

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Karakteristik SARS-CoV-2

a. Nomenklatur

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) adalah virus RNA (Asam ribonukleat) beruntai tunggal positif yang terbungkus dengan ~ 30.000 nukleotida, diameter 80-120 nm. Menurut Pal dkk. kelompok virus RNA diklasifikasikan ke dalam tiga urutan ordo yaitu:

- 1) Ordo *Picornavirale*
- 2) Ordo *Tymovirales*
- 3) Ordo *Nidovirales*

Ordo *Nidovirales* diklasifikasikan ke dalam empat keluarga (Familia) yaitu:

- 1) *Coronaviridae*
- 2) *Arteriviridae*
- 3) *Mesoniviridae*
- 4) *Roniviridae*

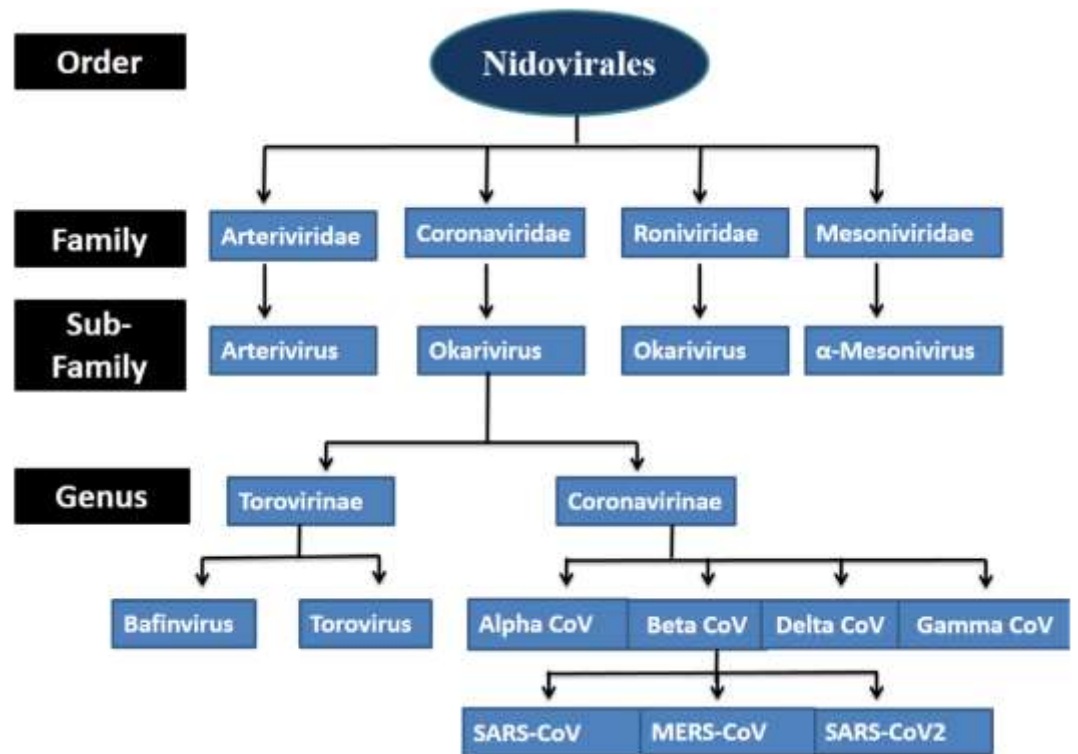
Keluarga *Coronaviridae* selanjutnya dibagi menjadi dua subfamily yaitu:

- 1) *Coronavirinae*
- 2) *Torovirinae*.

Subfamili *Coronavirinae* dibagi menjadi empat jenis yaitu;

- 1) α -*Coronavirus* (α -CoV)
- 2) β -*Coronavirus* (β -CoV)
- 3) δ -*Coronavirus* (δ -CoV)
- 4) γ -*Coronavirus* (γ -CoV)

