh beberapa jaringan terkait kehamilan dan tumor jinak. PIBF merupakan gen target progesteron yang terletak pada kromosom 13 manusia dan kromosom 14 tikus. Transkripsi gen PIBF1 manusia memproduksi 3 unspliced pre-mRNA, rantai terpanjang mengandung ekson 18. Protein ini mengandung 756 asam amino dengan berat molekul 90 kDa. PIBF *full-length* (90 kDa) berhubungan dengan nukleus dan terlibat dalam regulasi siklus sel. Isoform yang lebih kecil terletak di nukleus dan bekerja sebagai sitokin (Szekeres-Bartho dan Schindler, 2019).

Ekspresi PIBF *full-length* sangat penting bagi perkembangan kehamilan. Penurunan produksi protein PIBF *full-length* secara signifikan akan mengganggu regulasi siklus sel dan mengganggu invasi trofoblas. Sementara ketiadaan isoform PIBF yang mengandung sekuens exon 2-4 akan memicu hilangnya imunosupresi lokal. Protein PIBF 90 kDa diekspresikan dalam jumlah yang sangat tinggi pada tumor ganas dan mengatur invasi sel tumor

dan trofoblas, isoform yang lebih kecil bekerja pada metabolisme asam arachnoid dan respon imun. Isoform yang lebih kecil menghambat pelepasan asal arachidonic dengan bekerja langsung pada enzim phospholipase dan menurunkan sintesis protaglandin dan atau sitokin, dan akhirnya memicu quiescence (ketenangan) uterus (Szekeres- Bartho dan Schindler, 2019).

Efek imunologi progesteron dan PIBF yang saat ini telah banyak diketahui adalah aksinya pada aktivitas NK dan keseimbangan sitokin.

a. PIBF dan aktivitas NK

Ada perbedaan populasi sel NK periferal dan desidua. Sekitar 90% sel NK periferal manusia mengekspresikan molekul CD56 densitas rendah (CD56dim) dan molekul FCgRIII (CD56bright) dalam jumlah tinggi dan tidak mengekspresikan CD16. Sel NK CD56dim periferal bersifat sitotoksik, sementara sel NK CD56bright CD16neg desidua granulated menjadi populasi limfosit dominan pada desidua yang baru terbentuk. Meskipun perforin jumlahnya tinggi, sel ini tidak sitotoksik namun memproduksi faktor angiogenik dan sitokin, dan salah satu fungsinya mungkin mengendalikan plasentasi. Sel NK DBA + desidua mengekspresikan PIBF pada granula sitoplasmik di lokasi yang sama dengan perforin.

Penelitian menunjukkan bahwa reseptor progesteron terdeteksi pada sel stromal desidua. Dengan demikian, PIBF yang diproduksi oleh sel nonlimfoid lainnya diinternalisasi oleh sel NK desidua. Dengan mempertimbangkan positività PIBF pada sel NK desidua, tidak bisa dikesampingkan bahwa

mekanisme yang sama juga berperan terhadap rendahnya aktivitas litik sel NK desidua (Szekeres-Bartho dan Schindler, 2019).

b. PIBF dan produksi sitokin

Keseimbangan imunologis janin yang sedang berkembang dibentuk dengan aksi sistem neuroendokrin dan sistem imun. Dalam kehamilan, keseimbangan sitokin pada pembuluh perifer digantikan oleh respon Th2. Dengan demikian, kehamilan tidak bisa dipandang sebagai fenomena Th2 saja. Dalam beberapa fase kehamilan, baik pada tahap implantasi atau kehamilan, terjadi inflamasi ringan. Rasio Th1/Th2 lebih rendah pada darah perifer wanita hamil normal dibandingkan dengan individu yang tidak hamil atau pada wanita dengan kehamilan patologis. Pemberian sitokin Th1 pada tikus hamil menghasilkan keguguran.

Progesteron dan PIBF mengganggu keseimbangan sitokin dengan dukungan respon Th2. Pada uterus, progesteron menginduksi diferensiasi sel T naif dengan rekognisi antigen ke sel memori Th2. Limfosit wanita hamil merespon terapi progesteron dengan menurunkan produksi sitokin Th1 dan meningkatkan produksi sitokin Th2. Limfosit wanita dengan abortus berulang atau persalinan prematur cenderung menyebabkan peningkatan sitokin Th2 jika ada PIBF. Data ini menunjukkan bahwa progesteron dan PIBF mengubah keseimbangan sitokin dan berperan dalam penurunan respon imun dalam kehamilan.

