

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit pernapasan bersifat menular yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. (Zhu et al., 2020) *World Health Organization (WHO)* menyatakan COVID-19 sebagai *Public Health Emergency of International Concern* pada tanggal 30 Januari 2020 dinyatakan sebagai keadaan pandemik pada tanggal 11 Maret 2020. (Zhu et al., 2020)

World Health Organization melaporkan hingga bulan Oktober ini, angka kejadian dan kematian COVID-19 di dunia mengalami peningkatan. Hingga bulan Oktober 2021 terdapat sedikitnya 236.132.082 kasus COVID-19 terkonfirmasi dengan angka kematian sebanyak 4.822.472 kematian. Angka kejadian di Asia tenggara sebesar 43.262.917 kasus dengan angka kematian sebesar kematian 680.188 kematian. (WHO, 2021c) Pemerintah Indonesia melaporkan hingga bulan Oktober kasus COVID-19 terkonfirmasi menjadi 4.224.487 kasus dengan angka kematian sebesar 142.494 kematian. (WHO, 2021a) Hal tersebut menunjukkan bahwa masih terjadi peningkatan kasus maupun kematian akibat COVID-19 di Indonesia. Angka kejadian COVID-19 terkonfirmasi di Sumatera Barat hingga tanggal 7 Oktober 2021 yaitu sebesar 89.527 kasus dengan angka kematian sebesar 2.130 kematian. (Kurniawan, 2021) Angka kejadian COVID-19 di Padang yaitu sebanyak 42.115 kasus dengan angka kematian sebanyak 551 kematian. Kasus konfirmasi terbanyak yaitu di Kelurahan Kuranji (1.744 kasus) (Dinkes Padang 2021).

Angka kematian pada pasien COVID-19 berat yang tinggi di rawatan ICU diperantarai koaktivasi antara respon imunitas natural dan adaptif terhadap protein

spike, membran, dan nukleokapsid dari virus SARS-CoV-2 tersebut. Infeksi SARS-CoV-2 menyerang jaringan epitelial respiratori dan mengaktifkan imunitas bawaan dengan melepaskan sitokin inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 dan INF- γ dan beberapa kemokin seperti CXCL-10. (Yang *et al.*, 2021)

Pelepasan sitokin berlebih dapat berkembang menjadi badai sitokin dan menyebabkan gangguan fungsional multi-organ atau ARDS. Respon imun yang berlebihan dilaporkan hadir pada pasien kritis dengan COVID-19. (Chousterman, Swirski and Weber, 2017; Huang *et al.*, 2020) Sebuah studi mengenai prediktor severitas dan survival pasien COVID-19 berat dengan ARDS melaporkan bahwa badai sitokin yang terjadi disebabkan karena peningkatan sitokin dan kemokin proinflamasi IL-1 *family* terutama IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan IL-10 pada darah perifer.

IFN- γ merupakan IFN tipe II yang diproduksi oleh sel NK dan limfosit T. IFN- γ menurunkan regulasi replikasi virus dan mengaktifkan produksi sitokin oleh sel T, meningkatkan aktivitas pembunuhan limfosit T sitotoksik. Tingkat IFN- γ yang tinggi secara terus-menerus memperburuk peradangan sistemik, dan meningkatkan cedera jaringan dan kegagalan organ. (Huang *et al.*, 2020)

Peningkatan ekspresi kemokine CXCL-10 dengan reseptor CCR2, sitokin IL-1 terutama sitokin pro-inflamasi IL1 α dan IL1 β , dan IL18 dalam memiliki peran penting dalam patogenesis COVID-19 berat. (Daamen *et al.*, 2021) CXCL10 merupakan gen kunci yang terkait dengan badai sitokin infeksi COVID-19 dengan mempertahankan respons inflamasi sistemik yang menyimpang. (Coperchini *et al.*, 2020) Varian ekson pada IL-6 dan CXCL-10 dapat menjadi patokan dalam menilai *severitas*, mortalitas pada pasien COVID-19 karena IL-6 dan IL10 berkorelasi

terhadap *outcome* yang buruk bagi pasien.(Fricke-Galindo and Falfán-Valencia, 2021; Lio *et al.*, 2021) Penelitian kortikosteroid dan fenofibrate terhadap CXCL-10 dilakukan pada mencit dapat menghambat CXCL-10.(Gupta *et al.*, 2021)