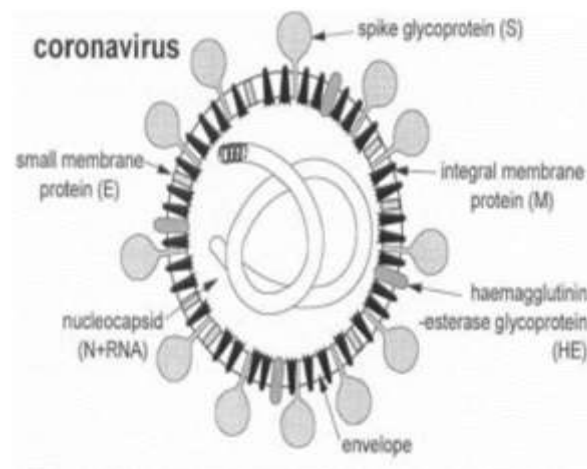
Subtipe, α - *Coronavirus* dan β -*Coronavirus* dapat menginfeksi manusia, γ -*Coronavirus* dan δ -*Coronavirus*, hanya ditemukan pada hewan (Docea dkk., 2020; Guo dkk., 2020). *Coronavirus* yang menjadi etiologi COVID-19 ini termasuk dalam genus *betacoronavirus* (Susilo et al., 2020). *Coronavirus*, pada awalnya dinamai sebagai *Coronavirus novel 2019* (2019-nCoV) oleh WHO (Guo et al., 2020), tetapi oleh ICTV (*Internasional Committee on Taxonomy of Viruses*) virus ini secara resmi bernama SARS-CoV-2 (Kemenkes RI, 2020). WHO secara resmi menyebut penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 sebagai penyakit *Coronavirus 2019* (COVID-19) (Guo, dkk., 2020)



Gambar 1. Klasifikasi *Coronavirus*
 Sumber : www.elsevier.com/locate/genrep

b. Struktur Genom

Coronavirus memiliki kapsul, partikel berbentuk bulat atau elips. Semua virus ordo *Nidovirales* memiliki kapsul, tidak bersegmen, dan virus RNA untai tunggal positif serta memiliki genom RNA sangat panjang. (Burhan et al., 2020). Virus ini memiliki diameter sekitar 50-200 nm dengan struktur virus yang dibentuk dari protein struktural (F. Wang et al., 2020). Genom *Coronavirus* mengandung gen untuk 4 protein struktural: *spike* (S), *envelope* (E), *membrane* (M), dan *nucleocapsid* (N) (Docea et al., 2020).



Gambar 2. Struktur *Coronavirus*
 Sumber: www.elsevier.com/locate/scitotenv

Protein S merupakan salah satu protein antigen utama virus. Protein S ini berperan dalam penempelan dan masuknya virus kedalam sel host menempel pada reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) (Burhan et al., 2020). Protein E adalah protein terkecil yang diekspresikan secara melimpah dalam sel yang terinfeksi, yang berpartisipasi dalam perakitan dan pengembangan virus. Protein M dipandang sebagai *ribonukleopartikel* (RNP) karena komponennya sesuai dengan genom RNA. Protein M berhubungan langsung dengan protein N dan bersama-sama mendorong pembentukan protein E dalam virus, Hemagglutinin-esterase (HE) adalah bagian dari protein E yang bertindak sebagai lektin dan merupakan enzim penghancur reseptor. (Guo et al., 2020).



Keterangan :
 ORF : *Open Reading Frame*
 E : *Envelope*
 M: *Membrane*
 N: *Nucleocapsid*

Gambar 3. Struktur genom virus
 Sumber: (Susilo et al., 2020)

2. Patogenesis SARS-CoV-2

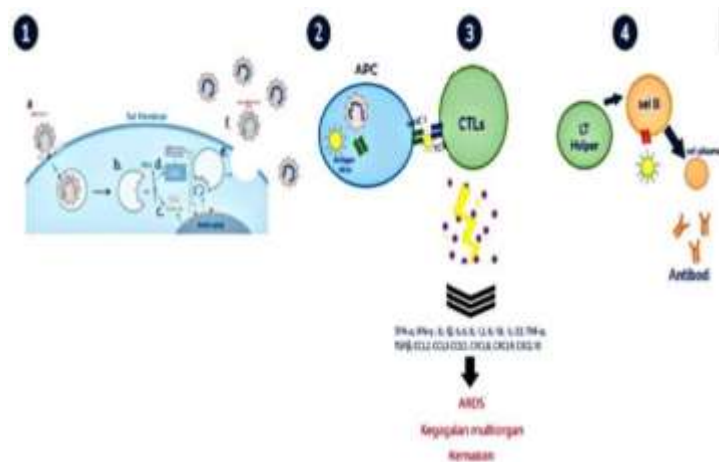
Patogenesis SARS-CoV-2 masih belum banyak diketahui, tetapi diduga tidak jauh berbeda dengan SARS-CoV. Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang terdapat pada protein S 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.

