

BAB 2

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan COVID-19

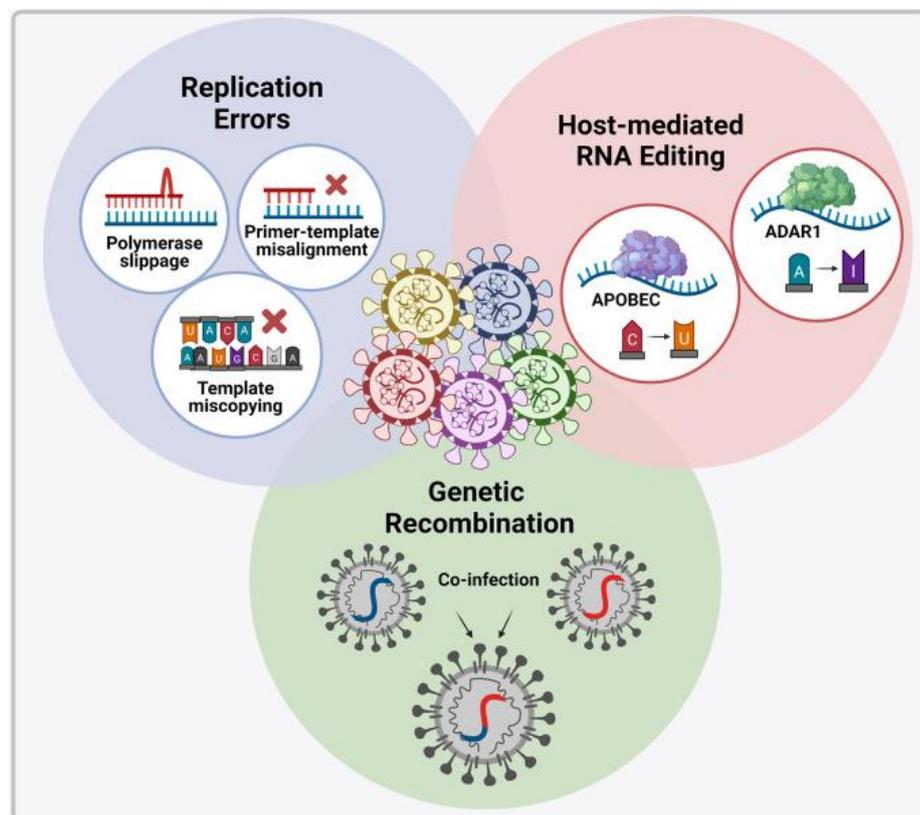
2.1.1 Pengertian COVID-19

Coronavirus adalah suatu kelompok virus yang dapat menyebabkan penyakit pada hewan atau manusia. Beberapa jenis coronavirus diketahui menyebabkan infeksi saluran nafas pada manusia mulai dari batuk pilek hingga yang lebih serius seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). Coronavirus jenis baru yang ditemukan menyebabkan penyakit COVID-19 (*Coronavirus Disease 19*). COVID-19 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh jenis coronavirus yang baru ditemukan. Virus baru dan penyakit yang disebabkan ini tidak dikenal sebelum mulainya wabah di Wuhan, Tiongkok, bulan Desember 2019. COVID-19 ini sekarang menjadi sebuah pandemi yang terjadi di banyak negara di seluruh dunia (WHO, 2021).

Gejala COVID-19 yang paling sering terjadi adalah demam, batuk kering, dan rasa lelah. Gejala lainnya yang lebih jarang dialami meliputi rasa nyeri dan sakit, hidung tersumbat, sakit kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, kehilangan indera rasa atau penciuman, ruam pada kulit, atau perubahan warna jari tangan atau kaki. Gejala yang dialami biasanya bersifat ringan dan muncul secara bertahap. Beberapa orang menjadi terinfeksi tetapi hanya memiliki gejala ringan. Sebagian besar (sekitar 80%) orang yang terinfeksi berhasil pulih tanpa perlu perawatan khusus (WHO, 2021).

2.1.2 Varian COVID-19

Varian merupakan variasi virus terjadi melalui perubahan nukleotida yang muncul secara alami dalam genom virus selama replikasi **gambar 2.1** dengan perubahan ini terjadi pada tingkat yang lebih tinggi pada virus RNA daripada pada virus DNA. Namun, laju perubahan nukleotida ini terjadi pada CoV secara signifikan lebih rendah daripada virus RNA lainnya karena mereka memiliki enzim yang memperbaiki beberapa kesalahan yang dibuat selama replikasi.



Gambar 2.1 Perubahan genomik SARS-CoV-2 (Mistry et al., 2022)

Mekanisme molekuler memperkenalkan perubahan genomik ke dalam genom SARS-CoV-2. Perubahan nukleotida dapat muncul secara alami dalam genom virus melalui berbagai kesalahan replikasi yang ditunjukkan. Terlepas dari kesalahan replikasi, enzim pengedit RNA yang diturunkan dari host apolipoprotein B mRNA yang mengedit enzim seperti polipeptida katalitik

(APOBEC) dan enzim adenosine deaminase RNA spesifik 1 (ADAR1) dapat mereplikasi maupun mengganti sitosin (C) menjadi urasil (U) dan adenosin (A) menjadi inosin (I) ke dalam genom virus. Terakhir, jika dua varian virus koinfeksi, rekombinasi sel yang sama dapat terjadi di mana materi genetik dari kedua varian tersebut digabungkan menjadi satu virion.

Dari perubahan genomik pada **gambar 2.1** seiring waktu, COVID-19 mengalami mutasi genetik. Mutasi gen adalah perubahan genetik spontan dari partikel virus induk menjadi partikel virus turunannya. Mutasi gen COVID-19 menjadi populer semenjak ditemukannya varian SARS-CoV-2 di Inggris, Afrika Selatan, Brasil, Amerika Serikat dan negara lainnya, varian COVID-19 menurut (Santoso, 2022; Teguh et al., 2022; Thakur et al., 2022) dapat dikategorikan sebagai berikut:

1. Alpha

Varian Alpha ditemukan di Israel pada 22 Desember 2020, menyebar dengan cepat dan sebagian strain lebih banyak didominasi di Inggris Raya. Varian ini sudah terdeteksi setidaknya pada 80 negara pada semua dunia, termasuk Amerika Serikat. Varian Alpha (B.117) mempunyai beberapa mutasi yang mempengaruhi protein spike yang ditemukan pada permukaan virus, sebagai akibatnya dipakai virus untuk mengikat dan memasuki sel inang pada tubuh. Varian ini berpindah secara cepat antara individu satu ke yang lainnya.

B.117 kurang lebih 50% lebih menular daripada COVID-19 asli. Varian B.1.1.7 membawa mutasi dalam protein S (N501Y) yang mempengaruhi konformasi domain pengikatan reseptor. Varian ini

mempunyai 13 penentu garis keturunan B.1.1.7 lainnya. beberapa diantaranya pada protein S, termasuk penghapusan dalam posisi 69 dan 70 (del69– 70) yang berevolusi secara impulsif dalam varian SARS-CoV-2 lainnya dan dihipotesiskan buat menaikkan penularan. Penghapusan dalam posisi 69 dan 70 mengakibatkan kegagalan sasaran gen S (SGTF) pada setidaknya satu uji diagnostik berbasis RT-PCR yaitu, menggunakan uji *Thermo Fisher TaqPath* COVID-19, varian B.1.1.7 dan varian lainnya menggunakan del-69 – 70 membuat output negatif untuk sasaran gen S dan output positif buat 2 sasaran lainnya.

Menurut berbagai penelitian, gejala orang yang terinfeksi varian Alpha B.1.1.7 yaitu, batuk terus-menerus, demam, kehilangan daya penciuman dan perasa. Dalam penelitian Imperial College London terhadap lebih dari 1 juta orang di Inggris di mana varian Alpha menjadi varian yang mendominasi penularan, ada beberapa gejala lain yang muncul, diantaranya menggigil, kehilangan selera makan, nyeri otot, dan sakit kepala.

2. Beta

Varian Beta teridentifikasi di Afrika Selatan pada awal Oktober 2020. Sejak itu sudah terdeteksi pada setidaknya 4 negara lain, termasuk Amerika Serikat. Beta (B.1351) berisi beberapa mutasi protein lonjakan yang terdapat pada B.117. Saat ini tidak terdapat bukti bahwa B.1351 mengakibatkan penyakit yang lebih parah daripada versi sebelumnya. Varian ini merupakan dampak mutasinya dalam kekebalan. Ada beberapa

bukti yang memberitahuakan bahwa mutasi dalam B.1.351 melemahkan antibodi.

Antibodi merupakan protein kekebalan krusial yang bisa mengikat dan menetralkan penyerang asing misalnya virus, yang diproduksi menjadi respons terhadap infeksi alami atau vaksinasi. B.1.351 bisa menghindari antibodi, sebagai akibatnya orang yang tertular COVID-19 baru lebih awal bisa tertular varian baru ini, meskipun kekebalan mereka telah terdapat. Ada kemungkinan vaksin ketika ini kurang efektif buat varian ini, sebagai akibatnya B.1.351 bisa menular lebih cepat.

Studi epidemiologi dan pemodelan memberitahukan bahwa varian B.1.351 lebih menular dibandingkan menggunakan garis keturunan yang tersebar selama gelombang pertama pandemi. Saat ini, terdapat ketidakpastian sehubungan menggunakan kemampuan B.1.351 untuk memengaruhi taraf keparahan COVID-19. B.1.351 sepertinya tidak mempengaruhi RT-PCR yang ketika ini dipakai pada Ontario, yang berarti mereka masih akan mendeteksi B.1.351. Bukti yang timbul menyebabkan kekhawatiran akan peningkatan risiko infeksi ulang B.1.351. Studi awal menemukan bahwa mutasi B.1.351 menaruh pelarian sebagian atau seluruhnya menurut 3 kelas antibodi monoklonal yang relevan secara terapeutik dan antibodi penetralisir pada plasma konvalesen COVID-19. Dalam sejumlah riset, beberapa gejala khas yang didapati pada pasien COVID-19 yang terkonfirmasi terinfeksi varian Beta yaitu, demam, bisa disertai flu maupun batuk, anosmia (tidak mampu mencium bau), pusing, batuk berkepanjangan, sakit perut, sakit tenggorokan, kelelahan, dan sakit

kepala. Selain itu, untuk mendiagnosis COVID-19, permanen dibutuhkan inspeksi fisik dan penunjang menurut dokter, termasuk tes PCR COVID-19.

3. Delta

Varian Delta COVID-19 atau B.1.617.2 adalah salah satu mutan dari virus COVID-19 yang populer (B.1.617). Varian ini pertama kali ditemukan di India pada Oktober 2020. Varian Delta telah menyebar ke 74 negara atau wilayah di seluruh dunia, termasuk Indonesia. Varian Delta lebih berbahaya dan menular daripada virus asli, dan bahkan dapat menyebabkan tingkat keparahan yang lebih serius. Hasilnya menunjukkan bahwa orang yang terinfeksi varian Delta dua kali lebih mungkin memerlukan pengobatan dibandingkan varian lainnya (seperti alfa).

Gejala varian Delta COVID-19 dapat menimbulkan gejala yang berbeda untuk setiap orang. Berbagai gejala COVID-19 ini juga dapat bervariasi dari ringan hingga parah karena infeksi varian Delta dari Coronavirus. Perhatikan bahwa beberapa orang yang dites positif varian Delta COVID-19 tidak memiliki gejala apa pun, tetapi sebagian besar lainnya mengalami keluhan yang memburuk dalam waktu 3-4 hari. Gejala yang terjadi saat terpapar varian COVID-19 Delta seperti demam, pilek, sakit kepala, dan sakit tenggorokan. Di samping tanda-tanda tersebut, COVID-19 varian Delta pula mungkin akan mengakibatkan tanda-tanda generik COVID-19 lainnya, misalnya batuk, sesak napas, kelelahan, anosmia, nyeri otot, dan gangguan pencernaan. Hingga saat ini, tandatanda-tanda COVID-19 varian Delta masih terus dipantau dan

diteliti. Selain itu, untuk mendiagnosis COVID-19, permanen dibutuhkan inspeksi fisik dan penunjang berdasarkan diagnosa dokter termasuk tes PCR COVID-19.

4. Gamma

Varian Gamma pertama kali terdeteksi pada awal Januari 2021 dalam pelancong Brasil yang diuji ketika memasuki Jepang. Pertama kali ditemukan di Amerika Serikat pada akhir Januari 2021. Gamma atau P.1 berisi 17 mutasi unik termasuk beberapa mutasi protein lonjakan yang terdapat pada ke 2 varian yang pertama kali diidentifikasi di Inggris dan Afrika Selatan, dan beberapa mutasi lainnya. P.1 dihasilkan menurut sampel yang dikumpulkan selama lonjakan kasus COVID-19 yang dikonfirmasi pada Januari 2021 di Brasil. Varian tersebut tidak terdapat pada sampel sebelumnya. P.1 mempunyai beberapa mutasi yang sama menggunakan B.1.351, terdapat kemungkinan varian ini mempunyai dampak dalam kekebalan dan keefektifan vaksin.