Sebuah studi longitudinal pada wanita hamil yang menerima terapi progesteron menunjukkan bahwa sistem imun pada wanita hamil diaktivasi

dan melepaskan respon sel T sitotoksik antigen-spesifik. Secara simultan, kehamilan memicu pembentukan lingkungan yang imun toleran (peningkatan produksi IL-10 dan peningkatan frekuensi sel T regulator) yang secara bertahap berbalik sebelum onset persalinan. Progesteron menekan pelepasan sel T sitokin antigen- specific CD4 dan CD8 sel T inflamatorik (IFN γ) dan granzyme B. Dengan demikian, progesteron eksogen menurunkan respon sel T sitotoksik dan pro-inflamatori dengan memodulasi interaksi imun sel-mediated secara efektif dan mengatur sensitivitas sel memori terhadap stimulasi antigen (Szekeres-Bartho dan Schindler, 2019).

Bukti awal menunjukkan bahwa sinyal yang dikeluarkan oleh embrio yang sedang berkembang mungkin akan mengatur ulang sistem imun maternal. Vesikel ekstraseluler (VE) diproduksi oleh berbagai jenis sel, dan karena sistem pengantarannya berbeda-beda, VE dianggap sebagai salah satu metode komunikasi antara dua sisi unit fetomaternal (Szekeres-Bartho dan Schindler, 2019).

Studi pada tikus knockout PR menunjukkan bahwa selama kehamilan, PIBF yang aktif secara imunologis diproduksi dengan aktivasi PRA. Progesteron dan PIBF menginduksi transformasi desidual sel stroma endometrial. PIBF ditemukan pada endometrium tikus di awal kehamilan, dimana tingkat ekspresinya paling tinggi pada masa implantasi. Data ini menunjukkan bahwa PIBF berperan penting dalam implantasi. Studi pada pasien yang menjalani fertilisasi in vitro menunjukkan bahwa PIBF ditemukan pada limfosit wanita di awal implantasi (Szekeres-Bartho dan Schindler, 2019).

Dalam kehamilan normal, konsentrasi PIBF dalam urine dan serum meningkat secara kontinyu hingga usia kehamilan 37 minggu, diikuti dengan penurunan drastis menjelang persalinan. Dalam kehamilan patologis, kadar PIBF dalam urine tidak terbukti meningkat. Onset persalinan (prematur dan matur) dapat diprediksi berdasarkan kadar PIBF. Sebuah penelitian terbaru menunjukkan bahwa adanya sel B PIBF+ desidual melindungi dari persalinan prematur, sementara studi klinis pada wanita dengan ancaman persalinan prematur menunjukkan adanya penekanan ekspresi reseptor progesteron dan PIBF serta hasil luaran yang lebih buruk. Pada beberapa pasien, penekanan ekspresi reseptor progesteron dan ekspresi PIBF ditemukan berhubungan dengan respon imun Th-1 dominan (Szekeres-Bartho dan Schindler, 2019).

Secara keseluruhan data ini menunjukkan peranan progesterin dalam imunologi kehamilan, dan efek protektif progesteron yang dimanifestasikan oleh mediator downstream PIBF. Setelah antigen janin dikenali, limfosit maternal teraktivasi dan membentuk reseptor progesteron. Progesteron berikatan dengan reseptor dan menginduksi sintesis PIBF, yang kemudian mengganggu metabolisme asam arachidonik, mengendalikan aktivitas NK dan menginduksi respon imun Th, dan memungkinkan kehamilan tetap berlangsung hingga aterm (Szekeres-Bartho dan Schindler, 2019).

2.4 Peranan PIBF Dalam Kehamilan dengan Infeksi COVID-19

Seperti yang telah dijelaskan di atas, progesteron memiliki peran anti-inflamatorik. Progesteron memicu produksi sitokin Th-2 untuk melindungi kehamilan. Peningkatan kadar progesteron (terutama dari plasenta)

menstimulasi sintesis PIBF. Peningkatan konsentrasi PIBF pada kehamilan akan memicu diferensiasi sel Th-1 menjadi Th-2, yang menghasilkan augmentasi produksi sitokin antiinflamasi yang sebelumnya telah disebutkan dan menurunkan sekresi sitokin pro-inflamatorik Th-1 (Berhan, 2020).

Peningkatan abnormal IFN- γ dan TNF- α (sitokin Th-1) dapat menyebabkan kerusakan plasenta dan jaringan janin dengan mengaktivasi reaksi inflamasi, makrofag, sel sitotoksik, dan sel natural killer. Progesteron juga menghambat makrofag dan aktivitas sel natural killer. *Toll-like receptor* (TLR-4) menginduksi produksi sitokin dan TNF- α dengan demikian memudahkan infeksi bakteri dan komplikasi, sementara sistem imunitas yang didominasi Th-2 meningkatkan risiko infeksi virus (Berhan, 2020).

