

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pandemi *coronavirus disease-19* (COVID-19) merupakan masalah kesehatan yang terjadi di seluruh negara didunia. Sampai dengan tanggal 9 Juli 2020, *World Health Organisation* (WHO) melaporkan 11.84.226 kasus konfirmasi dengan 545.481 kematian di seluruh dunia *Case Fatality Rate* (CFR) sebesar 4,6%. Pada 11 Maret 2020, WHO menyatakan wabah COVID-19 sebagai Pandemi. Pandemi COVID-19 juga dialami oleh bangsa Indonesia dan didapatkan kasus konfirmasi sebesar 70.736 dengan 3.417 kasus meninggal *Case Fatality Rate* (CFR 4,8%) (Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19) Revisi-5, 2020), sedangkan kasus anak terkonfirmasi COVID-19 per 5 Juni 2020 sebesar 2.315 kasus dengan 23 (1,1%) kasus meninggal dunia (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

Virus penyebab COVID-19 diberi nama *Acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 merupakan betacoronavirus dengan *single stranded Ribo Nucleic Acid* (RNA) yang mengkode empat struktur protein meliputi spike (S), matriks (M), Envelope (E) dan Nukleokapsid (N) (Marra, et al, 2003). Transmisi infeksi SARS- CoV-2 pada anak didapat dari kontak terhadap orang dewasa yang terinfeksi COVID-19 atau transmisi antar keluarga (Jichao,Jing, Daojiong,etal. 2020) dengan masa inkubasi 2 hari (rata-rata 2-10 hari) (Ludvigsson, 2020).

Dong et al melakukan studi retrospektif mengenai karakteristik epidemiologi dan pola transmisi COVID-19 anak di China dari 16 Januari sampai dengan 8 Februari 2020 mendapatkan 34,1% COVID-19 dan sisanya 65,9% anak adalah kasus suspek. Usia median anak yang terkena COVID-19 adalah 7 tahun, 56,6% adalah laki-laki dan lebih dari 90% memberikan gejala asimtomatik (Yuanyuan Dong et al, 2020). Penyebab gejala asimtomatik dan gejala yang lebih ringan pada anak dibandingkan pada orang dewasa adalah kadar ekspresi ACE-2 (*Angiotensin converting enzyme-2*) pada anak lebih rendah, pertambahan usia produksi sitokin proinflamasi pada orang dewasa lebih banyak, adanya persaingan antara SARS-CoV-2 dengan infeksi oleh virus lain pada saluran nafas sehingga menghambat pertumbuhan SARS-CoV-2 (Yuki, Fujiogi, Koutsogiannaki, 2020), komorbiditas pada orang dewasa lebih banyak dibandingkan pada anak, adanya *trained immunity* yang didapat melalui imunisasi maupun infeksi virus sebelumnya meningkatkan imunitas alami pada anak (Dhochak, Singhal, Kabra dan Lodha, 2020). Walaupun kasus COVID-19 pada anak tidak sebanyak kasus COVID-19 pada orang dewasa dan kebanyakan asimtomatik dan tidak berbahaya akan tetapi COVID-19 pada anak dapat mengakibatkan sumber penularan bagi anak lainnya sehingga perlu mendapat perhatian yang serius.

SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel epitel alveolar tipe II (AEC-II) paru, yang merupakan organ target dan memberikan gejala klinis yang bervariasi dari asimtomatik hingga dengan gejala infeksi saluran pernafasan akut (ISPA) dan gejala infeksi saluran pernafasan nafas bawah yang mengalami perbaikan dalam 1-2 minggu (Dong, Mo, Hu, et al, 2020; Lu, Zhang, Du, et al, 2020; Cao, Chen

Chiu, 2020; .Huang, Wang, Li et al, 2020; Ding, He hang, Huang et al, 2004). SARS-CoV-2 dapat masuk ke dalam sel inangnya dengan cara berikatan dengan reseptor ACE-2 yang terdapat di alveolar tipe II (AT-II) yang diperantarai oleh *transmembran protease cellular serine type 2* (TMPRSS2). Afinitas protein *spike* SARS-CoV-2 yang terikat pada ACE-2 10 sampai 20 kali lebih tinggi dibandingkan protein *spike*-SARS, hal ini menyebabkan SARS-CoV-2 lebih cepat menyebar dari manusia ke manusia sehingga menyebabkan pandemi (Wrapp, Wang, Corbett, et al, 2020). Virus yang masuk ke dalam sel akan dikeluarkan ke sitoplasma sel setelah melalui proses translasi menjadi poliprotein dan protein struktural selanjutnya virus akan mulai bereplikasi dan pada tahap akhir vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru (de Wit, van Doremalen, Falzarano, et al, 2017).