Protokol tatalaksana pasien COVID-19 derajat berat atau kritis di Indonesia yaitu diberikan antivirus (favipiravir atau remdesivir), kortikosteroid (deksametason, metilprednisolon dan hidrokortison), anti IL-6 (tocilizumab), pengobatan komorbid yang ada, obat suportif lainnya sesuai indikasi, dan pemberian LMWH/UFH berdasarkan evaluasi oleh dokter.(World Health Organization, 2019; PDPI *et al.*, 2021) Kortikosteroid mengurangi proliferasi, aktivasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel T dan makrofag, sehingga terjadi tindakan penghambatan pada pengaturan transkripsi selama proses transkripsi mRNA, penghambatan aksi berbagai makrofag sitokin pro-inflamasi IL-1 β , IL-2, IL-6, INF- γ , dan IL-17.(Mann *et al.*, 2019; Tang *et al.*, 2020) dan menghambat sintesis protein dalam menstimulasi makrofag granulosit, dan siklooksigenase-2.(Yang *et al.*, 2021)

Penelitian yang meneliti arsitektur protein sebuah gen apakah terdapat penyusupan atau variasi pembentukan protein tersebut yang dilihat dari proses transkripsinya mulai dari penerjemahan oleh promotor dan ekson pembentuknya dapat dijadikan kebaruan pada *outcome* yang diinginkan yaitu terapi dan morfologi yang dibentuk dari protein tersebut. Penelitian genetik seperti transkriptomik diperlukan untuk melihat protein dari gen sitokin dan kemokin inflamasi termasuk reseptor gen itu sendiri sebagai potensi inhibitor dalam terapi lebih lanjut. Analisa transkriptomik ini juga dapat melihat variasi pembentukan protein itu sendiri

(ekson) sehingga dapat melihat potensi dimana kegagalan terapi itu sendiri dalam lingkup molekuler. (Gupta *et al.*, 2021)

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, penyusupan ekson pada proses transkripsi dapat menjadi hal penting dalam kebaruan pada terapi dan morfologi pada sebuah penyakit. Penelitian genetika mengenai studi transkriptomik ekspresi dan variasi ekson gen dan reseptor IL-1 β , IL-6, INF- γ , dan CXCL-10 pada pasien COVID-19 berat dengan terapi kortikosteroid saat ini belum ada di Indonesia. Pemberian terapi kortikosteroid menjadi terapi utama sebagai antiinflamasi dalam penurunan gen-gen sitokin proinflamasi pada pasien COVID-19 berat yang didominasi karena hiperinflamasi dan badai sitokin, akan tetapi angka kematian pada pasien COVID-19 berat di Sumatera Barat masih tinggi. Peneliti ingin mengetahui adakah diantara gen dan reseptor sitokin IL-1 β , IL-6, INF- γ , dan CXCL-10 yang kurang dapat ditekan oleh kortikosteroid. Oleh karena itu, peneliti ingin meneliti lebih lanjut mengenai analisis transkriptomik ekspresi dan variasi ekson gen dan reseptor IL-1 β , IL-6, INF- γ , dan CXCL-10 pada pasien COVID-19 berat dengan terapi kortikosteroid yang dapat berperan penting dalam perbaikan klinis dan survival pasien COVID-19 berat di Sumatera Barat.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang dan identifikasi masalah, maka penulis merumuskan masalah penelitian ini sebagai berikut:

- 1.2.1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi gen dan reseptor IL-1 β pada pasien COVID-19 berat pemberian kortikosteroid hari pertama dan kelima ?

1.2.2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi gen dan reseptor IL-6 pada pasien COVID-19 berat pemberian kortikosteroid hari pertama dan kelima ?

1.2.3. Apakah terdapat perbedaan ekspresi gen dan reseptor INF- γ pada pasien COVID-19 berat pemberian kortikosteroid hari pertama dan kelima ?