Dalam model hewan dengan encephalomyelitis autoimun, terapi progesteron terbukti menurunkan keparahan penyakit dan meningkatkan kadar IL-10 yang merupakan salah satu indikator penting efek penyakit. Dengan demikian, peningkatan kadar progesteron selama kehamilan dan mediatornya (PIBF) mungkin berperan dalam infeksi COVID-19 (Berhan, 2020).

2.5 Peran Estrogen dalam respon imun

Hormon estrogen bertindak sebagai pemeran utama dalam memberikan kekebalan terhadap infeksi virus tertentu. Hormon estrogen memberikan kekebalan terhadap penyakit akut peradangan paru-paru dan virus influenza dengan memodulasi badai sitokin dan memediasi perubahan imun adaptif masing-masing. Wanita kurang terpengaruh oleh infeksi SARS CoV-2

dibandingkan dengan pria karena kemungkinan pengaruh hormon estrogen. SARS-CoV-2 menyebabkan stres pada retikulum endoplasma (ER) yang pada gilirannya memperburuk infeksi, hormon estrogen mungkin memainkan peran utama dalam mengurangi stres ER dengan mengaktifkan jalur pensinyalan yang dimediasi estrogen, hasilnya dalam respon protein terbuka (UPR). (Zhang JJ, 2020).

Estrogen mengatur degradasi fosfatidylinositol 4,5- biphosphate (PIP2) menjadi diacylglycerol (DAG) dan inositol triphosphate (IP3) dengan bantuan fosfolipase C. IP3 mulai memflus ion Ca^{+2} yang membantu dalam aktivasi UPR. (Cai H, 2020)

ER yang diaktifkan ligan merupakan jaringan mesin genomik pada mamalia yang mengatur fungsi seluler somatik dan reproduksi. Perubahan dalam aktivasi ER atau dalam regulasi proses transkripsi ER dapat menginduksi terjadinya tindakan kompensasi, sedangkan tindakan tanpa kompensasi deregulasi pensinyalan ER menyebabkan penyakit kronis termasuk kanker. (Remuzzi A, 2020)

Reseptor estrogen teraktivasi estrogen (ER) sebagai faktor transkripsi mengatur perkembangan sel imun dan jalur bawaan dan sistem imun adaptif. Sebaliknya, perubahan dalam pensinyalan reseptor androgen (AR) tidak menunjukkan pengaruh yang nyata pada inflamasi dan reparative reaksi kekebalan. Akibatnya, semakin kuat regulasi sinyal ER baik pada pria atau pasien wanita, semakin efektif responsnya terhadap virus saluran pernapasan. Kekebalan tubuh lebih kuat pada wanita dibandingkan regulasi

estrogen-ER-aromatase estrogen lebih dominan, mengingat peran besar estrogen dalam fungsi reproduksi. (Suba Z, 2015)

Pada masa reproduksi wanita, kadar estrogen lebih tinggi dan pensinyalan ER jauh lebih kuat dibandingkan dengan pria, akibatnya kekebalan terhadap virus saluran pernapasan menunjukkan perbedaan jenis kelamin yang mencolok. Pada pria dewasa, kadar estrogen dan pensinyalan ER juga sangat penting dalam pemeliharaan kapasitas alat reproduksi dan kesehatan somatik, sedangkan kekurangan estrogen memiliki konsekuensi yang parah. (Kovats S, 2015).

Konversi cepat androgen menjadi estrogen melalui peningkatan ekspresi aromatase mungkin menjadi upaya untuk mengatasi badai sitokin virus saluran pernafasan yang terinfeksi, yang menyebabkan berkurangnya testosteron. Kesimpulannya, tidak ada yang berbeda jalur molekuler dan seluler pada pertahanan kekebalan terhadap infeksi virus saluran pernapasan pada pria dan wanita, tetapi secara fisiologis lemahnya pensinyalan estrogen menghasilkan peningkatan morbiditas dan kematian di antara pria yang terinfeksi virus saluran pernafasan. (Perlman S, 2017).

Manipulasi eksperimental pensinyalan ER membenarkan bahwa baik hilangnya estrogen atau penghapusan ER dapat mengubah fungsi kedua sel imun dan tipe sel lain yang berpartisipasi dalam sistem imun innate. Kesimpulannya, estrogen diaktifkan oleh ER memiliki peran penting dalam regulasi proses imunologis dalam kesehatan dan penyakit. (Kovats S, 2015).

