

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit *Coronavirus disease* 2019 (COVID-19) hangat dibicarakan di seluruh dunia semenjak kemunculannya di awal tahun 2020 di Kota Wuhan, Provinsi Huebei, China dan kemudian menyebar ke hampir seluruh dunia (Li Q *et al.*, 2020). COVID-19 disebabkan oleh betacoronavirus jenis baru yang cenderung mirip SARS-CoV dan MERS-CoV (Wit *et al.*, 2016). *World Health Organization* (WHO) atau organisasi kesehatan dunia pun menyatakan status pandemi pada Maret 2020 dan mencatat lebih dari 171 juta kasus konfirmasi dan lebih dari 3,6 juta kasus kematian hingga awal Juni 2021 (Cucinotta *et al.*, 2020) hal ini disebabkan oleh infeksi virus Corona yaitu SARS-CoV-2. Baru-baru ini, dampak SARS-CoV-2 sebagai agen etiologi COVID-19, telah secara dramatis mempengaruhi sistem kesehatan di seluruh dunia (Sánchez-gonzález *et al.*, 2021).

Secara umum COVID-19 menyebabkan gangguan di saluran pernapasan namun dapat pula ditemukan gangguan di dalam sistem tubuh lainnya. Penderita COVID-19 dapat dibagi berdasarkan derajat keparahan menjadi infeksi tanpa gejala (asintomatik), gejala ringan, gejala sedang, hingga gejala berat yang dapat mengancam nyawa. Tingkat keparahan Covid-19 dapat mempengaruhi sistem imun tubuh, usia dan beberapa penyakit komorbid diantaranya seperti, diabetes melitus, hipertensi, penyakit paru, penyakit jantung dan penyakit ginjal. Teori mengenai penyakit infeksi melibatkan interaksi dari tiga hal, yaitu inang/*host*, *agent*, dan lingkungan. Faktor *host* adalah faktor-faktor dalam diri manusia yang menderita COVID-19 sedangkan *agent* adalah penyebab infeksi yaitu virus SARS-CoV-2 (Wulandari *et al.*, 2021).

Meskipun SARS-CoV-2 memiliki tingkat evolusi yang lambat dibandingkan dengan virus RNA lainnya, transmisi masif dan cepat selama pandemi memungkinkannya memperoleh keragaman genetik yang signifikan sejak pertama kali memasuki populasi manusia. Hal ini menyebabkan munculnya varian yang berpotensi berdampak pada transmisi, virulensi, dan antigenisitas dan sejak itu diberi label secara internasional sebagai varian yang menjadi perhatian (VOC) (Lazarevic *et al.*, 2021). Ada empat *varian of concern* (VOC) yaitu Alpha atau garis keturunan B.1.1.7 (Inggris Raya), Beta atau garis keturunan B.1.351 (Afrika Selatan), Gamma atau garis keturunan P.1 (Jepang/Brasil), dan Delta atau garis keturunan B.1.617.2 (India) (Published online., 2021). Varian ini diduga lebih menular dan kurang imunoreaktif dibandingkan pendahulunya, memungkinkannya menyebar ke seluruh dunia dan menjadi strain dominan di banyak negara (Davis *et al.*, 2021).

Beberapa negara varian delta merebak dan menyebabkan lonjakan kasus. Berdasarkan data 14 Juli 2021 tercatat sudah ada 188.563.150 kasus COVID-19 di seluruh dunia, 4.065.129 orang meninggal dunia, dan 172.396.201 orang dinyatakan sembuh (Tribun News. “Update *Corona* Global 2021). Sementara itu, kasus COVID-19 di Indonesia terlihat dari kasus aktif dan angka kematian yang masih terus bertambah. Data yang dihimpun hingga Rabu, 14 Juli 2021 terjadi penambahan 54.517 kasus baru COVID-19 dalam 24 jam terakhir. Penambahan tersebut menyebabkan total kasus COVID-19 di Indonesia mencapai 2.670.046 orang terhitung sejak kasus pertama diumumkan Presiden Joko Widodo pada 2 Maret 2020. Dari total kasus tersebut, 2.157.363 orang dinyatakan sembuh, dan yang meninggal dunia mencapai 69.210 orang sejak awal pandemi (Kompas.com. *Accessed January 25, 2022*).