Gamma mempunyai 21 mutasi garis keturunan, termasuk sepuluh pada protein lonjakan, 3 diantara (K417T, E484K dan N501Y) atau disebut konvergensi B.1.351 Receptor-binding domain (RBD). Ketiga mutasi pada RBD yang digabungkan ini terbukti menaikkan penerima afinitas yang mengikat. Mutasi yang ditemukan pada Gamma dikaitkan menggunakan peningkatan penularan, *viral load* lebih tinggi dan kesamaan untuk menghindari kekebalan dan infeksi ulang SARS-CoV-2. Dalam sejumlah penelitian, gejala umum COVID-19 dijumpai pada pasien yang terkonfirmasi terjangkit varian gamma P.1 gejala yang muncul

seperti, demam, batuk kering, kelelahan ekstrem, dan hilangnya daya penciuman (anosmia).

5. Lambda

Varian Lambda adalah salah satu jenis virus corona yang disebut-sebut lebih berbahaya, terutama dibandingkan dengan varian Delta. Sebab, varian ini lebih mudah untuk menyebabkan penularan pada orang lain. Varian yang pertama kali terdeteksi di Peru ini bahkan menyebabkan peningkatan angka penularan yang tinggi pada saat itu. Varian Lambda lebih menular dibandingkan varian Delta akibat adanya mutasi pada protein lonjakan. Hal ini memungkinkan varian ini untuk melawan antibodi yang dibentuk dari vaksin. Bagian sel yang menempel pada sel inang dapat memungkinkan virus untuk bereplikasi. Protein lonjakan yang terbentuk dari mutasi tersebut dapat membantu dalam menembus sel-sel dalam tubuh manusia. Sehingga, seseorang yang telah mendapatkan vaksin masih bisa terpapar virus tersebut.

Berbagai mutasi yang menyebabkan virus ini lebih mudah untuk menular adalah T76I dan L452Q. Sedangkan, mutasi RSYLTPGD246-253N dapat membuat virus ini mampu menghindari antibodi yang terbentuk dari vaksin. Meski disebut dapat menembus antibodi pada seseorang yang sudah divaksin, tetap cara terbaik untuk mencegahnya lebih parah adalah dengan mendapatkan vaksinasi lengkap. Selain itu, pastikan juga untuk menggunakan masker saat ke luar rumah, menjaga jarak fisik dengan orang lain, serta rutin mencuci tangan dengan *hand sanitizer*.

Beberapa sumber menyebut, seseorang yang mengalami dampak parah dan butuh perawatan di rumah sakit yaitu, orang-orang yang belum mendapatkan vaksinasi sebelumnya. Maka dari itu, pastikan untuk mendapatkan vaksin agar risiko untuk alami komplikasi lebih kecil. Bukan hanya untuk mencegah komplikasi, vaksin juga dapat mencegah penyebaran virus ini pada orang lain, terutama pada seseorang yang tidak mengalami gejala atau hanya ringan. Perlindungan terhadap orang-orang sekitar bisa didapatkan dengan cara pembuatan antibodi pada tubuh. Menurut penelitian, gejala varian Lambda sebenarnya tidak jauh berbeda dengan gejala varian COVID-19 awal yaitu, demam, batuk terus menerus, kehilangan indera penciuman, dan kehilangan indera pengecap.

6. Omicron

Varian Omicron (B.1.1.529) adalah salah satu varian atau turunan jenis baru dari virus COVID-19 yang dilaporkan pertama kali muncul di Afrika Selatan tanggal 24 November 2021. Varian omicron (B.1.1.529) dan dikelompokkan ke dalam kelompok *Variant of concern* (VOC). Pada kelompok usia remaja, gejala yang ditimbulkan strain omicron cenderung memiliki penyakit ringan. Virus ini memiliki sifat yang lebih menular dan mempengaruhi kekebalan tubuh (baik yang diperoleh oleh infeksi alami maupun vaksinasi). Omicron juga terus-terusan bermutasi dan memunculkan beragam subvarian yang membuat WHO harus menambahkan kategori baru yakni "subvarian Omicron yang sedang dimonitor". Pada saat ini terdapat 6 subvarian Omicron yang dimonitor WHO, yakni BA.5, BA.2.75, BJ.1, BA.4.6, XBB dan BA.2.3.20.

Menurut Asosiasi Medis Afrika menunjukkan bahwa Omicron tujuh kali lebih menular daripada varian Delta, namun kasus dan kematian yang dilaporkan di Afrika terus menurun dan orang yang terinfeksi oleh Omicron tidak menunjukkan gangguan serius pada kondisi mereka. Penularan omicron lebih mudah pada individu yang belum mendapatkan vaksin dan hal tersebut dapat memperburuk pengobatannya. Progresifitas dari infeksi Omicron memerlukan waktu beberapa hari hingga minggu, namun sebagian besar adalah derajat ringan dan memiliki risiko rendah. Varian Omicron dapat menimbulkan berbagai derajat keparahan baik tanpa gejala, ringan, sedang, hingga berat. Gejala yang timbul umumnya bersifat ringan seperti, demam, batuk, kelelahan, pilek, nyeri tenggorokan, dan sakit kepala.

7. Kappa

Varian Kappa pertama kali terdeteksi di India, terdiri 2 mutasi protein lonjakan virus. B.1.617 adalah output menurut mutasi ganda E484Q dan L452R. E484Q seperti menggunakan E484K, yakni mutasi yang terlihat dalam varian Afrika Selatan (B.1.353), dan dalam varian Brasil (P1). Sementara itu, L452R terdeteksi pada varian virus California (B.1429), yang sama ditemukan dalam varian pada Jerman. Lonjakan protein memungkinkan virus masuk ke tubuh dan menginfeksi. Virus lalu bisa menyebar menggunakan cepat ke semua tubuh, bila lolos menurut antibodi apapun pada sistem kekebalan atau yang dikembangkan menjadi output menurut vaksin. Virus ini mengakibatkan lonjakan kasus di India yang terkonfirmasi infeksi COVID-19.

Epidemiologi menurut penelitian varian Kappa diklaim lebih gampang menyebar dan menginfeksi. Dampak varian tadi bahkan dipercaya menyerupai campak, dan mampu masuk pada tubuh manusia hanya dengan berpapasan. Berbeda menggunakan varian Delta, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menggolongkan varian B.1.617.1 atau varian Kappa menjadi *Variant of Interest* (VOI), artinya varian Kappa terindikasi mempunyai perubahan terkait sifat penularan, kepekaan indera keparahan gejala, sampai kemampuan virus pada menghindari imunitas sebagai akibatnya perlu diteliti lebih jauh. penularan bisa terjadi hanya dengan berpapasan atau kontak minimal. Selain itu, gejalanya disebut mirip dengan campak. Gejala lain serupa dengan gejala umum yang disebabkan oleh varian virus lain, seperti, demam ($37,5^{\circ}\text{C}$ atau lebih tinggi), berkeringat saat malam atau menggigil, batuk, kelelahan, sakit tenggorokan, sakit kepala, dan hidung meler atau tersumbat.

8. Zeta

Varian Zeta adalah mutasi COVID-19 yang pertama kali ditemukan di Brazil, dengan kode P.2. Virus corona varian Zeta mirip seperti varian Gamma, termasuk dari segi gejala. Gejala yang muncul seperti, demam, batuk kering, kelelahan ekstrem, dan hilangnya daya penciuman (anosmia).

9. Theta

Varian Theta pertama ditemukan di Filipina pada Maret 2021, varian Theta dikenal juga dengan kode P.3. Hingga kini belum banyak informasi mengenai tingkat penularan dan keparahan infeksi akibat varian

ini. Namun, varian Theta disebut-sebut lebih cepat menular dibanding varian sebelumnya. Dari segi gejala, secara umum sama seperti varian lainnya.

10. Eta

Varian Eta atau B.1.525 ditemukan di Nigeria pada Desember 2020. Dilaporkan varian ini tidak memiliki gejala tidak seperti varian alpha, beta dan lainnya. Pada orang yang terinfeksi varian ini, prognosis dan pengobatannya berpotensi cukup baik pada orang yang sudah vaksin. WHO menggolongkan Eta sebagai *variants of interest* atau VOI. Di mana gejala-gejala yang diketahui merupakan ciri infeksi COVID-19 varian Eta yaitu, suhu tinggi, batuk terus menerus, kehilangan atau perubahan pada indera pengecap dan penciuman.

11. Lota

Varian Lota pertama kali ditemukan di Amerika Serikat pada Desember 2020 dengan kode B.1.526. Varian ini mirip dengan varian Eta yang ditemukan di Nigeria, tanpa gejala dan efek yang berarti bagi sistem imun dapat dinetralisasi menggunakan vaksin dan termasuk ke dalam kelompok VOI. Para peneliti dalam studi ini berasal dari *New York City Department of Health and Mental Hygiene* dan *Mailman School of Public Health, Columbia University*, Amerika Serikat. Dalam temuan mereka, varian Lota memiliki kemampuan menular yang jauh lebih tinggi dibandingkan varian SARS-CoV-2 yang beredar sebelumnya. Menurut Direktur Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Menular Langsung

Kementerian Kesehatan Indonesia, gejala varian Lota juga sama dengan varian COVID-19 lainnya, tidak ada yang spesifik.

12. Epsilon

Varian Epsilon pertama kali terdeteksi di California pada Juli 2020, varian Amerika Serikat Epsilon mulanya dikenal sebagai B.1420 atau CAL.20C. Varian ini terdiri atas beberapa mutasi, antara lain L452R. Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit Amerika Serikat (CDC) awalnya menyatakan Epsilon merupakan *Variant of Concern* (VOC) atau butuh perhatian lebih daripada varian lain karena lebih mengkhawatirkan. Pernyataan itu muncul menyusul naiknya jumlah kasus positif COVID-19 secara tiba-tiba pada pertengahan 2020.

Riset awal tentang varian Amerika Serikat Epsilon menemukan varian ini 20% lebih menular ketimbang virus yang awal. Para ahli secara khusus khawatir terhadap tiga mutasi spesifik dalam protein spike yang digunakan virus untuk masuk dan menempel pada sel lain, lalu menggandakan diri. Protein spike inilah yang dibuat oleh vaksin untuk melatih sistem imun memproduksi antibodi dan melindungi sel dari infeksi. Sehingga, bila protein spike berubah karena mutasi, ada kemungkinan vaksin yang menggunakan mRNA kurang efektif mencegah infeksi selanjutnya.

Sebuah studi dari *University of Washington*, Amerika Serikat, menemukan tiga mutasi itu bisa meredam potensi antibodi dalam aliran darah orang, baik antibodi dari vaksin maupun yang dihasilkan oleh infeksi COVID-19 sebelumnya. Para peneliti mendapati kemampuan

antibodi itu untuk menetralkan varian Epsilon Amerika Serikat berkurang antara 2 dan 3,5 kali. CDC mengidentifikasi gejala pasien COVID-19 di Amerika Serikat yaitu, demam atau menggigil, batuk, sesak napas atau kesulitan bernapas, kelelahan, nyeri otot, sakit kepala, kehilangan kemampuan merasakan atau mencium bau, sakit tenggorokan. CDC juga menambahkan gejala berupa hidung meler, mual, dan diare sebagai indikasi adanya infeksi. Gejala ini bisa muncul dalam 2 – 14 hari setelah terpapar virus.

13. Mu

Varian Mu atau B.1.621 ditemukan pada Januari 2021 di Colombia. Termasuk sebagai kelompok VOI dengan potensi penularan yang terus meningkat. Garis keturunan B.1.621, dianggap sebagai varian yang menarik VOI dengan akumulasi beberapa substitusi yang mempengaruhi protein Spike, termasuk perubahan asam amino I95I, Y144T, Y145S, dan penyisipan 146 N di domain N-terminal, R346K, E484K dan N501Y di domain pengikatan reseptor dan P681H di situs pembelahan S1/S2 Spike. Dalam situs resmi *National Health Service* (NHS), program layanan kesehatan masyarakat di Inggris Raya menyebut bahwa varian Mu memiliki gejala yang sama dengan semua jenis virus corona lainnya yaitu, demam, batuk yang terjadi secara terus menerus, kehilangan atau perubahan pada indera pengecap atau penciuman.

14. N439K

Varian COVID-19 N439K dipercaya menggunakan D614G yang ditemukan juga di Indonesia. Sebuah studi melaporkan mutasi N439K

sanggup bersembunyi atau melakukan kamuflase dalam antibodi. Varian ini disinyalir *inherent* lebih bertenaga menggunakan ace receptor pada tubuh manusia, sebagai akibatnya berpotensi lebih menular. Sebuah studi berjudul *Circulating SARS-CoV-2 Spike N439K Variants Maintain Fitness while Evading Antibodi-mediated Immunity* melaporkan syarat tersebut. Menurut peneliti, protein N439K sudah menaikkan pengikatan ke reseptor ACE2. Virus N439K mempunyai kesesuaian replikasi *in vitro* yang lebih seperti dan mengakibatkan infeksi dibandingkan tipe awal. Mutasi N439K memberitahukan reaksi resistensi terhadap beberapa penawar, termasuk yang diizinkan *Food and Drug Administration* (FDA).

