

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 diidentifikasi dan dilaporkan pertama kali dari kota Wuhan (provinsi Hubei, Cina) pada akhir Desember 2019. Keadaan ini dikaitkan dengan pasar makanan laut tempat hewan eksotis dijual dan dikonsumsi. (Ren *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020). Jumlah kasus yang dikonfirmasi sejak itu terus melonjak. pada 25 Februari 2020 terdapat 78.000 kasus dan lebih dari 2.700 kasus kematian dilaporkan di China (Lepelletier.D, Grandbastien B, Michael J. Smart, 2020) dan pada beberapa negara lain adanya kasus impor pendatang dari daratan China. Maka sangat penting untuk menetapkan patogenisitas dan biologi virus untuk pencegahan dan pengobatan penyakit.

World Health Organisation (WHO) menetapkan status pandemi COVID19 pada 11 Maret 2020 di karenakan penyebaran global yang cepat dan disertai gejala klinis yang berat. Kasus positif SARS-CoV-2 pada pertengahan Mei 2020 dilaporkan telah mencapai lebih dari 4 juta orang dari 215 negara, dengan angka kematian 6.8%. (Ikawaty, 2020).

Virus corona SARS-CoV2 melanda China paling parah selama bulan Desember 2019 – Februari 2020, Indonesia melaporkan tidak ada kasus infeksi sama sekali. Pada 2 Maret 2020 dilaporkan dua kasus infeksi COVID-19 terkonfirmasi pertama di Indonesia. Hingga 2 April, telah mencapai 1790 kasus yang dikonfirmasi, 113 kasus baru, dengan 170 jumlah kematian, dan 112 jumlah pemulihan.(Djalante *et al.*, 2020).

Tingkat kasus kematian (CFR) juga jauh lebih tinggi dari Republik Rakyat Tiongkok. (8,9% vs 4%). Fasilitas kesehatan Indonesia belum siap untuk menghadapi COVID-19. Persiapan besar-besaran seharusnya ditanggapi dengan serius di awal penyebaran penyakit di Republik Rakyat Cina, 2019-nCoV akan menjadi epidemi global dan rencana kesiapsiagaan harus disiapkan dengan memastikan ketersediaan obat-obatan, personal alat pelindung diri (APD) serta sumber daya manusia yang dibutuhkan untuk menghadapi wabah global. (Setiawati and K.Azwar, 2020).

ACE-2 merupakan homolog dari *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) yang bekerja menyeimbangkan fungsi ACE. Rasio ACE/ACE-2 di jaringan berperan untuk mengaktivasi sistem renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) yang mengatur jalur keseimbangan antara pro-inflammatory dan pro-fibrotic, dan anti-inflammatory dan anti-fibrotic pada proses peradangan dan kerusakan jaringan. Terjadinya peningkatan ekspresi ACE-2 di jaringan endotel kapiler interstisial dan glomerulus pada kerusakan ginjal, dan kemudian menyimpulkan bahwa ACE2 dianggap sebagai penanda kerusakan jaringan. (Bourgonje *et al.*, 2020).

Oligoadenylate Sintetase 1 (OAS1) diinduksi oleh Interferon (IFN), mengkodekan enzim antivirus 2'-5' oligoadenylate synthetase 1 (Rios *et al.*, 2007). OAS1 adalah enzim yang membatasi infeksi virus dengan mendegradasi RNA virus dalam kombinasi dengan RNase L, menghasilkan penghambatan replikasi virus. (Zhu *et al.*, 2015; Li, 2016) Empat isoform OAS1 telah diidentifikasi (Joanna A. Pulit-Penalosa, Svetlana V. Scherbik, 2013). *Single Nukleotide Polimorfisme* (SNP), rs10774671, intron 5 dari gen *OAS1* mempengaruhi produksi berbagai isoform OAS1. (Bonnievi-Nielsen *et al.*, 2005). Alel G menghasilkan *OAS1* yang menghasilkan produksi isoform p46 OAS1, alel A menghasilkan tiga varian transkrip, p42, p48, dan p44, yang

mengkodekan isoform berbeda dengan aktivitas enzimatis (Soveg *et al.*, 2021). Polimorfisme rs10774671 adalah perubahan basa dari G menjadi A pada nukleotida terakhir intron-5 gen OAS1. Perubahan ini memodifikasi situs penyambungan dan menghasilkan isoform protein OAS1 dengan berat molekul lebih tinggi dan aktivitas enzimatis yang lebih rendah. Aktivitas rendah dari isoform OAS1 ini membuat respon imun bawaan terhadap infeksi virus RNA kurang efisien, mewakili faktor risiko untuk populasi tertentu. Populasi yang secara genetik rentan terhadap penyakit virus RNA karena keberadaan alel A rs10774671 yang dominan pada gen OAS (Sánchez-González *et al.*, 2021).

Beberapa faktor terkait dengan tingkat keparahan COVID-19, seperti usia tua, beberapa penyakit penyerta, dan jenis kelamin laki-laki. Namun, penyakit parah telah diamati pada pasien yang tidak memiliki faktor risiko di atas. Oleh karena itu, apakah faktor genetik seperti polimorfisme nukleotida tunggal (SNPs) pada gen tertentu mungkin berdampak pada variasi dalam kejadian dan tingkat keparahan penyakit (Abobaker, Nagib and Alsoufi, 2021).