Pada paru-paru yang terinfeksi virus pernapasan, terdapat tiga fase

respon imun. Dalam fase pertama, sel imun bawaan (innate Immune) memulai respon anti viral dan mengatur reseptor adaptif di awal . Pada fase kedua, sel yang terinfeksi virus dimatikan dan antibodi antivirus disintesis. Pada fase terakhir, mediator imun memperbaiki sel dan memulihkan struktur asli jaringan yang cedera. Pada fase awal respon imun tipe 1 terhadap infeksi virus saluran pernapasan terlihat peningkatan jumlah dan aktivasi limfosit bawaan dan myeloid sel; leukosit neutrofil, monosit, makrofag alveolus dan sel dendritik. (Kadel S, 2018).

Pada Sel imun bawaan (innate immune) , monosit, makrofag, dan neutrofil ekspresi ER yang tinggi menunjukkan peran penting pensinyalan estrogen dalam diferensiasi dan proliferasi. Estrogen mengaktifkan ER dalam akumulasi monosit, makrofag dan neutrofil kemudian menginduksi produksi sitokin proinflamasi (IL12, TNF α), dan kemokin (CCL2). aktivasi ER dalam limfosit menginduksi produksi interferon tipe I dan III (IFN) [49]. Sitokin proinflamasi dan kemokin mengaktifkan ekspresi aromatase dan mempromosikan konversi androgen menjadi estrogen. Peningkatan konsentrasi estrogen dan upregulator Aktivasi ER α meningkatkan sintesis tipe I dan III IFN , yang penting untuk mengurangi titer virus. (Kadel S, 2018)

Pada wanita, plasmositoid dendritic sel (pDC) mensintesis lebih banyak IFN tipe I yang menghambat replikasi virus daripada di laki-laki. Pada fase awal respon kekebalan antivirus, produksi sitokin proinflamasi sama tinggi pada kedua jenis kelamin, namun pada Wanita, produksi sitokin yang melimpah diinduksi ekspresi aromatase dan sintesis estrogen lebih tinggi

dibandingkan laki-laki. Pada wanita, pada 72 jam pasca infeksi, konsentrasi estrogen yang tinggi meregulasi sinyal ER, menekan badai sitokin dan menghilangkan akumulasi eksudat sel inflamasi. Pada saat yang sama, pada pria, tingkat sitokin dan kemokin tetap tinggi atau bahkan meningkat di paru-paru menyebabkan respon inflamasi berkepanjangan terkait dengan rendahnya produksi estrogen dan lemahnya pensinyalan ER (Channappanavar R, 2017).

Estrogen menghambat replikasi influenza virus dalam sel epitel hidung dan pada saat yang sama regulasi pensinyalan ER membantu integritas sel melalui modifikasi gen dan meningkatkan fungsi metabolisme. Respon imun tipe 2 meningkatkan resolusi reaksi imun yang ditimbulkan oleh infeksi virus saluran pernapasan dan bekerja memperbaiki jaringan yang cedera. ER teraktivasi estrogen mempromosikan respons tipe 2 dari makrofag alveolar (AMs), sel limfoid bawaan (ILC2s) dan myeloid sel, sedangkan androgen dan reseptor androgen sinyal melemahkan semua respon tipe 2. (Laffont S, 2017) Makrofag alveolar (AMs) paru adalah sel fagosit yang mampu memproduksi mediator terlarut melawan virus infeksi. Selain itu, AMs menghasilkan IFN I. yang melimpah untuk mengeliminasi virus, dan produksi kemokinnya merekrut monosit ke paru-paru. Inflamasi tanggapan dari monosit manusia yang diturunkan makrofag meningkat oleh estrogen, sedangkan menurun oleh paparan testosteron. Pada fase resolusi infeksi virus, jenis kelamin perempuan dan ER α yang kuat, mempromosikan tipe respon pensinyalan tipe 2 disertai dengan perbaikan jaringan, sementara AR aktivasi dapat

menenangkan proses restoratif ini. (Kadel S, 2018).

Peran badai sitokin pro-inflamasi dalam hasil COVID-19

COVID-19 tidak mati karena kerusakan yang disebabkan oleh replikasi virus, mereka mati karena konsekuensi dari suatu hal disebut "badai sitokin" . Dalam upaya untuk melindungi tubuh dari SARS-CoV2, sel-sel kekebalan masuk ke paru-paru, menyebabkan hiperaktivasi monosit dan makrofag, dan peningkatan produksi sitokin proinflamasi [misalnya, interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α)] dan kemokin [misalnya, monosit chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2)] (Chen G, 2020).