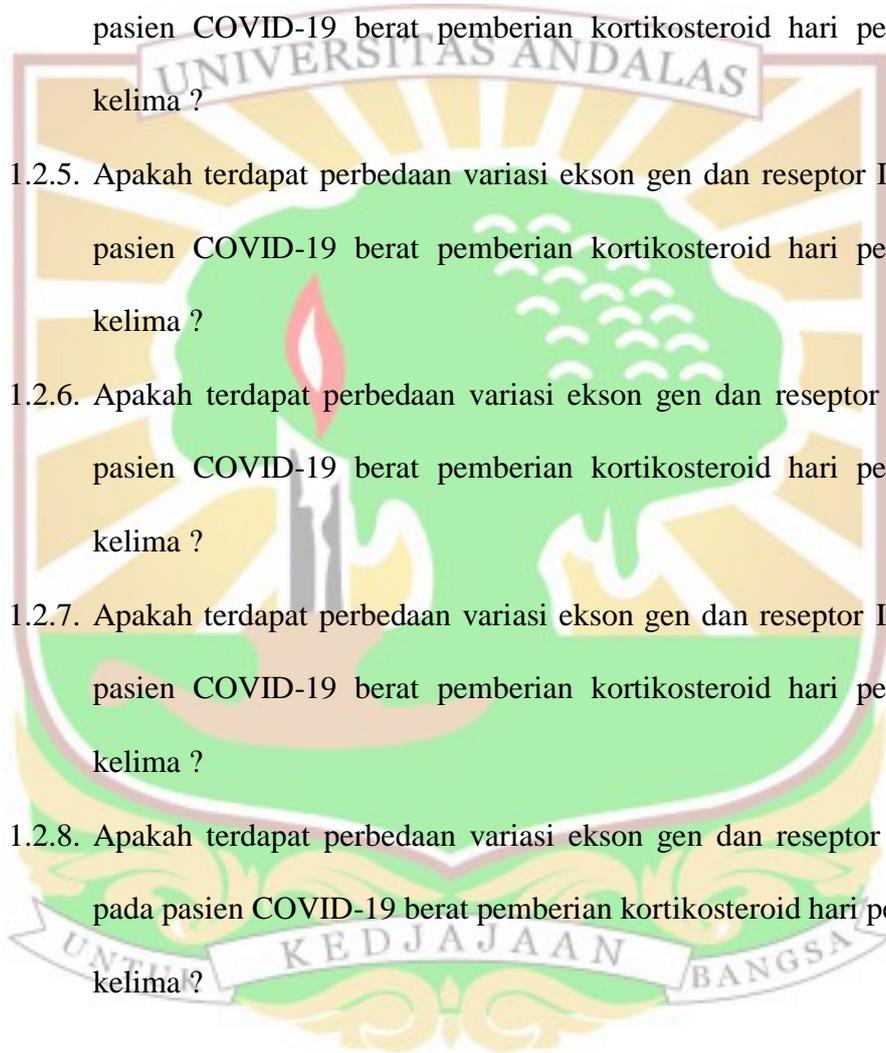
1.2.4. Apakah terdapat perbedaan ekspresi gen dan reseptor CXCL-10 pada pasien COVID-19 berat pemberian kortikosteroid hari pertama dan kelima ?

1.2.5. Apakah terdapat perbedaan variasi ekson gen dan reseptor IL-1 β pada pasien COVID-19 berat pemberian kortikosteroid hari pertama dan kelima ?

1.2.6. Apakah terdapat perbedaan variasi ekson gen dan reseptor IL-6 pada pasien COVID-19 berat pemberian kortikosteroid hari pertama dan kelima ?

1.2.7. Apakah terdapat perbedaan variasi ekson gen dan reseptor INF- γ pada pasien COVID-19 berat pemberian kortikosteroid hari pertama dan kelima ?

1.2.8. Apakah terdapat perbedaan variasi ekson gen dan reseptor CXCL-10 pada pasien COVID-19 berat pemberian kortikosteroid hari pertama dan kelima ?