Infeksi virus memicu munculnya reaksi imun bawaan sebagai lini pertama sistem imun yang diikuti oleh reaksi imun adaptif sebagai lini berikutnya. Interferon adalah sitokin yang mengaktifkan sistem imun bawaan untuk menanggulangi infeksi

virus dengan menghambat replikasi virus dan juga degradasi materi genetik virus oleh enzim RNase L melalui aktivitas protein *Oligoadenylate synthetase* (OAS) (Li Y *et al.*, 2016). RNase L merupakan enzim antivirus yang diaktifkan selama infeksi, mendegradasi RNA virus dan seluler, menghambat sintesis protein, dan membatasi replikasi dan penyebaran beragam virus. Aktivasi RNase L bergantung pada 2',5'-oligoadenylates yang disintesis oleh oligoadenylate synthetases (OASs) yang berbeda, yaitu, OAS1, OAS2, dan OAS3. OAS diinduksi oleh interferon dan diaktifkan oleh dsRNA virus. Belum jelas protein OAS mana yang diperlukan dan/atau cukup untuk mengaktifkan RNase L selama infeksi virus. Pada penelitian sebelumnya bahwa OAS3 bukan OAS1 atau OAS2, diperlukan untuk mengaktifkan RNase L dan untuk membatasi replikasi empat virus manusia yang berbeda. Temuan ini menunjukkan bahwa OAS3 dapat memberikan target untuk terapi antivirus dan bahwa OAS1 dan OAS2 mungkin memiliki peran alternatif (Li Y *et al.*, 2016).

Baru-baru ini variasi gen OAS3 diduga mempengaruhi risiko terjadinya gejala berat pada individu (Published online 2020). Dalam hal kemampuan mensintesis 2-5 oligoadenilate, OAS3 menunjukkan aktivitas yang lebih tinggi daripada OAS1. OAS3 khusus untuk mengikat dsRNA panjang. Fungsi utama OAS3 selama infeksi adalah untuk menghasilkan 2-5A aktivator RnaseL (Ibsen *et al.*, 2014). SNP OAS3 akan memunculkan variasi alel G dan variasi alel A. Lokus oligoadenylate synthetase (OAS) pada kromosom 12, yang menampung tiga gen (OAS1, OAS2, OAS3) yang mengkodekan 2'-5' enzim OAS. Kerentanan genetik yang berasosiasi dengan pasien mengalami gejala berat COVID-19 ditemukan di berbagai lokus, salah satu nya di kromosom 12q24 melibatkan lokus gen OAS1-3 berdasarkan studi GWAS (Genomewide Association Study) oleh beberapa grup peneliti secara independent (Zhou *et al.*, 2021). Meskipun, temuan lokus OAS ini diawali di populasi kaukasia, studi lanjutan mengkonfirmasi asosiasinya pada pasien COVID-19 dengan etnik Afrika (Huffman *et al.*, 2021). Di populasi Meksiko,

prevalensi alel G hanya sekitar 2% yang mungkin bisa menjelaskan tingginya insiden pasien gejala serius (Sánchez-gonzález *et al.*, 2021).

Masih belum jelas bagaimana peran dari genetik virus mempengaruhi tingkat kematian dan belum banyak diketahui bagaimana peran genetik manusia sebagai inang. Untuk itu dilakukan penelitian mengenai faktor pada kelompok usia, gejala dan komorbid yang menyebabkan kematian pada pasien covid-19, dalam hal ini akan dilihat kaitan antara varian virus tersebut terutama pada titik mutasi L452R/T478K varian Delta dan peran variasi genotip OAS3. Ketidakseimbangan imunitas bawaan yang diperlukan dalam melawan virus dipengaruhi oleh faktor genetik. Salah satu faktor genetik imunitas bawaan OAS3 yang dapat mempengaruhi gejala COVID-19 paska infeksi. SNP rs10735079 gen OAS3 akan memunculkan variasi alel G dan variasi alel A.