Selain sebagai reseptor, ACE-2 juga berfungsi sebagai pengatur renin angiotensin system (RAS) dimana ACE-2 ditransportasikan ke dalam permukaan sel dan mengalami pembelahan oleh enzim *protease disintegrin* dan *metalloproteinase 17* (ADAM17) kemudian dilepaskan dalam bentuk ACE-2 yang larut (sACE-2) dan masuk ke dalam plasma (Lambert et al, 2005; Zhou et al, 2020; Gheblawi et al, 2020). sACE-2 dapat menghambat ikatan SARS-CoV-2 pada tempat interaksinya dan akan mempengaruhi tingkat inflamasi sistemik yang terjadi (Kornilov et al, 2020). Penelitian ini melakukan pengukuran kadar sACE\_2 yang terdapat di darah, hal ini disebabkan adanya kesulitan pemeriksaan ACE-2 yang terdapat di permukaan sel.

Virus yang masuk ke dalam tubuh akan dikenali oleh *antigen presentation cells* (APC) yang menstimulasi respon imun humoral dan seluler tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus yang bergantung pada molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I dan MHC kelas II. (Li, Geng, Peng, et al, 2020). Antigen juga akan dipresentasikan pada *natural killer* dan CD-8 sitotoksik T dimana presentasi ini akan mengaktifasi imun *innate* yang diperankan oleh makrofag dengan mengeluarkan sejumlah sitokin dan interferon  $\gamma$  untuk mengontrol virus yang masuk kedalam tubuh. Pada respon imun humoral terbentuk IgM dan IgG terhadap SARS-CoV. IgM terhadap SARCoV hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan jangka panjang (Li, Geng, Peng, et al, 2020).

Apabila respon imun *innate* dan adaptif berhasil melawan virus yang masuk kedalam tubuh maka akan menyebabkan gejala asimtomatik atau ringan. Tetapi apabila viral load dalam tubuh kita sangat banyak melebihi kemampuan imun *innate* dan imun adaptif melakukan *clearance* atau eliminasi virus, dan disertai adanya komorbid maka sistem imunitas kita akan menjadi overwhelmed/kewalahan karena virus sangat cepat berkembang dan menyebabkan *cytokine storm* atau badai sitokin ditandai dengan pengeluaran mediator proinflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF $\alpha$  dan kemokin *granulocyte colony-stimulating factor* G (G-CSF), IP-10, MCP-1 dan MIP1 $\alpha$  dalam jumlah yang cukup banyak akibatnya terjadi gejala klinis yang berat. Zheng et al menemukan perbedaan *viral load* pada pasien dengan derajat penyakit yang berbeda, dimana pada penyakit yang berat menunjukkan tingginya *viral load* secara signifikan dibandingkan dengan penyakit yang ringan, yang menunjukkan bahwa *viral load*



dapat digunakan untuk menilai prognosis penyakit (Liu, Yang, Zhang, et al, 2020). Virus SARS-CoV-2 dapat dideteksi dengan melakukan pemeriksaan molekuler metode *real time transcriptase chain reaction* atau (RT-PCR) yang merupakan gold standar untuk pemeriksaan SARS-CoV-2. Virus dapat dideteksi dari sekret saluran pernafasan atas dan bawah atau swab hidung dan tenggorok, sputum, aspirat tenggorokan, *bronchoalveolar lavage*, darah, urin dan feses (He, Deng, Li, 2020; Bouadma, Lescure, Lucet, et al, 2020), Pemeriksaan RT-PCR dapat mendeteksi materi genetik virus SARS-CoV-2 tetapi tidak dapat menentukan keadaan virus hidup atau mati. Gen spesifik SARS-CoV-2 yang dideteksi adalah ORF1a/b, E, RdRp dan gen E dan primer yang digunakan dalam reaksi PCR pada umumnya mendeteksi 2 diantara 4 gen tersebut dengan tujuan untuk mencegah adanya potensi reaksi silang dengan virus corona lainnya dan *genetic drift* SARS-CoV-2.

Hasil pemeriksaan RT-PCR dinyatakan positif apabila terdapat akumulasi sinyal *fluoresens* dimana nilai Cycle Threshold (Ct) adalah jumlah siklus yang dibutuhkan sampai sinyal *fluoresens* melewati ambang (*threshold*). Nilai Ct berbanding terbalik dengan jumlah target asam nukleat didalam sampel, artinya semakin rendah nilai Ct maka semakin banyak jumlah asam nukleat yang terdeteksi didalam sampel. Bernard, et al dalam penelitiannya yang menghubungkan isolasi virus pada kultur sel dan nilai Ct *quantitative* RT-PCR menemukan hubungan yang signifikan antara nilai Ct dan kultur positif, dimana sampel dengan nilai Ct kurang dari 27 menunjukkan viral load tinggi, nilai Ct 27-34 menunjukkan *viral load* rendah dan apabila nilai Ct  $\geq 34$  menunjukkan nilai Ct normal (Bernard, Marion, Julien, et al, 2020).