Menurut Badan Kesehatan Dunia (WHO) sejumlah gejala awal COVID-19 muncul saat seseorang terinfeksi, termasuk gejala mutasi N439K. Saat masuk tubuh, virus memiliki masa inkubasi berkisar 5-6 hari dengan rata-rata waktu di tubuh 14 hari, dengan gejala demam tinggi atau kedinginan, batuk, napas pendek atau sulit bernapas, kelelahan, otot atau sakit tubuh, sakit kepala, kehilangan indera perasa dan penciuman, sakit tenggorokan, hidung tersumbat atau berair, mual atau muntah, hingga diare.

15. E484K

Mutasi E484K atau “Eek” dilaporkan ditemukan pada beberapa negara, diantaranya Brasil, Inggris, Amerika Serikat, Kanada, Jepang, Afrika Selatan, Argentina, Filipina dan Indonesia. Mutasi “Eek” atau E484K terjadi pada spike protein, dimana spike protein krusial buat menempelnya virus menggunakan sel insan dan sosialisasi sel imun

terhadap virus. Mutasi “Eek” atau E484K dikenal menggunakan sebutan “mutasi yang sedang melarikan diri”. Mutasi ini mengakibatkan virus penyebab COVID-19 mampu “menghindar” menurut beberapa jenis antibodi terhadap COVID-19. Mutasi ini berpotensi menurunkan kemampuan antibodi untuk menetralkan virus.

Menurut Pakar Imunologi Unair, beberapa monoklonal antibodi gagal mendeteksi keberadaan virus corona varian E484K. Varian ini muncul setelah ada mutasi pada asam amino glutamic acid. E gen pada puncak spike virus berubah menjadi lisin. Perubahan struktur protein pada virus tersebut membuat varian E484K atau COVID-19 varian Eek mampu menghindari beberapa antibodi. Beberapa vaksin COVID-19 yang telah beredar menunjukkan penurunan efikasi terhadap varian ini. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) masih mencatat beberapa gejala umum seperti berikut, demam, batuk kering, rasa lelah, anosmia atau hilangnya fungsi indera penciuman dan perasa, dan diare. Beberapa gejala lain di antaranya, rasa nyeri di tubuh, sakit tenggorokan, konjungtivitis atau mata merah, sakit kepala, ruam. Gejala yang lebih serius yaitu, napas pendek atau sesak napas, sakit dada, kehilangan kemampuan bicara dan bergerak.

2.1.3 Struktur COVID-19

Struktur dan urutan genom SARS-CoV-2 telah membantu dalam mengkarakteristikan protein virus secara struktural dan mengidentifikasi interaksi virus dengan protein inang. SARS-CoV-2 memiliki struktur genom yang diapit oleh dua daerah panjang yang tidak diterjemahkan (UTRs). Struktur genom

SARS-CoV-2 terdiri atas, protein struktural dan protein nonstruktural. Protein struktural terdiri atas Protein S (*Spike*), Protein E (*Envelop*), Protein M (*Membran*) dan Protein N (*Nucleocapsid*). Terdapat 15 protein nonstruktural yang di sandikan oleh ORF1a dan ORF1b melalui dua poli protein yaitu pp1a dan pp1b (Minggu et al., 2021).

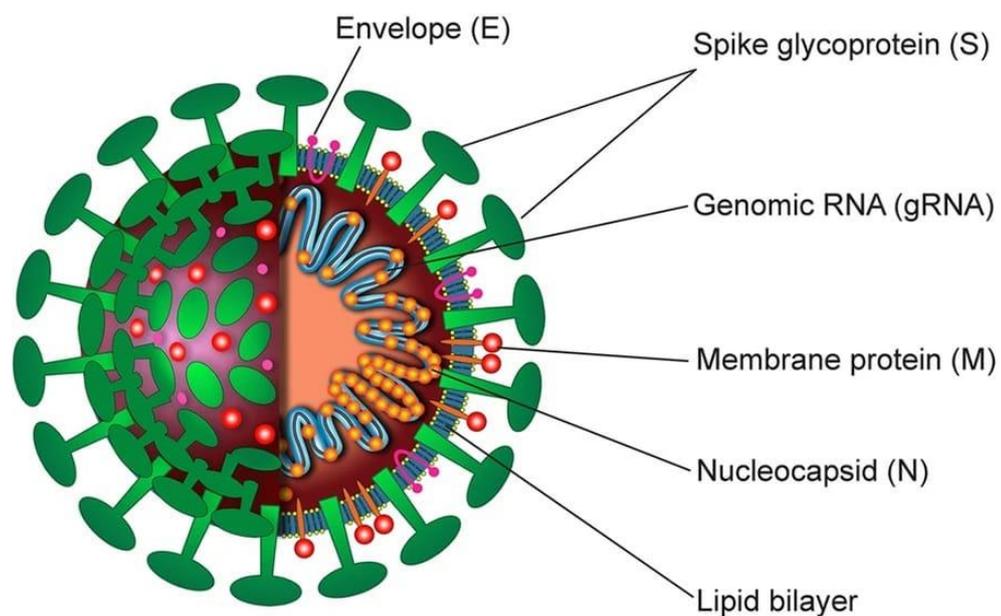
S Glikoprotein adalah protein transmembran virus kelas I multifungsi yang besar. Ukuran protein S yang melimpah ini bervariasi dari 1.160 asam amino hingga 1.400 asam amino. Protein S terletak pada trimer pada permukaan virion, memberikan virion sebuah korona atau penampilan seperti mahkota. Protein S secara fungsional diperlukan untuk masuknya partikel virion infeksius ke dalam sel melalui interaksi dengan berbagai reseptor seluler inang.

Protein M merupakan protein virus yang paling banyak terdapat dalam partikel virion, memberikan bentuk yang pasti pada selubung virus. Protein M mengikat nukleokapsid dan bertindak sebagai pusat perakitan COVID-19. Protein M COVID-19 sangat beragam dalam kandungan asam amino tetapi mempertahankan kesamaan struktural secara keseluruhan berbeda. Protein M memiliki tiga domain transmembran yang diikat oleh terminal amino pendek di luar virion dan ujung karboksi panjang di dalam virion.

Protein E merupakan protein struktural utama yang paling misterius dan terkecil. Protein E memiliki peran multifungsi dalam patogenesis, perakitan, dan pelepasan virus. Protein E adalah polipeptida membran integral kecil yang bertindak sebagai viroporin (saluran ion).

Protein N merupakan protein dari COVID-19 bersifat multiguna. Di antara beberapa fungsi, protein N berperan dalam pembentukan kompleks dengan genom

virus, memfasilitasi interaksi protein M yang diperlukan selama perakitan virion, dan meningkatkan efisiensi transkripsi virus. Selain protein meningkatkan struktural penting, genom SARS-CoV-2 mengandung 16 protein non-struktural, nsp1 hingga nsp10 dan nsp12 hingga nsp16, dan 8 protein aksesori (3a, 3b, p6, 7a, 8a, 8b, 9b, dan ORF14). Semua protein ini memainkan peran khusus dalam replikasi virus (Minggu et al., 2021).



Gambar 2.2 Struktur Virus SARS-COV-2 (Wambani & Okoth, 2022)

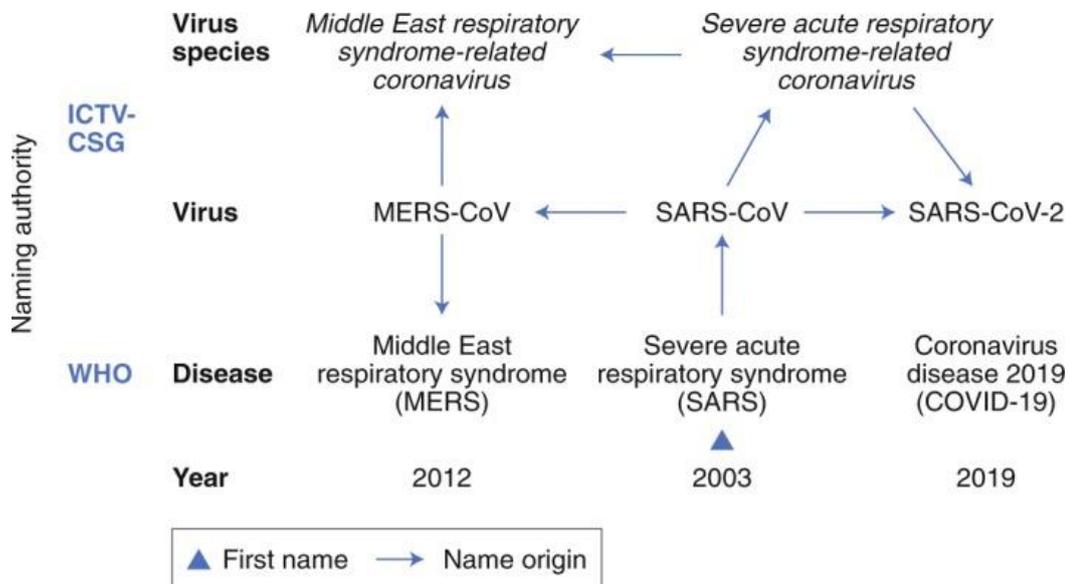
2.1.4 Taksonomi COVID-19

Taksonomi SARS-CoV-2 sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Riboviria</i>
Ordo	: <i>Nidoverales</i>
SubOrdo	: <i>Cornidovirineae</i>
Family	: <i>Coronaviridae</i>
Sub Family	: <i>Orthocoronavirinae</i>
Genus	: <i>Betacoronavirus</i>
SubGenus	: <i>Sarbecovirus</i>
Spesies	: <i>Severe acute respiratory syndrome -related coronavirus</i>

Varietas : SARS-CoVUrbani, SARS-CoVGZ-02, Bat SARS CoVRf1/2004, Civet SARS CoVSZ3/2003, SARS-CoVPC4-227, SARSSr-CoVBtKy72, SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1, SARSSr-CoVRatG13.

(Gorbalenya et al., 2020).



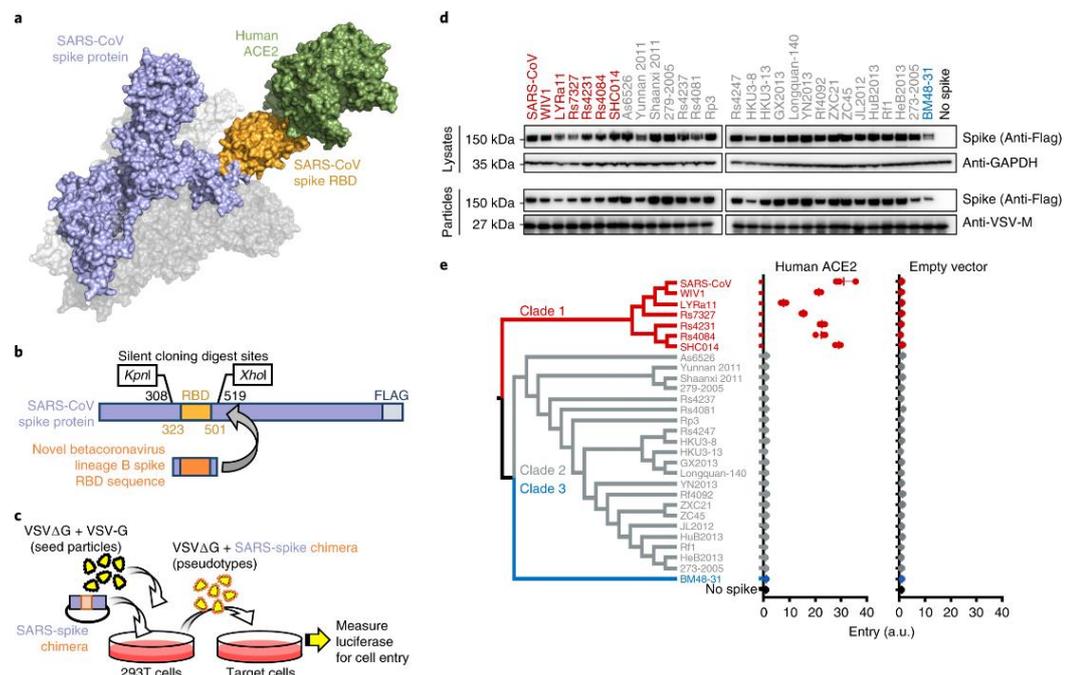
Gambar 2.3 Sejarah Penamaan Coronavirus (Gorbalenya et al., 2020)

2.1.5 Virologi COVID-19

COVID-19 atau SARS-CoV-2 merupakan virus RNA dengan ukuran partikel 60-140 nm. Beberapa rangkaian genom 2019-nCoV yang diteliti nyaris identik satu sama lain dan 2019-nCoV berbagi rangkaian genom yang lebih homolog dengan SARS-CoV dibanding dengan MERS-CoV. Berdasarkan penelitian diketahui asal dari 2019-nCoV dan hubungan genetiknya dengan COVID-19 lain dengan menggunakan analisis filogenetik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 2019-nCoV termasuk dalam genus betacoronavirus (Fitriani, 2020).

Betacoronavirus selanjutnya dibagi menjadi empat garis keturunan (yaitu, A–D). Silsilah B, yang mencakup SARS-CoV dan SARS-CoV-2 yang baru muncul, memiliki sekitar 200 urutan virus yang dipublikasikan, sedangkan garis

keturunan C, yang mencakup coronavirus terkait sindrom pernapasan Timur Tengah (MERS-CoV), memiliki lebih dari 500 urutan virus (Letko et al., 2020).