Badai sitokin juga dikaitkan dengan limfopenia, dan sebuah penelitian pada 21 pasien dari Wuhan melaporkan penurunan sel T CD4+ dan CD8+, serta menekan produksi interferon- γ (IFN- γ) oleh sel T CD4+, yang dikaitkan dengan keparahan COVID-19 (Chen G, 2020).

Akumulasi lokal kemokin dan sitokin menarik lebih banyak sel inflamasi, seperti neutrofil dan monosit, ke dalam jaringan paru-paru yang mengakibatkan cedera paru. Ironisnya, badai sitokin adalah hasil dari sistem kekebalan yang merespons infeksi dalam upaya untuk melindungi pejamu, tetapi menghasilkan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dan kegagalan multi-organ (Ye Q, Wang B, Mao J, 2020).

Peningkatan produksi dan peningkatan IL-6 lokal dan sistemik dihipotesiskan menjadi pusat dari perkembangan badai sitokin. Dengan demikian, strategi terapi menargetkan respons inflamasi seperti blokade IL-6

atau transplantasi stem sel mesenkim untuk memulihkan toleransi kekebalan menunjukkan hasil awal yang menjanjikan dalam mengurangi badai sitokin (Zikuan Leng, 2020).

Wanita umumnya menunjukkan respons kekebalan yang lebih besar terhadap virus

Wanita umumnya mengembangkan respons imun yang lebih tinggi dibandingkan dengan pria. wanita menghasilkan tingkat yang lebih tinggi dari sirkulasi imunoglobulin, IgG dan IgM dibandingkan laki-laki yang dikonfirmasi oleh beberapa penelitian. Dapat terlihat setelah vaksinasi terhadap influenza, demam kuning, rubella, campak, gondok, hepatitis, herpes simpleks 2, rabies, cacar, dan virus dengue, respons antibodi pelindung dua kali lipat tinggi pada wanita dibandingkan pada pria (Klein SL, 2010)

Wanita juga memiliki frekuensi sel T helper CD4+ yang lebih tinggi daripada pria. Alasan biologis mengapa wanita mengembangkan respons imun yang lebih kuat terhadap patogen termasuk virus, dibanding laki-laki hal ini menjelaskan perempuan lebih terlindungi dari dampak fatal COVID-19 . Pertama, wanita memiliki manfaat genetik dari dua kromosom X dan menjadi mosaik gen terkait-X (yaitu, mengekspresikan alel secara acak yang diwarisi dari mereka) ibu atau ayah), termasuk lebih dari 60 gen respon imun. Sebaliknya, laki-laki hanya memiliki satu kromosom X yang diwarisi dari ibu mereka. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penyakit genetik terkait dengan alel terkait-X yang merusak lebih sering diamati pada pria (Migeon BR, 2017).

2.6 Estrogen, progesteron dan fungsi kekebalan tubuh

Reseptor estrogen (ER) diekspresikan di semua sel imun yang berfungsi sebagai regulator transkripsi fungsi seluler. Dalam sel mononuklear darah perifer manusia (PBMC), limfosit T CD4⁺ mengekspresikan lebih tinggi tingkat ER α mRNA daripada ER β , sedangkan sel B mengekspresikan tingkat ER β yang lebih tinggi daripada ER α mRNA Sel T CD8⁺ darah perifer dan monosit mengekspresikan kadar kedua ER yang rendah namun sebanding (Straub RH, 2007).

Terapi dengan Estradiol, yang mengarah ke konsentrasi serum yang setara dengan ovulasi atau kehamilan, memiliki imunomodulator dan anti-inflamasi yang bermanfaat pada manusia. (Klein SL, 2016). Tindakan anti-inflamasi Estradiol pada kekebalan bawaan termasuk penekanan produksi sitokin pro-inflamasi, misalnya, IL-6, IL-1 β dan TNF- α , oleh monosit dan makrofag (faktor utama dalam badai sitokin COVID-19) dan penghambatan kuat CCL2, sehingga mencegah migrasi sel imun bawaan ke daerah yang meradang, terutama neutrofil dan monosit (Klein SL, 2016).

Estradiol merangsang produksi sel T helper CD4⁺ dari sitokin anti-inflamasi, misalnya, IL-4, IL10, dan IFN- γ . Umumnya, konsentrasi Estradiol yang tinggi mendukung respons antiinflamasi tipe Th2. Estradiol menurunkan produksi IL-17 oleh sel-sel pembantu TH17 pro-inflamasi. Estradiol meningkatkan ekspansi sel T regulator (Treg) sehingga mempromosikan toleransi imun. Estradiol juga merangsang produksi antibodi oleh B sel (Gambar 2) (Ye Q, Wang B, Mao J, 2020).