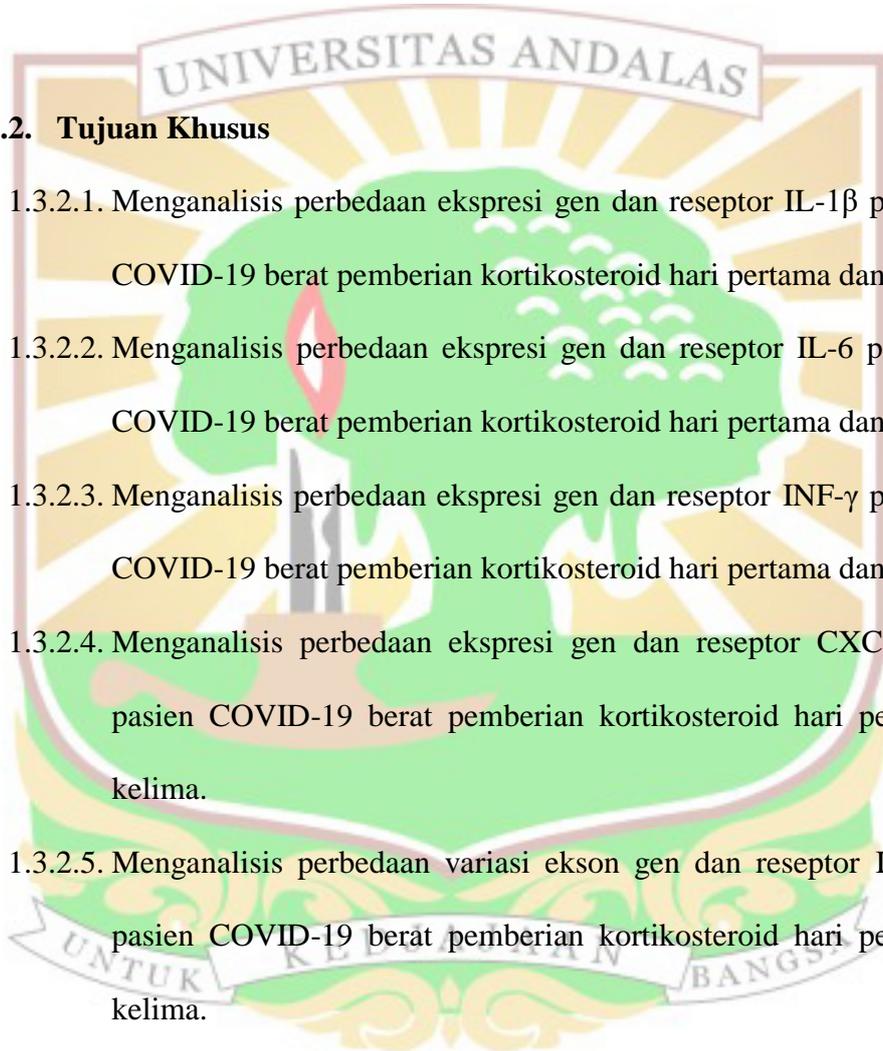
1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis ekspresi dan variasi ekson gen dan reseptor IL-1 β , IL-6, INF- γ , dan CXCL-10 pada pasien COVID-19 berat dengan terapi kortikosteroid.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.2.1. Menganalisis perbedaan ekspresi gen dan reseptor IL-1 β pada pasien COVID-19 berat pemberian kortikosteroid hari pertama dan kelima.
- 1.3.2.2. Menganalisis perbedaan ekspresi gen dan reseptor IL-6 pada pasien COVID-19 berat pemberian kortikosteroid hari pertama dan kelima.
- 1.3.2.3. Menganalisis perbedaan ekspresi gen dan reseptor INF- γ pada pasien COVID-19 berat pemberian kortikosteroid hari pertama dan kelima.
- 1.3.2.4. Menganalisis perbedaan ekspresi gen dan reseptor CXCL-10 pada pasien COVID-19 berat pemberian kortikosteroid hari pertama dan kelima.
- 1.3.2.5. Menganalisis perbedaan variasi ekson gen dan reseptor IL-1 β pada pasien COVID-19 berat pemberian kortikosteroid hari pertama dan kelima.
- 1.3.2.6. Menganalisis perbedaan variasi ekson gen dan reseptor IL-6 pada pasien COVID-19 berat pemberian kortikosteroid hari pertama dan kelima.



1.3.2.7. Menganalisis perbedaan variasi ekson gen dan reseptor $\text{INF-}\gamma$ pada pasien COVID-19 berat pemberian kortikosteroid hari pertama dan kelima.

1.3.2.8. Menganalisis perbedaan variasi ekson gen dan reseptor CXCL-10 pada pasien COVID-19 berat pemberian kortikosteroid hari pertama dan kelima.

1.4. Manfaat Penelitian

1.1. Manfaat Pengembangan Ilmu Pengetahuan

1.4.1 Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai ekspresi dan variasi ekson gen dan reseptor $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , $\text{INF-}\gamma$, dan CXCL-10 pada pasien covid-19 berat dengan terapi kortikosteroid.

1.4.2 Dapat dijadikan sebagai data dasar oleh peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi dan variasi ekson gen dan reseptor $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , $\text{INF-}\gamma$, dan CXCL-10 pada pasien covid-19 berat dengan terapi kortikosteroid

1.2. Manfaat Terapan

Hasil penelitian ini diharapkan didapatkan analisis ekspresi dan variasi ekson gen dan reseptor $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , $\text{INF-}\gamma$, dan CXCL-10 pada pasien COVID-19 berat dengan terapi kortikosteroid, sehingga dapat membantu dalam pemberian terapi dan dapat menurunkan angka kematian pada pasien COVID-19 berat.