Gambar 2.4 SARS-CoV dengan RBD (Letko et al., 2020)

Pada **Gambar 2.4** menjelaskan bahwa a) Betacoronaviruses termasuk SARS-CoV, berinteraksi dengan reseptor sel inang melalui RBD (*Receptor-binding domain*) dalam lonjakan (Protein Data Bank ID: [5X5B](#) ; [2AJF](#)). b) Mutasi diam yang direayasa pada lonjakan SARS memfasilitasi penggantian urutan RBD. Nomor asam amino lonjakan SARS ditunjukkan dengan warna hitam untuk situs kloning diam dan oranye untuk RBD. c) Garis besar alur kerja eksperimental. d) Western blot dari lisat sel produsen dan partikel reporter terkonsentrasi. Label di bagian atas menunjukkan asal RBD dalam protein lonjakan SARS-CoV. e) Kladogram dari 29 paku yang diuji. Sel yang mengekspresikan ACE2 manusia atau vektor kosong terinfeksi dengan partikel reporter VSV pseudotipe, dan luciferase diukur dan dinormalisasi menjadi tidak ada lonjakan sebagai pembacaan untuk entri sel. Data mewakili tiga ulangan

teknis. Bilah vertikal menunjukkan nilai rata-rata dari ketiga ulangan dan bilah horizontal menunjukkan sd (Letko et al., 2020).

Hasil mikrograf elektron dari partikel untai negatif 2019-nCoV menunjukkan bahwa morfologi virus umumnya berbentuk bola dengan beberapa pleomorfisme. Diameter virus bervariasi antara 60-140 nm. Partikel virus memiliki protein *spike* yang cukup khas, yaitu sekitar 9-12 nm dan membuat penampakan virus mirip seperti korona matahari. Morfologi yang didapatkan serupa dengan *family* Coronaviridae. Hasil analisis filogenetik menunjukkan hasil yang sama bahwa virus ini masuk dalam genus betacoronavirus dengan subgenus yang sama dengan COVID-19 yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) pada 2002 – 2004 silam yaitu Sarbecovirus. *International Virus Classification Commission* menamakan agen kausatif ini sebagai SARS-CoV-2 (Lingeswaran et al., 2020).

Mekanisme virulensi COVID-19 berhubungan dengan protein struktural dan protein non struktural. COVID-19 menyediakan *messenger RNA* (mRNA) yang dapat membantu proses translasi dari proses replikasi atau transkripsi. Gen yang berperan dalam proses replikasi atau transkripsi ini mencakup 2/3 dari rangkaian RNA 5'-end dan dua *Open Reading Frame* (ORF) yang tumpang tindih, yaitu ORF1a dan ORF1b. Dalam tubuh inang, COVID-19 melakukan sintesis poliprotein 1a/1ab (pp1a/pp1ab). Proses transkripsi pada sintesis pp1a/pp1ab berlangsung melalui kompleks replikasi-transkripsi di vesikel membran ganda dan juga berlangsung melalui sintesis rangkaian RNA subgenomik. Terdapat 16 protein non struktural yang dikode oleh ORF. Bagian 1/3 lainnya dari rangkaian RNA virus, yang tidak berperan dalam proses replikasi

atau transkripsi, berperan dalam mengkode 4 protein struktural, yaitu protein S (*spike*), protein E (*envelope*), protein M (*membrane*), dan protein N (*nucleocapsid*) (Di Gennaro et al., 2020).

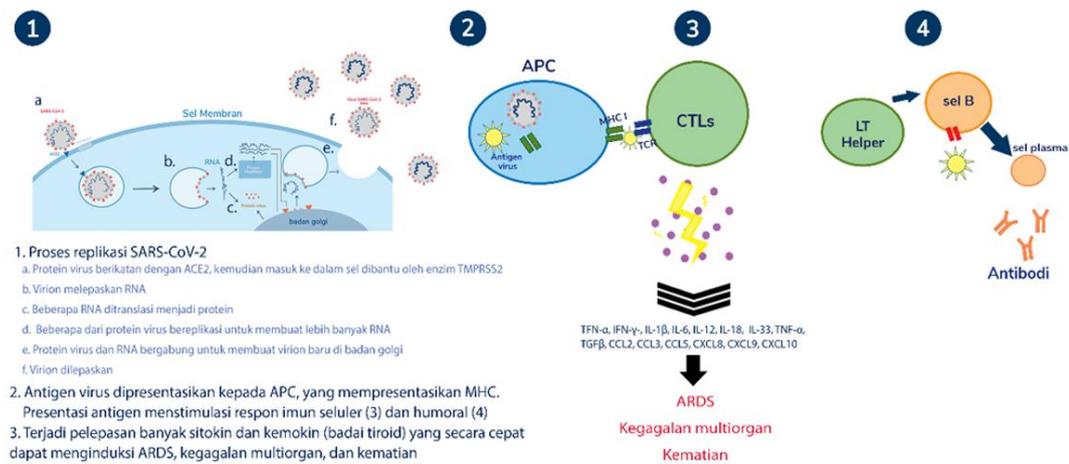
Jalan masuk virus ke dalam sel merupakan hal yang esensial untuk transmisi. Seluruh COVID-19 mengode glikoprotein permukaan, yaitu protein *spike* (protein S), yang akan berikatan dengan reseptor inang dan menjadi jalan masuk virus ke dalam sel. Untuk genus betacoronavirus, terdapat domain reseptor binding pada protein S yang memediasi interaksi antara reseptor pada sel inang dan virus. Setelah ikatan itu terjadi, protease pada inang akan memecah protein S virus yang selanjutnya akan menyebabkan terjadinya fusi peptida *spike* dan memfasilitasi masuknya virus ke dalam tubuh inang (Letko et al., 2020). Mekanisme virulensi COVID-19 berhubungan dengan fungsi protein non-struktural dan protein struktural. Penelitian telah menekankan bahwa protein non-struktural mampu untuk memblokir respon imun innate inang. Protein E pada virus memiliki peran krusial pada patogenitas virus, karena protein E dapat memicu pengumpulan dan pelepasan virus (Di Gennaro et al., 2020).

2.1.6 Patogenesis COVID-19

Patogenesis SARS-CoV-2 tidak jauh berbeda dengan SARS-CoV yang sudah lebih banyak diketahui. Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. Virus dapat melewati membran mukosa, terutama mukosa nasal dan laring, kemudian memasuki paru-paru melalui traktus respiratorius. Selanjutnya, virus akan menyerang organ target yang mengekspresikan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), seperti paru-paru, jantung, sistem renal dan traktus gastrointestinal (Di Gennaro et al., 2020).

Protein S pada SARS-CoV-2 memfasilitasi masuknya COVID-19 ke dalam sel target. Masuknya virus bergantung pada kemampuan virus untuk berikatan dengan ACE2, yaitu reseptor membran ekstraselular yang diekspresikan pada sel epitel, dan bergantung pada priming protein S ke protease selular, yaitu *Transmembrane Protease Serine 2* (TMPRSS2) (Lingeswaran et al., 2020). SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang terdapat pada *envelope spike* virus akan berikatan dengan reseptor selular berupa ACE2 pada SARS-CoV-2. Di dalam sel, SARS-CoV-2 melakukan duplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan, kemudian membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel.

Masuknya SARS-CoV ke dalam sel dimulai dengan fusi antara membran virus dengan plasma membran dari sel. Pada proses ini, protein S2 berperan penting dalam proses pembelahan proteolitik yang memediasi terjadinya proses fusi membran. Selain fusi membran, terdapat juga *clathrin dependent* dan *clathrin-independent endocytosis* yang memediasi masuknya SARS-CoV ke dalam sel pejamu (Susilo et al., 2020). Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi SARS-CoV. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi. Disregulasi sistem imun kemudian berperan dalam kerusakan jaringan pada infeksi SARS-CoV-2. Respons imun yang tidak adekuat menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Di sisi lain, respons imun yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan.



Gambar 2.5 Skema replikasi dan patogenesis virus (Susilo et al., 2020)

Periode inkubasi untuk COVID-19 antara 3 – 14 hari. Ditandai dengan kadar leukosit dan limfosit yang masih normal atau sedikit menurun, serta pasien belum merasakan gejala. Selanjutnya, virus mulai menyebar melalui aliran darah, terutama menuju ke organ yang mengekspresikan ACE2 dan pasien mulai merasakan gejala ringan. Empat sampai tujuh hari dari gejala awal, kondisi pasien mulai memburuk dengan ditandai oleh timbulnya sesak, menurunnya limfosit, dan perburukan lesi di paru. Jika fase ini tidak teratasi, dapat terjadi *Acute Respiratory Distres Syndrome* (ARSD), sepsis, dan komplikasi lain. Tingkat keparahan klinis berhubungan dengan usia (di atas 70 tahun), penyakit penyerta seperti diabetes, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), hipertensi, jantung, dan obesitas (Di Gennaro et al., 2020; Susilo et al., 2020).

Sistem imun innate dapat mendeteksi RNA virus melalui *RIG-I like receptors*, *NOD-like receptors*, dan *Toll-like receptors*. Hal ini selanjutnya akan menstimulasi produksi *interferon* (IFN), serta memicu munculnya efektor antiviral seperti sel CD8+, sel *Natural Killer* (NK), dan makrofag. Infeksi dari betacoronavirus lain, yaitu SARS-CoV dan MERS-CoV, dicirikan dengan replikasi virus yang cepat dan produksi IFN yang terlambat, terutama oleh sel

dendritik, makrofag, dan sel epitel respirasi yang selanjutnya diikuti oleh peningkatan kadar sitokin proinflamasi seiring dengan progres penyakit (Lingeswaran et al., 2020).

Infeksi dari virus mampu memproduksi reaksi imun yang berlebihan pada inang. Pada beberapa kasus, terjadi reaksi yang secara keseluruhan disebut “badai sitokin”. Badai sitokin merupakan peristiwa reaksi inflamasi berlebihan dimana terjadi produksi sitokin yang cepat dan dalam jumlah yang banyak sebagai respon dari suatu infeksi. Dalam kaitannya dengan COVID-19, ditemukan adanya penundaan sekresi sitokin dan kemokin oleh sel imun innate dikarenakan blokade oleh protein non-struktural virus. Selanjutnya, hal ini menyebabkan terjadinya lonjakan sitokin proinflamasi dan kemokin (IL-6, TNF- α , IL-8, MCP-1, IL-1 β , CCL2, CCL5, dan *interferon*) melalui aktivasi makrofag dan limfosit seperti pada **Gambar 2.4**. Pelepasan sitokin ini memicu aktivasi sel imun adaptif seperti sel T, neutrofil, dan sel NK, bersamaan dengan terus terproduksinya sitokin proinflamasi. Lonjakan sitokin proinflamasi yang cepat ini memicu terjadinya infiltrasi inflamasi oleh jaringan paru yang menyebabkan kerusakan paru pada bagian epitel dan endotel. Kerusakan ini dapat berakibat pada terjadinya ARDS dan kegagalan multi organ yang dapat menyebabkan kematian dalam waktu singkat (Di Gennaro et al., 2020; Lingeswaran et al., 2020).

2.1.7 Gejala Klinis COVID-19

Gejala klinis umum yang terjadi pada pasien COVID-19, diantaranya yaitu demam, batuk kering, dispnea, fatigue, nyeri otot, dan sakit kepala. Gejala klinis yang paling sering terjadi pada pasien COVID-19 yaitu demam, batuk, dan myalgia atau kelemahan (Lapostolle et al., 2020).

Gejala lain yang terdapat pada pasien, namun tidak begitu sering ditemukan yaitu produksi sputum, sakit kepala, batuk darah, dan diare. Sebanyak dari pasien yang diteliti mengalami *dyspnea* dan gejala klinis yang melibatkan saluran pencernaan juga dilaporkan oleh (Suresh Kumar et al., 2020). Sakit abdominal merupakan indikator keparahan pasien dengan infeksi COVID-19. Sebanyak pasien mengalami sakit abdominal, pasien mengalami diare, pasien mengalami mual dan muntah. Di samping itu, gejala lain yang sering ditemukan adalah lymphopenia atau penurunan kadar. Gejala ini dapat meningkat menjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), yang mencakup hipoksemia berat, infiltrat bilateral, dan edema paru (Mohtar et al., 2021).

Perbedaan utama antara pasien pria dan wanita adalah peningkatan prevalensi gejala telinga, hidung, tenggorokan serta diare, nyeri dada, dan sakit kepala pada pasien wanita. Gejala umum dan gejala telinga, hidung, dan tenggorokan dominan pada pasien COVID-19 yang menunjukkan gejala ringan hingga sedang. Sesak napas dan nyeri dada sangat sering terjadi dengan usia rata-rata 44 (32-57) tahun (Lapostolle et al., 2020).

Gejala yang dialami oleh pasien ini tidak terlepas dari masa inkubasi virus selama virus tersebut ada dalam tubuh. Masa inkubasi untuk COVID-19, yang merupakan waktu antara paparan virus (menjadi terinfeksi) dan onset gejala, rata-rata 5-6 hari, tetapi bisa sampai 14 hari. Selama periode ini, juga dikenal sebagai presimptomatik. Beberapa orang yang terinfeksi bisa menjadi menular. Pada kasus COVID-19 yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, dan bahkan kematian (Mohtar et al., 2021).