Penelitian ini dilaksanakan di Rumah sakit Yarsi sebagai salah satu rumah sakit pendidikan dan rumah sakit rujukan COVID-19 mulai menerima pasien COVID-19 sejak bulan Mei 2020, telah merawat lebih dari 1000 pasien COVID-19 bekerjasama dengan Universitas Yarsi, berupaya melakukan analisis karakteristik pasien COVID-19 secara mendalam sehingga diperoleh temuan yang bermanfaat dalam rangka meningkatkan terus kualitas pelayanan di rumah sakit dan menambah referensi ilmiah penanganan COVID-19. Sehingga penelitian ini dapat diselesaikan sesuai dengan waktu yang dilaksanakan mengingat ketersediaan data dan lokasi yang mudah dijangkau serta ketersediaan literatur yang dibutuhkan dalam penelitian ini.

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, penulis bermaksud melakukan penelitian tentang adanya hubungan lonjakan mutasi L452R/T478K varian delta Sar-CoV-2 dan prevalensi SNP rs19735079 gen OAS3 dengan resiko kematian pasien di Rumah Sakit YARSI antara bulan Juli hingga Agustus 2021.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan diatas maka timbul permasalahan, maka peneliti merumuskan masalah penelitian adalah:

- a. Bagaimana peran mutasi L452R/T478K varian delta SARS-COV-2 sebagai penyebab penyakit COVID-19 dan kaitannya dengan tingkat kematian?
- b. Bagaimana kaitannya prevalensi SNP rs19735079 gen OAS3 yang dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi SARS-CoV-2 dan tingkat keparahan COVID-19?
- c. Bagaimana kelompok gejala, usia, dan komorbid menyebabkan kematian pada pasien COVID-19 di RS YARSI?

Untuk itu dilakukan penelitian faktor yang menyebabkan kematian pasien COVID -19 dilihat kaitannya dengan titik mutasi L452R/T478K varian Delta Sar-CoV-2 dan prevalensi SNP rs19735079 gen OAS3, terutama pada kelompok gejala, usia, dan komorbid. Imunitas bawaan melawan virus dipengaruhi oleh faktor genetik yang salah satu faktor genetik imunitas bawaan yaitu genotip OAS3 yang memunculkan variasi alel G dan alel A.

1.3 Tujuan Penelitian

1.5.1 Tujuan Umum

Diketahui hubungan lonjakan kasus mutasi L452R/T478K varian delta SARS-COV-2 dan prevalensi SNP rs10735079 gen OAS3 dengan resiko kematian pasien COVID-19 di RS YARSI Jakarta

1.5.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui tingkat kematian mutasi L452R/T478K varian delta dapat menyebabkan penyakit COVID-19 pada pasien di RS YARSI.
2. Mengetahui prevalensi SNP rs19735079 gen OAS3 yang dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi SARS-CoV-2 dan tingkat keparahan COVID-19 pada pasien COVID-19 di RS YARSI.
3. Mengetahui kelompok gejala, usia, dan komorbid dapat menyebabkan tingkat kematian pada pasien COVID-19 di RS YARSI.

1.4 Batasan Penelitian

Batasan penelitian dari penelitian ini adalah:

1. Jumlah populasi sampel yang diambil dari 206 pasien COVID-19 adalah untuk mendapatkan data preliminier.
2. VTM (*Viral Transport Medium*) yang digunakan adalah dari pasien COVID-19 di RS Yarsi Jakarta antara Juli-Agustus 2021.
3. Ekstraksi RNA dan DNA diambil sampel sisa VTM dari 206 pasien COVID-19 dengan cara *nonrandom sampling*.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.3 Manfaat Teoritis

1. Mendapatkan gambaran kontribusi faktor genetik virus dan/atau inang terhadap risiko kematian COVID-19.

2. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai data penunjang untuk melakukan penelitian lain yang serupa sebagai data awal untuk penelitian lebih lanjut.

1.5.4 Manfaat Terapan

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi menambah referensi ilmiah penanganan COVID-19 agar dapat bermanfaat untuk masyarakat dan bangsa yang lebih luas.
2. Memprediksi insiden gejala berat pada pasien yang terinfeksi varian Delta dan/atau memiliki variasi gen OAS3.