Infeksi SARS-CoV-2 mungkin tidak menunjukkan gejala atau hanya menyebabkan gejala ringan pada sebagian besar kasus dan kurang mematikan dibandingkan infeksi MERS-CoV, penyakit ini dapat berkembang menjadi pneumonia interstisial dan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) pada hampir 10-20%. kasus, terutama pada yang memiliki usia lebih tua dan penyakit penyerta. Kelompok ini memiliki kadar feritin serum dan kadar D-dimer yang sangat tinggi, disfungsi hati, kecenderungan trombotik, dan koagulasi intravaskular diseminata (DIC) yang berimplikasi terjadinya sindrom aktivasi makrofag (MAS), juga dikenal sebagai limfohistiositosis hemofagositik sekunder. (Soy *et al.*, 2020).

Rumah sakit YARSI merupakan rumah sakit pendidikan yang menjadi rumah sakit rujukan COVID-19. Sejak bulan Mei 2020 mulai menerima pasien COVID-19 dan telah merawat lebih dari 1000 pasien COVID-19. Peneliti bekerjasama dengan Universitas YARSI untuk melakukan analisis karakteristik pasien COVID-19 secara mendalam. Dalam rangka meningkatkan kualitas pelayanan di rumah sakit dan secara lebih luas menambah referensi ilmiah penanganan COVID-19 agar dapat bermanfaat untuk masyarakat dan bangsa.

Periode Juni hingga Agustus terjadi gelombang kenaikan kasus COVID-19 di Indonesia. Varian delta Covid-19 menyebabkan krisis yang meningkat di Indonesia, dua bulan setelah melanda India. Jumlah kasus di Indonesia meningkat tajam selama sebulan terakhir dan terus meningkat (Dyer, 2021). Data pasien COVID19 di YARSI juga menunjukkan tingkat kenaikan di kelompok usia yang relatif lebih muda, pria, tanpa komorbid, atau mereka yang memiliki hipertensi dibandingkan dengan periode sebelumnya (Andika putra, unpublished). Tingkat kematian juga meningkat pada mereka yang memiliki komorbid dan belum divaksinasi. Di samping faktor komorbid dan usia, masih perlu penelitian mendalam untuk menjelaskan gejala berat yang tetap terjadi pada sebagian pasien usia yang relatif muda dan tidak memiliki komorbid. Maka faktor genetik baik dari sisi virus maupun dari sisi manusia sebagai inang diduga berperan dalam upaya sistem imun manusia untuk menghilangkan atau menanggulangi infeksi virus.

1.2 Rumusan Masalah Dan Pertanyaan Penelitian

1.2.1 Rumusan Masalah

Penderita COVID-19 di RS. YARSI menunjukkan kenaikan tingkat kematian akibat COVID-19 yang disebabkan oleh SARCOV-2. Diperlukan penelitian mendalam untuk menjelaskan gejala berat yang tetap terjadi. Bagaimana faktor usia berpengaruh terhadap risiko COVID-19 dan mengapa usia tua lebih rentan. Bagaimana peran genetik manusia sebagai inang. untuk itu perlu dilakukan penelitian mengenai faktor yang menyebabkan kematian pada pasien COVID-19, dalam hal ini akan dilihat kaitan usia dan peran OAS1. Ketidakseimbangan imunitas bawaan yang diperlukan dalam melawan virus diduga dipengaruhi oleh faktor genetik. Salah satu faktor genetik imunitas bawaan OAS1 berpotensi mempengaruhi gejala COVID-19 paska infeksi. SNP OAS1 akan memunculkan ekspresi p46 atau p44 dimana ekspresi p46 terjadi akibat variasi alel G sedangkan ekspresi p44 akibat variasi alel A.

1.2.2 Pertanyaan penelitian

1. Berapa banyak Ekspresi *oligoadenylate syntetase* 1 (OAS1) isoform p46 pada pasien COVID-19 di RS. YARSI?
2. Apakah ada hubungan usia dengan risiko kematian pada pasien COVID-19?
3. Apakah ada hubungan Ekspresi *Oligoadenylate Syntetase* 1 (OAS1) isoform p46 dengan risiko kematian pada pasien COVID- 19?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mendeskripsikan dan Menganalisis hubungan Ekpresi gen *Oligoadenylate Syntetase 1* (OAS1) isoform p46 dan usia dengan risiko kematian pada pasien COVID-19 di RS. YARSI.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui tingkat Ekspresi gen *Oligoadenylate Syntetase 1* (OAS1) mRNA isoform P46 pada pasien Covid-19 di RS. YARSI
2. Menganalisis hubungan usia terhadap risiko kematian pasien COVID-19 di RS. YARSI
3. Menganalisis hubungan Ekpresi gen *Oligoadenylate Syntetase 1* (OAS1) isoform p46 terhadap risiko kematian pasien COVID-19 di RS. YARSI.

1.4 Batasan Penelitian

Batasan penelitian dari penelitian ini adalah :

1. Jumlah populasi sampel yang diambil dari 235 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 diambil sampel sisa VTM dari 209 pasien COVID-19 dengan cara *nonrandom sampling*.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat Teoritis

- a. Penelitian ini diharapkan memberikan informasi ilmiah hubungan Ekpresi gen OAS1 isoform p 46 pada pasien Covid-19
- b. Penelitian ini diharapkan memberikan informasi ilmiah tentang hubungan usia dengan risiko kematian pada pasien covid 19 di RS. YARSI
- c. Penelitian ini diharapkan memberikan informasi ilmiah tentang hubungan *Oligoadenylate Syntetase 1*(OAS 1) dengan risiko kematian pada pasien covid 19 di RS. YARSI

Manfaat Terapan

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi menambah referensi penanganan COVID-19 agar dapat bermanfaat untuk masyarakat dan bangsa yang lebih luas.
- b. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai data penunjang untuk melakukan penelitian lain yang serupa sebagai data awal untuk penelitian lebih lanjut.
- c. Memprediksi insiden gejala berat pada pasien yang terinfeksi varian Delta dan atau memiliki variasi ekspresi gen OAS1 isoform p46.