2.1.8 Transmisi COVID-19

Transmisi COVID-19 terbagi kedalam beberapa jenis, diantaranya sebagai berikut:

1. Transmisi kontak dan droplet

Transmisi COVID-19 atau SARS-CoV-2 dapat terjadi melalui kontak langsung, kontak tidak langsung, atau kontak erat dengan orang yang terinfeksi melalui sekresi seperti air liur dan sekresi saluran pernapasan atau droplet saluran napas yang keluar saat orang yang terinfeksi batuk, bersin, berbicara, atau menyanyi. Droplet saluran napas memiliki ukuran diameter $> 5-10 \mu\text{m}$ sedangkan droplet yang berukuran diameter $\leq 5 \mu\text{m}$ disebut sebagai droplet nuclei atau aerosol. Transmisi droplet saluran napas dapat terjadi ketika seseorang melakukan kontak erat (berada dalam jarak 1 meter) dengan orang terinfeksi yang mengalami gejala-gejala pernapasan (seperti batuk atau bersin) atau yang sedang berbicara atau menyanyi, dalam keadaan-keadaan ini, droplet saluran napas yang mengandung virus dapat mencapai mulut, hidung, mata orang yang rentan dan dapat menimbulkan infeksi (WHO, 2020).

2. Transmisi melalui udara

Transmisi melalui udara didefinisikan sebagai penyebaran agen infeksius yang diakibatkan oleh penyebaran aerosol yang tetap infeksius saat melayang di udara dan bergerak hingga jarak yang jauh. Transmisi SARS-CoV-2 melalui udara dapat terjadi selama pelaksanaan prosedur medis yang menghasilkan aerosol. Pemahaman akan fisika embusan udara dan fisika aliran udara telah menghasilkan hipotesis-hipotesis tentang

kemungkinan mekanisme transmisi COVID-19 melalui aerosol. Hipotesis ini mengindikasikan bahwa sejumlah droplet saluran napas menghasilkan aerosol (<5 μ m) melalui penguapan dan proses normal bernapas dan berbicara (WHO, 2020).

3. Transmisi Fomit

Sekresi saluran pernapasan atau droplet yang dikeluarkan oleh orang yang terinfeksi dapat mengontaminasi permukaan dan benda, sehingga terbentuk fomit (permukaan yang terkontaminasi). Virus dan/atau SARS-CoV-2 yang hidup dan terdeteksi melalui RT-PCR (*Real Time – Polymerase Chain Reaction*) dapat ditemui di permukaan-permukaan tersebut selama berjam-jam hingga berhari-hari, tergantung lingkungan sekitarnya (termasuk suhu dan kelembapan) dan jenis permukaan. Konsentrasi virus atau RNA lebih tinggi di fasilitas pelayanan kesehatan di mana pasien COVID-19 diobati. Karena itu, transmisi juga dapat terjadi secara tidak langsung melalui lingkungan sekitar atau benda-benda yang terkontaminasi virus dari orang yang terinfeksi seperti pada stetoskop atau termometer yang dilanjutkan dengan sentuhan pada mulut, hidung, atau mata.

Meskipun terdapat bukti-bukti yang konsisten atas kontaminasi COVID-19 pada permukaan dan bertahannya virus ini pada permukaan-permukaan tertentu, tidak ada laporan spesifik yang secara langsung mendemonstrasikan penularan fomit. Orang yang berkontak dengan permukaan yang mungkin infeksius sering kali juga berkontak erat dengan orang yang infeksius, sehingga transmisi droplet saluran napas dan

transmisi fomit sulit dibedakan. Namun, transmisi fomit dipandang sebagai moda transmisi COVID-19 yang mungkin karena adanya temuan-temuan yang konsisten mengenai kontaminasi lingkungan sekitar kasus-kasus yang terinfeksi dan karena transmisi jenis-jenis coronavirus lain dan virus-virus saluran pernapasan lain dapat terjadi dengan cara ini (WHO, 2020).

2.1.9 Pencegahan Transmisi COVID-19

Pencegahan transmisi COVID-19 menurut WHO dapat dilakukan dengan membatasi kontak erat antara orang yang terinfeksi dan orang lain sangat penting untuk memutus mata rantai transmisi virus penyebab COVID-19. Oleh karena itu diperlukan mengidentifikasi kasus suspek sesegera mungkin, melakukan tes, dan mengisolasi kasus infeksi merupakan cara terbaik untuk mencegah transmisi. Selain itu, semua kontak erat orang-orang yang terinfeksi harus diidentifikasi, sehingga kontak-kontak erat tersebut dapat dikarantina untuk membatasi penyebaran lebih lanjut dan memutus rantai transmisi. Dengan mengkarantina kontak-kontak erat, kasus sekunder potensial akan terpisah dari orang lain sebelum menunjukkan gejala atau mulai meluruhkan virus jika terinfeksi, sehingga mencegah kesempatan penyebaran lanjutan (WHO, 2020).

Masa inkubasi COVID-19, yaitu waktu antara pajanan virus dan munculnya gejala, rata-rata adalah 5-6 hari, tetapi dapat mencapai 14 hari. Karena itu, karantina sebaiknya dilakukan 14 hari sejak kontak terakhir dengan kasus terkonfirmasi. Jika seorang kontak tidak dapat menjalani karantina di tempat terpisah, orang tersebut harus menjalani karantina mandiri selama 14 hari di rumah, orang yang menjalani karantina mandiri mungkin memerlukan bantuan

selama melaksanakan langkah-langkah penjagaan jarak fisik untuk mencegah penyebaran virus.

Pada orang tanpa gejala agar tidak dapat mentransmisikan virus ini, perlu dilakukan upaya mendorong penggunaan masker wajah kain di tempat-tempat umum di mana terjadi transmisi komunitas dan di mana langkah-langkah pencegahan lain seperti penjagaan jarak fisik tidak memungkinkan. Masker kain jika dibuat dan digunakan dengan tepat dapat menjadi penghalang bagi droplet yang dikeluarkan pemakainya ke udara dan lingkungan. Namun, penggunaan masker harus menjadi bagian dari rangkaian langkah-langkah pencegahan, yang mencakup sering membersihkan tangan, penjagaan jarak fisik jika memungkinkan, etiket batuk dan bersin, serta pembersihan dan disinfeksi lingkungan. Juga direkomendasikan kewaspadaan yang mencakup sebisa mungkin menghindari kerumunan padat di ruang tertutup jika penjagaan jarak fisik tidak memungkinkan, dan memastikan ventilasi lingkungan yang baik di setiap tempat tertutup (WHO, 2020).

Pada fasilitas pelayanan kesehatan, termasuk fasilitas perawatan jangka panjang, berdasarkan bukti dan saran COVID-19 IPC GDG, WHO merekomendasikan kewaspadaan droplet dan kewaspadaan kontak dalam merawat pasien COVID-19 dan kewaspadaan airborne ketika dan di mana prosedur yang menghasilkan aerosol dilakukan. WHO juga merekomendasikan kewaspadaan standar atau berdasarkan transmisi untuk pasien-pasien lain menggunakan pendekatan yang sesuai dengan penilaian risiko.

Di wilayah dengan transmisi komunitas COVID-19, WHO menganjurkan agar tenaga kesehatan dan pemberi perawatan (*care giver*) di area klinis terus

mengenakan masker medis selama semua kegiatan rutin sepanjang giliran kerjanya. Di tempat di mana prosedur yang menghasilkan aerosol dilakukan, tenaga kesehatan dan pemberi perawatan harus mengenakan respirator N95, FFP2, atau FFP3. *United States Centers for Disease Control and Prevention* (USCDC) dan *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) merekomendasikan kewaspadaan airborne untuk setiap situasi perawatan pasien COVID-19, dan juga mempertimbangkan penggunaan masker medis sebagai pilihan jika jumlah respirator tidak cukup (WHO, 2020).

2.1.10 Manifestasi Klinis COVID-19

Manifestasi klinis COVID-19 yaitu, interaksi SARS-CoV-2 dengan ACE2 dapat menyebabkan perubahan pada jalur ACE2, yang menyebabkan cedera akut pada paru-paru, jantung, dan sel endotel. Sejumlah kecil laporan kasus menunjukkan bahwa SARS-CoV2 dapat langsung menginfeksi miokardium, menyebabkan miokarditis virus. Namun, pada sebagian besar kasus, kerusakan miokard tampaknya disebabkan oleh peningkatan kebutuhan kardiometabolik yang terkait dengan infeksi sistemik dan hipoksia berkelanjutan yang disebabkan oleh pneumonia berat atau ARDS (Xiong et al., 2020).

Manifestasi COVID-19 selanjutnya yaitu, Ruptur plak yang menyebabkan sindrom koroner akut dapat terjadi akibat peradangan sistemik dan lonjakan katekolamin yang melekat pada penyakit ini. Trombosis koroner juga telah diidentifikasi sebagai kemungkinan penyebab sindrom koroner akut pada pasien COVID-19 (Dhakal et al., 2020).

2.1.11 Epidemiologi COVID-19

Epidemiologi COVID-19 meluas pada awal Desember dari Wuhan, salah satu kota terpadat di China, ke seluruh China, dan kemudian menyebar ke banyak negara. Kasus COVID-19 pertama yang dikonfirmasi di luar Tiongkok didiagnosis pada 13 Januari 2020 di Bangkok (Thailand). Pada tanggal 2 Maret 2020. Penularan komunitas yang signifikan terjadi di beberapa negara di seluruh dunia, termasuk Iran dan Italia dan dinyatakan sebagai pandemi global oleh WHO pada 11 Maret 2020. Jumlah kasus yang dikonfirmasi terus meningkat di seluruh dunia dan setelah wilayah Asia dan Eropa, peningkatan kasus yang tajam pada 31 Maret 2020 diamati di negara-negara berpenghasilan rendah. Sulit untuk mengukur ukuran yang tepat dari pandemi ini karena perlu menghitung semua kasus termasuk tidak hanya kasus yang parah dan bergejala tetapi juga yang ringan tanpa gejala (Di Gennaro et al., 2020).

Mayoritas kasus awal COVID-19 dikaitkan dengan perjalanan ke Provinsi Hubei, Tiongkok. Sehingga semakin banyak kasus penularan dari orang ke orang telah dilaporkan baik di dalam maupun di luar Tiongkok. Hingga 94% kasus COVID-19 kembali porting berasal dari Provinsi Hubei pada Desember 2019. Pada Maret 2020, jumlah kasus baru terbesar dilaporkan di Italia, Spanyol, Jerman, dan Amerika Serikat (AS). Berdasarkan penelitian para ahli COVID-19 terutama menyebar dari orang ke orang melalui hubungan dekat sekitar 6 kaki atau sekitar 182.88 cm oleh tetesan pernapasan. Transmisi virus melalui permukaan yang terkontaminasi atau fomites dengan kontak berikutnya dengan mata, hidung, atau mulut juga dapat terjadi (Chavez et al., 2021).

Kasus pertama COVID-19 di Indonesia dilaporkan pada tanggal 2 Maret 2020 yang menimpa seorang ibu berusia 64 tahun dan putrinya berusia 31 tahun di Depok, Jawa Barat. Keduanya terinfeksi COVID-19 dari warga negara Jepang yang sempat datang ke Indonesia pada Februari 2020. Hingga saat ini kasus positif COVID-19 di Indonesia masih ditemukan (Kementerian Kesehatan RI, 2021).

2.1.12 Diagnostik COVID-19

Diagnostik Covid-19 di Laboratorium Mikrobiologi dapat dilakukan dengan RDT Antigen, RDT Antibodi, dan PCR (*Polymerase Chain Reaction*).

a. Pemeriksaan Antigen-Antibodi

Pemeriksaan ini memiliki keunggulan yaitu hasil pemeriksaan yang cepat namun disisi lain, hasil pemeriksaannya tidak bisa dijadikan pedoman utama dalam mendiagnosa pasien karena pemeriksaan ini hanya melihat ada atau tidaknya respon imun terhadap virus. Waktu dalam melakukan pemeriksaan juga sangat memengaruhi hasil pemeriksaan (Guo et al., 2020).

b. Pemeriksaan RT-PCR (*Real Time – Polymerase Chain Reaction*)

RT-PCR (*Real Time – Polymerase Chain Reaction*) atau Tes PCR (*Polymerase Chain Reaction*) adalah jenis pemeriksaan untuk mendeteksi pola genetik (DNA dan RNA) dari suatu sel, kuman, atau virus, termasuk COVID-19 (SARS-CoV-2). Tes ini merupakan *Gold standart* atau rekomendasi yang dibuat oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). Tes ini digunakan untuk mendeteksi penyakit dengan cara mencari jejak materi genetik virus pada sampel yang dikumpulkan. Ada tiga tahapan penting dalam proses PCR yaitu denaturasi, aneling, dan pemanjangan untai DNA. Tingkat akurasi tes PCR

cukup tinggi yaitu, 99% tingkat sensitivitas, tetapi pemeriksaan ini membutuhkan waktu yang cukup lama hingga hasilnya keluar, yaitu sekitar 1-3 hari (Kemenkes RI, 2020). Metode pemeriksaan RT-PCR menggunakan metode *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) yang saat ini dipergunakan oleh rumah sakit, laboratorium, dan fasilitas lain yang ditetapkan oleh menteri kesehatan dalam konfirmasi diagnosis COVID-19.