Selain *viral load* peran sitokin juga berhubungan dengan COVID-19 pada anak diantaranya interleukin-6 dan interleukin-10. Interleukin-6 merupakan mediator larut dengan efek pleiotropik pada inflamasi, respon imun, dan hematopoiesis. IL-6 diekspresikan oleh sel makrofag, sel endotel, dan sel T. IL-6. Penelitian Gita V S, Zulvikar S U pada anak usia 3 hari sampai 16 tahun yang mengalami COVID-19 dengan gejala ringan mendapat peningkatan kadar IL-6 sebesar 17,14%. IL-10 merupakan sitokin antiinflamasi, selama infeksi IL-10 menghambat aktivitas sel Th-1, sel NK, dan makrofag, disamping semuanya dibutuhkan untuk optimalisasi *clearance* patogen dapat juga berkontribusi terhadap kerusakan jaringan, akibatnya, IL-10 dapat mencegah dan memperbaiki imunopatologi. IL-10 dapat mengatur secara langsung respons imun innate dan imun adaptif Th1 dan Th2 dengan membatasi aktivasi sel T dan diferensiasi pada kelenjar limfe maupun menekan respons proinflamasi pada jaringan, sehingga melemahkan kontrol patogen atau mengurangi imunopatologi. Chi dkk dalam penelitian cohort terhadap 74 pasien asimtomatik, ringan, sedang dan berat yang terkonfirmasi COVID-19 di Jiangsu China menunjukkan kadar IL-10 yang lebih tinggi secara signifikan pada pasien asimtomatik dibanding kontrol sehat (Chi, Ge, Wu, et al, 2020).

Telah diketahui bahwa virus SARS-CoV-2 sangat bergantung pada ikatan reseptor ACE-2 dengan inangnya dimana reseptor ACE-2 berperan terhadap terjadinya COVID-19 pada anak yang dideteksi melalui pemeriksaan RT-PCR yang memberikan gambaran nilai Ct pada kasus COVID-19 pada anak. Studi memperlihatkan adanya peran imunitas innate, imunitas adaptif dan sitokin

terhadap terjadinya gejala asimtomatik atau gejala klinis pada COVID-19 pada anak. Berdasarkan latar belakang diatas maka peneliti telah melakukan penelitian hubungan nilai Ct dengan kadar ACE-2, IL-6, dan IL-10 pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala.

## 1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana kadar ACE-2 pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala.
2. Bagaimana kadar IL-6 pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala.
3. Bagaimana kadar IL-10 pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala.
4. Bagaimana nilai Ct SARSCoV-2 pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala.
5. Apakah ada hubungan antara nilai Ct SARSCoV-2 dengan kadar ACE-2 pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala.
6. Apakah ada hubungan antara nilai Ct SARSCoV-2 dengan kadar IL-6 pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala.
7. Apakah ada hubungan antara nilai Ct dengan kadar IL-10 pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala.

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum:

Menganalisis hubungan antara nilai Ct SARS-CoV-2 dengan kadar ACE-2, kadar IL-6 dan IL-10 pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala.

### 1.3.2. Tujuan Khusus:

1. Menganalisis rerata kadar ACE-2 pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala.
2. Menganalisis rerata kadar IL-6 pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala.
3. Menganalisis rerata kadar IL-10 pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala.
4. Menganalisis rerata nilai Ct SARSCoV-2 pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala.
5. Menganalisis hubungan antara nilai Ct SARSCoV-2 dengan kadar ACE-2 pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala.
6. Menganalisis hubungan antara nilai Ct SARSCoV-2 dengan kadar IL-6 pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala.
7. Menganalisis hubungan antara nilai Ct SARSCoV-2 dengan kadar IL-10 pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian dapat memberikan landasan ilmiah bagaimana peran nilai Ct terhadap kadar ACE-2, IL-6 dan IL-10 pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala.



### **1.4.2 Manfaat Terapan**

Pemeriksaan kadar ACE-2, kadar IL-6, IL-10 dan nilai Ct dapat digunakan sebagai biomarker untuk memprediksi prognosis COVID-19 anak tanpa.

### **1.4.3 Bagi Masyarakat**

Memberikan informasi ilmiah dalam menentukan kebijakan publik dalam penanganan pandemi COVID-19.