2.2 Tinjauan PCR

2.2.1 Pengertian PCR

Reaksi Polimerase Berantai atau dikenal sebagai PCR (*Polymerase Chain Reaction*), merupakan suatu proses sintesis enzimatik untuk mengamplifikasi nukleotida secara *in vitro*. Pada proses PCR diperlukan beberapa komponen utama, yaitu DNA cetakan, Oligonukleotida primer, *Deoksiribonukelotida trifosfat* (dNTP), Enzim DNA Polimerase, dan komponen pendukung lain adalah senyawa buffer (Yusuf et al., 2010).

Pada tahap analitik untuk pemeriksaan COVID-19, metode yang menjadi pilihan utama adalah metode molekular dengan *Real Time Reverse Transcription* atau *Real Time – Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). Umumnya diagnostik COVID-19 di Laboratorium Mikrobiologi dapat dilakukan dengan RDT Antigen, RDT Antibodi, PCR, dan Kultur. Diagnostik COVID-19 dengan Pemeriksaan Laboratorium Mikrobiologi Klinik yang direkomendasikan dan menjadi *gold standar* ialah Pemeriksaan PCR dikarenakan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dari pemeriksaan PCR.

Tes PCR menjadi pilihan utama karena memiliki keunggulan dalam pemeriksaan amplifikasi dan analisisnya. Namun ada juga beberapa faktor yang

dapat memengaruhi hasil pemeriksaan PCR dan menyebabkan negatif palsu maupun positif palsu terhadap hasil. Beberapa faktor berpengaruh terhadap tidak konsistennya hasil RT-PCR yaitu, pengambilan spesimen dari tempat yang salah dan waktu yang tidak tepat juga berpengaruh terhadap hasil negatif palsu pada pemeriksaan ini, begitu juga dengan cara pengambilan sampel dan transportasi sampai ke laboratorium serta cara pengerjaan spesimen dalam laboratorium yang memiliki teknik dan cara tertentu dapat menentukan hasil akhir dari pemeriksaan. Penyimpanan spesimen juga berpengaruh terhadap hasil pemeriksaan (Nasional et al., 2021).

2.2.2 Jenis-jenis PCR

Teknik PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dapat dimodifikasi ke dalam beberapa jenis diantaranya (Yusuf et al., 2010):

1. *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP), metode ini digunakan untuk membedakan organisme berdasarkan analisis model derivat dari perbedaan DNA.
2. *Inverse-PCR*, metode ini digunakan ketika hanya satu sekuen internal yang diketahui. Template didigesti dengan enzim restriksi yang memotong bagian luar daerah yang akan diamplifikasi, fragmen restriksi yang dihasilkan ditempelkan dengan ligasi dan diamplifikasi dengan menggunakan sekuen primer yang memiliki titik ujung yang memiliki jarak yang jauh satu sama lain dengan segmen eksternal yang telah tergabung. Metode ini khusus digunakan untuk mengidentifikasi "sekuen antara" dari beragam gen.

3. *Nested-PCR*, proses ini memungkinkan untuk mengurangi kontaminasi pada produk selama amplifikasi dari penyatuan primer yang tidak diperlukan. Dua set primer digunakan untuk mendukung metode ini, set kedua mengamplifikasi target kedua selama proses pertama berlangsung. Sekuens DNA target dari satu set primer yang disebut *primer inner* disimpan di antara sekuens target set kedua dari primer yang disebut sebagai *outer primer*. Pada prakteknya, reaksi pertama dari PCR menggunakan *outer primer*, lalu reaksi PCR kedua dilakukan dengan *inner primer* atau *nested primer* menggunakan hasil dari produk reaksi yang pertama sebagai target amplifikasi. *Nested primer* akan menyatu dengan produk PCR yang pertama dan menghasilkan produk yang lebih pendek daripada produk yang pertama.
4. *Quantitative-PCR*, digunakan untuk pengukuran berulang dari hasil produk PCR. Metode ini secara tidak langsung digunakan untuk mengukur kuantitas, dimulai dari jumlah DNA, cDNA, atau RNA. Hasil dari metode ini juga menampilkan copy dari sampel.
5. *Reverse Transcriptase (RT-PCR)*, metode ini digunakan untuk amplifikasi, isolasi atau identifikasi sekuens dari sel atau jaringan RNA. Metode ini dibantu oleh *reverse transcriptase* (mengubah RNA menjadi cDNA), mencakup pemetaan, menggambarkan kapan dan dimana gen diekspresikan.
6. *Random Amplified Polymorphic DNA (RAPD)* bertujuan untuk mendeteksi polimorfisme pada tingkat DNA. Metode ini dikembangkan oleh Welsh and Mc Clelland (1990) dengan cara mengkombinasikan

teknik PCR menggunakan primer-primer dengan sequens acak untuk keperluan amplifikasi lokus acak dari genom.

2.2.3 Bahan PCR

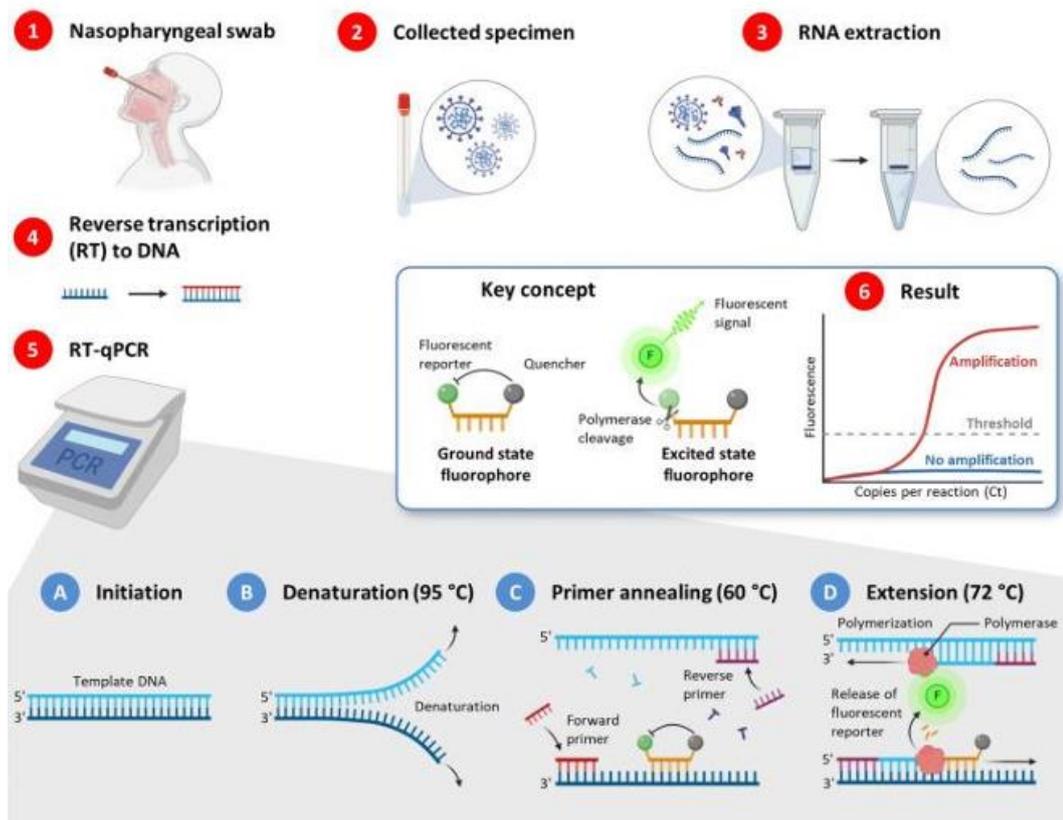
Berdasarkan (Yusuf et al., 2010) pada proses PCR (*Polymerase Chain Reaction*) diperlukan beberapa komponen utama yakni sebagai berikut:

1. DNA cetakan, yaitu fragmen DNA yang akan dilipatgandakan. DNA cetakan yang digunakan sebaiknya berkisar antara 10^5 – 10^6 molekul. Dua hal penting tentang cetakan adalah kemurnian dan kuantitas.
2. *Oligonukleotida primer*, yaitu suatu sekuen oligonukleotida pendek (18 – 28 basa nukleotida) yang digunakan untuk mengawali sintesis rantai DNA. Dan mempunyai kandungan G + C sebesar 50% sampai 60%.
3. *Deoksiribonukleotida trifosfat* (dNTP), terdiri dari dATP, dCTP, dGTP, dTTP. dNTP mengikat ion Mg^{2+} sehingga dapat mengubah konsentrasi efektif ion. Ini yang diperlukan untuk reaksi polimerasi.
4. Enzim DNA Polimerase, yaitu enzim yang melakukan katalisis reaksi sintesis rantai DNA. Enzim ini diperoleh dari Eubacterium yang disebut *Thermus aquaticus*, spesies ini diisolasi dari taman *Yellowstone* pada tahun 1969. Enzim polimerase taq tahan terhadap pemanasan berulang-ulang yang akan membantu melepaskan ikatan primer yang tidak tepat dan meluruskan wilayah yang mempunyai struktur sekunder.
5. Komponen pendukung lain adalah senyawa buffer. Larutan buffer PCR umumnya mengandung 10 – 50mm Tris-HCl pH 8,3-8,8 (suhu 20o C); 50 mm KCl; 0,1% gelatin atau BSA (Bovine Serum Albumin); *Tween 20*

sebanyak 0,01% atau dapat diganti dengan *Triton X-100* sebanyak 0,1%; disamping itu perlu ditambahkan 1,5 mm MgCl₂.

2.2.4 Sampel Uji Tes PCR

Sampel uji tes RT-PCR (*Real Time – Polymerase Chain Reaction*) yaitu dengan menggunakan sampel air liur yang diambil dari dalam mulut pasien. Dengan menggunakan sampel air liur dapat memudahkan dan lebih cepat dalam pengambilan sampel oleh tenaga kesehatan dan juga memiliki risiko lebih kecil. Tes RT-PCR melibatkan isolasi RNA virus dari sampel klinis dan diikuti oleh generasi DNA komplementer (cDNA) oleh reaksi DNA *polymerase* yang bergantung pada RNA. Kemudian, cDNA diubah menjadi DNA untai ganda (dsDNA) melalui amplifikasi PCR, dan amplifikasi sampel DNA dilakukan sampai cDNA virus terdeteksi oleh sinyal fluoresen. Suatu zat yang ditandai dengan fluoror ditambahkan ke dalam campuran PCR yang mengandung cetakan DNA, primer spesifik, deoksiribonucleotida, dan DNA termotabil polimerase dalam larutan buffer yang sesuai. Fluoresensi pewarna ditekan oleh *polymerase* setelah pembelahan fluoror dari *quencher* oleh *polymerase*, pewarna bebas memancarkan sinyal fluoresensi yang didaftarkan oleh sensor yang sesuai dalam siklus termal (Majumder 2021).



Gambar 2.6 Uji Tes PCR (Mote et al., 2021)

2.2.5 Metode PCR COVID-19

Metode PCR yaitu meningkatkan jumlah urutan DNA ribuan bahkan jutaan kali dari jumlah semula, sekitar $10^6 - 10^7$ kali. Setiap urutan basa nukleotida yang diamplifikasi akan menjadi dua kali jumlahnya. Pada setiap siklus PCR akan diperoleh 2^n kali banyaknya DNA target. Kunci utama pengembangan PCR adalah menemukan bagaimana cara amplifikasi hanya pada urutan DNA target dan meminimalkan amplifikasi urutan non-target. Penggunaan PCR telah berkembang secara cepat seiring dengan perkembangan biologi molekuler. PCR digunakan untuk identifikasi penyakit genetik, infeksi oleh virus seperti COVID-19, diagnosis dini penyakit seperti AIDS, *Genetic profiling in forensic, legal and bio-diversity applications*, biologi evolusi, *Site-directed*

mutagenesis of genes dan *mRNA Quantitation* di sel ataupun jaringan (Fatchiyah, 2005).

Untuk metode *nested* PCR, digunakan gen target berupa gen ORF1a dan gen S. Untuk metode RT-PCR (*Real Time – Polymerase Chain Reaction*), digunakan gen N. *Nested* PCR merupakan modifikasi lain dari PCR yang dilakukan untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas dari reaksi. Dengan metode ini, digunakan dua pasang primer dengan dua reaksi. Pada reaksi pertama, sepasang primer akan menempel pada urutan basa di posisi *upstream* dari pasangan primer kedua. Pada reaksi kedua, pasangan primer kedua akan mengamplifikasi amplicon hasil reaksi pertama. Meskipun mampu meningkatkan spesifisitas dan sensitivitas dari reaksi PCR, metode ini juga meningkatkan kemungkinan terjadinya kontaminasi bawaan hasil dari reaksi sebelumnya (Sidharta et al., 2021).

PCR juga dapat diidentifikasi melalui ukurannya dengan menggunakan elektroforesis gel agarosa. Metode ini terdiri atas menginjeksi DNA ke dalam gel agarosa dan menyatukan gel tersebut dengan listrik. Hasilnya untai DNA kecil pindah dengan cepat dan untai yang besar diantara gel menunjukkan hasil positif.

Keunggulan PCR dikatakan sangat tinggi didasarkan atas spesifitas, efisiensi, dan keakuratannya. Spesifitas PCR terletak pada kemampuannya mengamplifikasi sehingga menghasilkan produk melalui sejumlah siklus. Keakuratan yang tinggi karena DNA *polymerase* mampu menghindari kesalahan pada amplifikasi produk. Masalah yang berkenaan dengan PCR yaitu, biaya PCR yang masih tergolong tinggi. Selain itu kelebihan lain metode PCR dapat diperoleh pelipatgandaan suatu fragmen DNA (110 bp, 5×10^{-9} mol) sebesar

200.00 kali setelah dilakukan 20 siklus reaksi selama 220 menit. Reaksi ini dilakukan dengan menggunakan komponen dalam jumlah sangat sedikit, DNA cetakan yang diperlukan hanya sekitar 5 µg oligonukleotida yang diperlukan hanya sekitar 1 mm dari reaksi ini biasa dilakukan dalam volume 50-100 µl. DNA cetakan yang digunakan juga tidak perlu dimurnikan terlebih dahulu sehingga metode PCR dapat digunakan untuk melipatgandakan suatu sekuens DNA dalam genom bakteri hanya dengan mencampurkan kultur bakteri di dalam tabung PCR (Yusuf et al., 2010).

2.2.6 Cara Kerja PCR

Ada tiga tahapan penting dalam proses PCR yang selalu terulang dalam 30-40 siklus dan berlangsung dengan cepat:

1. Denaturasi

Di dalam proses PCR, denaturasi awal dilakukan sebelum enzim *Taq polymerase* ditambahkan ke dalam tabung reaksi. Denaturasi DNA merupakan proses pembukaan DNA untai ganda menjadi DNA untai tunggal. Ini biasanya berlangsung sekitar 3 menit, untuk meyakinkan bahwa molekul DNA terdenaturasi menjadi DNA untai tunggal. Denaturasi yang tidak lengkap mengakibatkan DNA mengalami renaturasi (membentuk DNA untai ganda lagi) secara cepat, dan ini mengakibatkan gagalnya proses PCR. Adapun waktu denaturasi yang terlalu lama dapat mengurangi aktifitas enzim *Taq polymerase*. Aktifitas enzim tersebut mempunyai waktu paruh lebih dari 2 jam, 40 menit, 5 menit masing-masing pada suhu 92,5°C, 95°C dan 97,5°C.

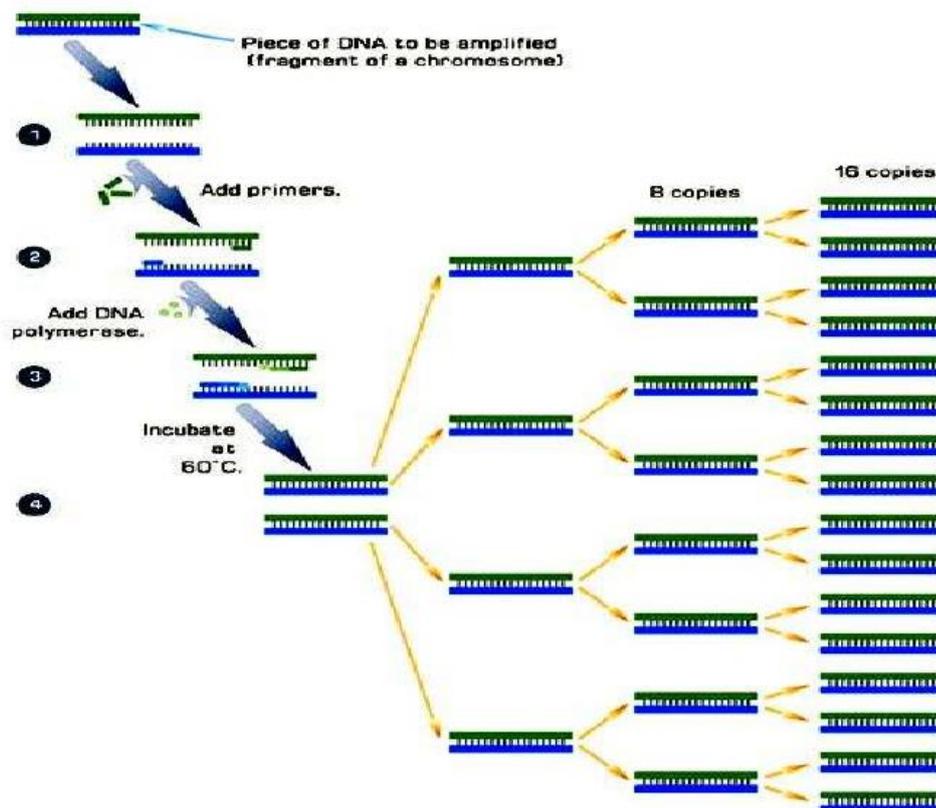
2. *Annealing* (Penempelan Primer)

Kriteria yang umum digunakan untuk merancang primer yang baik adalah bahwa primer sebaiknya berukuran 18 – 25 basa, mengandung 50 – 60% G + C dan untuk kedua primer tersebut sebaiknya sama. Sekuensi DNA dalam masing-masing primer itu sendiri juga sebaiknya tidak saling berkomplemen, karena hal ini akan mengakibatkan terbentuknya struktur sekunder pada primer tersebut dan mengurangi efisiensi PCR.

Waktu annealing yang biasa digunakan dalam PCR adalah 30 – 45 detik. Semakin panjang ukuran primer, semakin tinggi temperaturnya. Kisaran temperature penempelan yang digunakan adalah antara 36°C sampai dengan 72 °C, namun suhu yang biasa dilakukan itu adalah antara 50° – 60°C.

3. *Extention* (Pemanjangan Primer)

Selama tahap ini Taq *polymerase* memulai aktivitasnya memperpanjang DNA primer dari ujung 3'. Kecepatan penyusunan nukleotida oleh enzim tersebut pada suhu 72 °C diperkirakan 35-100 nukleotida/detik, bergantung pada buffer, pH, konsentrasi garam dan molekul DNA target. Dengan demikian untuk produk PCR dengan panjang 2000 pasang basa, waktu 1 menit sudah lebih dari cukup untuk tahap perpanjangan primer ini. Biasanya di akhir siklus PCR waktu yang digunakan untuk tahap ini diperpanjang sampai 5 menit sehingga seluruh produk PCR diharapkan terbentuk DNA untai ganda.



Gambar 2.7 Siklus PCR (Yusuf et al., 2010)

Pada **Gambar 2.7** menunjukkan siklus PCR dari (1) Denaturasi pada suhu $90^{\circ} - 95^{\circ}\text{C}$. (2) *Annealing* pada suhu $37^{\circ} - 65^{\circ}\text{C}$. (3) Elongasi pada suhu 72°C . (4) Siklus pertama selesai. Reaksi-reaksi tersebut di atas diulangi lagi dari 25 – 30 kali (siklus) sehingga pada akhir siklus akan diperoleh molekul-molekul DNA rantai ganda yang baru yang merupakan hasil polimerasi dalam jumlah yang jauh lebih banyak dibandingkan dengan jumlah DNA cetakan yang digunakan. Banyaknya siklus amplifikasi tergantung pada konsentrasi DNA target dalam campuran reaksi.

2.2.7 Perkembangan Teknologi PCR

RT-PCR (*Real Time – Polymerase Chain Reaction*) merupakan metode spesifik yang menggunakan gen-gen tertentu pada SARS-CoV-2 sehingga

menjadi metode diagnostik pilihan dalam konfirmasi diagnosis COVID-19. Teknologi PCR selalu mengalami inovasi mengikuti dan menjawab kebutuhan-kebutuhan di bidang riset maupun diagnostik dan inovasi tersebut terjadi pada komponen “*software*” yaitu, enzim dan komponen kimia pendukungnya, komponen “*technique*” yaitu metodologi PCR dan komponen “*hardware*” yaitu mesin PCR, isolasi, kloning gen dan modifikasi dari enzim DNA polimerase.

Sudah diketahui ada 19 jenis DNA polimerase baik tipe A maupun B dengan karakteristik unik hasil pengisolasiandari berbagai jenis *thermotolerant* bakteri (genus *Thermus*, *Thermococcus*, dan *Pyrococcus*) sehingga tidak heran dewasa ini persaingan untuk memunculkan DNA polimerase dengan fungsi unggul sangat digencar dilakukan oleh berbagai peneliti di dunia. Pencarian mikro organisme baru di ekosistem yang ekstrim serta modifikasi DNA *polymerase* yang sudah ada dengan teknik mutagenesis dan rekayasa genetika merupakan bagian dari upaya untuk mendapatkan DNA polimerase terbaru yang diharapkan memiliki aktivitas, spesifitas dan stabilitas tinggi sehingga bisa meningkatkan efisiensi PCR.

Metodologi PCR yang semula digunakan hanya untuk perbanyakan DNA saja sekarang sudah jauh mengalami perkembangan yang cukup memukau mengikuti kebutuhan akan analisa berdasarkan kasus yang sedang terjadi. Inovasi terkait *technique*” PCR yang kini berkembang memiliki peranan cukup signifikan pada hasil-hasil penelitian dewasa ini terutama pada bidang kedokteran seperti prediksi suatu penyakit atau mengukur efektivitas suatu obat melalui perhitungan jumlah kopi gen, analisa keragaman gen pembawa penyakit atau analisa mutasi gen (Ratno Budiarto, 2015).

2.2.8 Peran PCR dalam Diagnostik Kesehatan

PCR dalam diagnostik kesehatan telah banyak dilakukan dengan tingkat sensitifitas dan spesifitas yang cukup tinggi. Oleh sebab itu wajar jika teknologi ini cukup mumpuni dalam mendeteksi mikroorganism berbahaya yang titernya cukup kecil sekalipun dalam beragam sampel, mendeteksi suatu mutasi gen tertentu pada pasien penderita kanker, dan mendeteksi kelainan gen-gen bawaan.

Secara teknis, metode PCR dapat dipakai sebagai metode komplemen terhadap metode baku yang sudah diakui sebagai gold standard dalam diagnostik klinis seperti FISH (*Flouresence In Situ Hybdrization*) yang menggunakan prinsip kerja yaitu pelabelan DNA target pada jaringan secara in situ menggunakan *probe berflourensensi*, IHC (*Immuno Histo Chemistry*) yang menggunakan prinsip yaitu deteksi protein menggunakan antibodi spesifik yang sudah ditempelkan probe khusus, maupun sanger sequencing yang menggunakan prinsip kerja yaitu pengurutan basa-basa DNA oleh DNA polymerase dengan memasang basa-basa DNA yang sudah dimodifikasi secara kimia hanya dengan melibatkan penggunaan satu primer.

Kebutuhan diagnostik kesehatan saat ini berkaitan dengan metode molekular. Tersedianya metode molekular yang memenuhi tiga kriteria yaitu, akurat, cepat, dan terjangkau. Akurasi metode PCR sangat ditentukan oleh kemampuan kita dalam hal merancang pasangan primer spesifik dari gen yang akan diperbanyak, pemilihan gen, dan pemilihan metode PCR yang akan dipakai. Untuk kecepatan dalam proses mendapatkan hasil, pengolahan sampel (ekstrasi DNA, proses pencampuran komponen PCR, proses PCR dan analisa hasil) dengan metode PCR jauh lebih cepat dibandingkan dengan pengolahan sampel yang sama

dengan metode IHC hal ini disebabkan karena kompleksitas prosedur IHC dan sulitnya penafsiran hasil pewarnaan yang mengharuskan adanya personel khusus yang sudah terlatih (Ratno Budiarto, 2015).

Diagnostik gen menggunakan metode PCR sudah banyak dipakai di rumah sakit dan pusat-pusat diagnostik sehingga dengan pemeriksaan rutin dan masif akan berdampak pada ongkos pemeriksaan yang murah dan tentu itu akan tergantung pada teknologi PCR yang digunakan semakin sensitif metode yang dipakai maka ongkos diagnostik yang ditawarkan akan sedikit lebih mahal.

2.3 Tinjauan Penyakit Jantung Koroner

2.3.1 Pengertian Penyakit Jantung Koroner

Penyakit jantung koroner (PJK) atau *coronary heart disease* (CHD) merupakan kegawatdaruratan pembuluh darah koroner yang terdiri dari sindrom koroner akut dan angina pectoris. Sindrom koroner akut terdiri dari IMA dan angina pectoris tidak stabil. IMA terdiri dari infark miokard akut dengan gambaran elektrokardiografi (EKG) elevasi segmen ST (*ST Elevation Myocard Infark / STEMI*) dan infark miokard akut tanpa elevasi segmen ST (*Non-STEMI*). IMA adalah suatu keadaan nekrosis miokard akibat gangguan aliran darah ke otot jantung. Pembentukan infark yang terjadi dapat menyebabkan protein intraseluler keluar dan masuk ke sirkulasi sistemik (Novran Chalik et al., 2014).

Penyakit jantung koroner adalah penyakit jantung yang terutama disebabkan karena penyempitan arteria koronaria akibat proses aterosklerosis atau spasme atau kombinasi keduanya. Departemen Kesehatan Republik Indonesia menyatakan prevalensi menunjukkan penyakit jantung koroner menempati peringkat ke-3 penyebab kematian setelah stroke dan hipertensi. Penyakit jantung

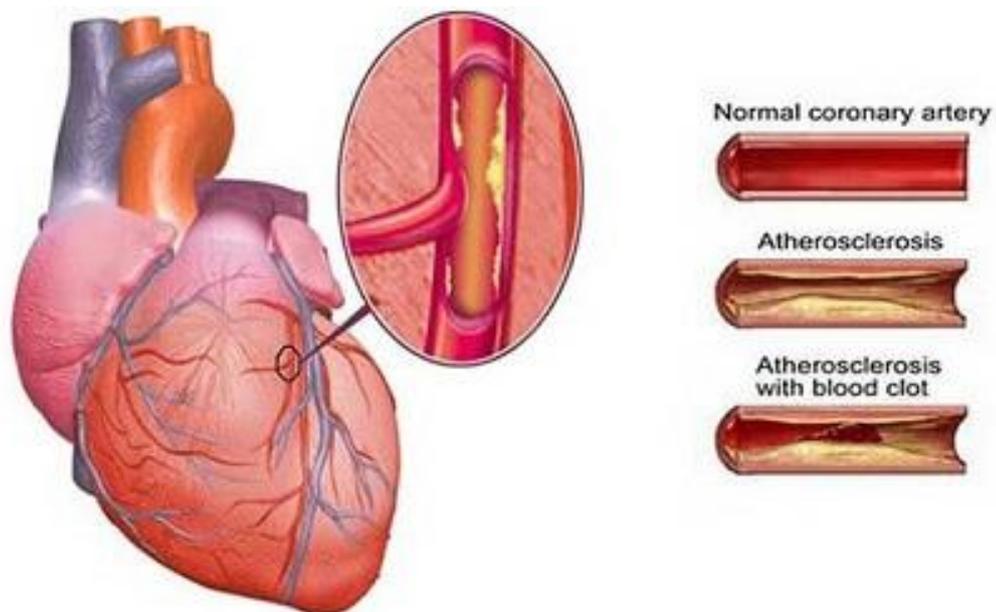
koroner ditentukan oleh faktor tertentu, yaitu faktor yang tidak dapat dirubah dan faktor yang dapat dirubah melalui perubahan gaya hidup. Faktor yang tidak dapat diubah yaitu umur, jenis kelamin, ras dan faktor herediter. Sedangkan faktor yang dapat dirubah yaitu hiperkolesterolemia, hipertensi, rokok, banyak makan lemak, kurang olah raga, stres dan obesitas (Karyatin, 2019).

2.3.2 Penyebab Terjadinya Penyakit Jantung Koroner

Penyakit jantung koroner adalah penyakit yang disebabkan oleh penyumbatan pembuluh darah utama yang mengalirkan pasokan oksigen, darah, dan nutrisi untuk jantung. Umumnya, kondisi ini merupakan dampak dari adanya plak kolesterol dan peradangan pada pembuluh darah arteri di jantung. Faktor penyebab penyakit jantung koroner yaitu, hipertensi (tekanan darah tinggi), diabetes, berat badan berlebih, peradangan pada pembuluh darah, kebiasaan merokok, kadar kolesterol dan trigliserida yang tinggi.

Penyakit jantung koroner terjadi akibat arteri koroner yang menyempit atau tersumbat oleh penimbunan plak di dinding arteri. Plak terbuat dari kelebihan kolesterol serta zat-zat lain yang mengapung melalui arus darah, seperti sel-sel yang meradang, protein dan kalsium. Seiring dengan berjalannya waktu plak akan berkembang dengan ukuran yang berbeda-beda. Bila bagian luar plak yang keras retak atau robek, platelet (partikel berbentuk cakram dalam darah yang membantu pembekuan darah) akan datang ke daerah tersebut dan terbentuk penggumpalan darah di sekitar plak. Sehingga arteri semakin menyempit dan semakin sedikit ruang bagi darah untuk mengalir melalui arteri. Proses penimbunan plak dalam arteri ini disebut aterosklerosis, yang juga dikenal sebagai “pengerasan arteri”.

Aterosklerosis bahkan sudah dapat terjadi pada usia muda, dan menjadi bertambah hebat pada saat seseorang mencapai usia pertengahan. Jika arteri sudah benar-benar sempit, suplai darah ke otot jantung mulai berkurang. Kondisi ini dapat menyebabkan gejala seperti angina (nyeri dada). Jika arteri telah benar-benar sempit dan memblokir suplai darah ke jantung, maka terjadilah serangan jantung.



Gambar 2.8 Penyumbatan Pembuluh Darah Jantung (Medisata, 2021)

2.3.3 Pencegahan Penyakit Jantung Koroner

Angka kematian akibat penyakit jantung koroner terus meningkat dibandingkan tahun-tahun sebelumnya. Salah satu hal yang turut menyumbang peningkatan penyakit jantung koroner adalah pola hidup yang tidak sehat. Serangan jantung biasanya disebabkan karena penyakit jantung koroner yaitu, gangguan dimana pembuluh darah jantung tersumbat oleh plak. Faktor risiko utama yang diketahui dan dapat dikontrol adalah tekanan darah tinggi, kadar kolesterol dalam darah yang tinggi, obesitas, merokok, dan gaya

hidup tidak aktif. Berikut beberapa cara untuk menjaga kesehatan jantung (Kementerian Kesehatan, 2016).

1. Tidak merokok

Merokok merupakan salah satu kebiasaan buruk yang perlu ditinggalkan. Merokok memberikan tubuh stres oksidatif yang dapat meningkatkan perkembangan plak lemak di dalam pembuluh jantung koroner.

2. Menjaga pola makan

Prinsip dasar pola makan sehat untuk jantung adalah pola makan tinggi buah dan sayuran, makanan kaya gandum (oat), sumber protein seperti ikan, makanan yang dimakan harus rendah garam dan lemak saturasi. Hindari lemak saturasi yang buruk untuk jantung, banyak dijumpai pada *junk food* dan makanan yang digoreng. Makanan lebih baik direbus, dikukus atau dipanggang daripada digoreng.

3. Menjaga berat badan ideal

Menurunkan beberapa kilogram berat badan dapat menurunkan risiko terjadinya penyakit jantung. Berat badan berlebih biasanya berkaitan dengan penyakit jantung, diabetes, dan kadar kolesterol yang buruk.

4. Bergerak aktif

Olahraga dapat menjaga berat badan tetap ideal, menurunkan risiko terkena penyakit jantung dan stroke. Pilih olahraga yang disukai agar menambah semangat berolahraga, seperti bermain bulu tangkis, bersepeda, atau jalan kaki, berjalan cepat, hingga berlari di sekitar rumah.

5. Tidak mengonsumsi alkohol

Konsumsi alkohol berlebihan dapat meningkatkan risiko peningkatan tekanan darah tinggi yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan penyakit jantung selain itu, alkohol yang berlebihan meningkatkan terjadinya penyakit hati.

6. Hindari stres

Stres berhubungan dengan sistem imun dan terjadinya penyakit. Jika sedang berada dibawah tekanan dan stres, carilah pertolongan, bicaralah dengan orang terdekat atau lakukan kegiatan yang disukai untuk menurunkan tingkat stres.

7. Kontrol kesehatan ke dokter

Banyak orang yang takut untuk kontrol ke dokter. Padahal dengan melakukan konsultasi dan pemeriksaan dapat mencegah berbagai penyakit pada tahap dini dan tidak menunda datang ke dokter sampai penyakit serius menyerang.

2.3.4 Biomarker Jantung sebagai Prediktor Risiko COVID-19

Biomarker jantung seperti CK-MB (*Creative Kinase Myocardial Band*), troponin, BNP (*B-type natriuretic peptide*), NT-proBNP (*N-terminal-pro hormone BNP*), prokalsitonin (PCT), dan D-dimer dalam memprediksi risiko keparahan dan kematian COVID-19 dengan cara penelitian menggunakan data sekunder, yaitu meta-analisis dari berbagai database jurnal. Ditemukan sebanyak 29 studi terkait pengaruh berbagai biomarker tersebut terhadap keparahan dan kematian COVID-19 (Yang et al., 2021).

Pasien dengan COVID-19 derajat berat memiliki kadar CK-MB, PCT, NT-pro BNP, BNP, dan D-dimer yang lebih tinggi dibandingkan derajat ringan.

Pasien COVID-19 yang meninggal juga memiliki peningkatan seluruh biomarker jantung (CK-MB, troponin, PCT, NT-pro BNP, BNP, dan D-dimer) dibandingkan dengan yang bertahan hidup. Hal ini menunjukkan bahwa berbagai biomarker tersebut dapat menjadi faktor prediktor untuk memperkirakan prognosis pasien COVID-19.

Mekanisme yang mendasari peningkatan biomarker jantung pada kasus COVID-19 berat yaitu, perubahan kebutuhan oksigenasi sel jantung, penyumbatan darah akibat peradangan dan infeksi virus, gangguan atau kerusakan pembuluh darah kecil, menurunnya kekuatan jantung terkait stress, badai sitokin, dan toksisitas langsung oleh virus.

Pelekatan antara virus SARS-CoV-2 dan reseptornya juga dapat merangsang system imun tubuh dan menimbulkan badai sitokin. Pelepasan mediator kerusakan sel, radikal bebas, dan berbagai protein akan merusak berbagai organ termasuk jantung, sehingga biomarker jantung yang meliputi troponin dan CK-MB akan meningkat. Peningkatan sitokin inflamasi juga akan meningkatkan kadar PCT. Tekanan pada dinding sel jantung juga akan memicu pelepasan NT-pro BNP dan BNP. Kondisi hipoksia, distres napas, gangguan cairan elektrolit, dan aktivasi sistem neurohormonal dapat memperburuk kondisi jantung, menyebabkan gangguan irama jantung hingga kematian.

Pada COVID-19 juga terjadi ketidakseimbangan antara pembekuan darah dan inflamasi, menyebabkan kondisi pembekuan darah yang berlebihan (hiperkoagulopati). Interaksi antara sistem imun dan pembekuan darah akan berakibat meningkatnya D-dimer. Melalui mekanisme di atas, dengan memeriksa berbagai biomarker jantung tersebut (CK-MB, troponin, PCT, NT-pro BNP, BNP,

dan D-dimer) pada infeksi COVID-19, diharapkan pemantauan pasien akan lebih baik dan dapat mencegah kemungkinan perburukan maupun kematian pada pasien COVID-19.

2.3.5 Creatine Kinase Myocardial Band (CK-MB)

Creatine kinase myocardial band atau disebut dengan CK-MB merupakan isoenzim kreatin kinase yang paling banyak terdapat pada sel otot jantung. Pemeriksaan kadar CK-MB dalam darah dapat berguna sebagai prognosis pada pasien penderita penyakit kardiovaskular seperti penyakit jantung. Berdasarkan *cardiac biomarker* penyakit jantung koroner dibagi menjadi dua, yaitu IMA dan non-IMA. Pemeriksaan penanda biokimia jantung, yaitu enzim CK-MB merupakan suatu cara untuk mendeteksi infark miokard akut (IMA) secara cepat dan tepat.

CK (*creatine kinase*) adalah enzim yang dapat ditemukan pada berbagai sel, terutama pada sel otot. CK adalah molekul dimer yang terdiri dari dua subunit yang ditunjuk M dan B. Kombinasi dari subunit ini membentuk isoenzim CK-MM, CK-MB, dan CK-BB. Konsentrasi isoenzim CK-MB yang signifikan ditemukan hampir secara eksklusif di miokardium, dan munculnya kadar CK-MB yang meningkat dalam serum sangat spesifik dan sensitif untuk cedera dinding sel miokard. Nilai referensi normal untuk serum CK-MB berkisar antara 3 sampai 5% (persentase total CK) atau 5 sampai 25 U/L.

Dilihat dari tipenya, enzim ini terdapat pada otot rangka (CK-MM), otot jantung (CK-MB), otak dan usus (CK-BB), dan mitokondria (CK-mt). Apabila terjadi kerusakan pada sel-sel ini, maka enzim CK akan bocor keluar. Pada saat terjadinya serangan jantung, CK akan meningkat dalam 4 – 8 jam, mencapai

puncak dalam 18 jam, dan kembali normal dalam 48 – 72 jam. Pemeriksaan CK kurang spesifik pada jantung, karena juga meningkat pada penyakit otot rangka, trauma, dan infark serebri. Sedangkan CK-MB, isoenzim dari CK, memiliki tingkat spesifisitas yang lebih tinggi dari CK. CK-MB akan meningkat dalam 3 – 6 jam setelah terjadi serangan jantung, mencapai puncak dalam 12 – 24 jam, dan kembali normal dalam 48 – 72 jam. Selain karena serangan jantung, CK-MB juga meningkat pada miokarditis, gagal jantung, dan trauma pada otot jantung (C.Daniel Cabaniss, n.d.).