Sama dengan SARS-CoV, pada SARS-CoV-2 diduga setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom virus akan mulai untuk bereplikasi. Glikoprotein pada

selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam membran retikulum endoplasma atau Golgi sel. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan Golgi sel. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru.

Pada SARS-CoV, Protein S dilaporkan sebagai determinan yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu. Telah diketahui bahwa 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.

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 (Susilo et al., 2020).



Gambar 4. Skema replikasi dan patogenesis virus
 Sumber : (Susilo et al., 2020)

Berdasarkan data pasien rawat inap, masa inkubasi *SARS-CoV-2* adalah 3 sampai dengan 7 hari dan sekitar 80% dari infeksi ringan atau asimtomatik, 15% kondisi parah dan membutuhkan bantuan oksigen, dan 5% adalah pasien infeksi kritis membutuhkan ventilator (Huang et al., 2020). Demam, batuk, dan kelelahan adalah gejala yang paling umum (Chan et al., 2020). Banyak penelitian terkait COVID-19 menunjukkan peran protektif baik respon imun yang dimediasi sel dan humoral pada manusia (Rokni et al., 2020).

3. Penegakan Diagnosa COVID-19

Diagnosis ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis terutama gambaran riwayat perjalanan atau riwayat kontak erat dengan kasus terkonfirmasi atau bekerja di fasyankes yang merawat pasien infeksi COVID-19 atau berada dalam satu rumah atau lingkungan dengan pasien terkonfirmasi COVID-19 disertai gejala klinis dan komorbid. Gejala klinis bervariasi tergantung

derajat penyakit tetapi gejala yang utama adalah demam, batuk, mialgia, sesak, sakit kepala, diare, mual dan nyeri abdomen. Gejala yang paling sering ditemui hingga saat ini adalah demam (98%), batuk dan myalgia (Handayani et al., 2020).

a. Pemeriksaan Laboratorium

1) Automated Antigen Detection (AAD)

Jenis deteksi ini didasarkan pada deteksi viral antigen yang terdapat pada spesimen di saluran pernafasan, seperti sputum atau apusan tenggorokan, dan juga deteksi terhadap respon antibodi akibat infeksi SARS-CoV-2 yang terdapat dalam serum darah. Secara umum metode deteksi ini lebih ringkas dan membutuhkan waktu yang relatif cepat.(Cheng et al., 2020).

Pemeriksaan ini dilakukan untuk mendeteksi keberadaan antigen terhadap suatu penyakit. Antigen merupakan zat yang mampu memicu sistem imun tubuh untuk membentuk antibodi, protein dalam darah untuk melawan suatu penyakit. Biasanya, antigen berasal dari luar tubuh, seperti ketika tubuh terinfeksi bakteri atau virus. Jika antigen terdeteksi di dalam tubuh, itu artinya tubuh sedang melawan infeksi suatu penyakit. Pemeriksaan ini telah mendapat persetujuan oleh WHO sebagai salah satu metode untuk pemeriksaan COVID-19, terutama di negara-negara dengan penggunaan tes polymerase chain reaction (PCR) yang masih rendah (Shylma., 2022).

Reagen Standard F Covid-19 Ag FIA adalah immunoassay fluorescence untuk deteksi kualitatif antigen nukleoprotein spesifik terhadap SARS-CoV-2 yang ada di nasofaring manusia. Hasil positif pada pemeriksaan antigen ini ditunjukkan dengan nilai $COI \geq 1,00$. Standard F Covid-19 Ag FIA harus digunakan dengan Penganalisis Standard F yang diproduksi oleh SD Biosensor. Tes ini untuk penggunaan diagnostik profesional in vitro dan dimaksudkan sebagai bantuan untuk diagnosis dini infeksi SARS-CoV-2 pada pasien dengan gejala klinis infeksi SARS-CoV-2. Alat yang digunakan untuk pembacaan adalah Standard F2400.

2) Pemeriksaan Molekuler dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

Pemeriksaan PCR adalah pemeriksaan molekuler untuk seluruh pasien yang terduga terinfeksi COVID-19. WHO merekomendasikan pemeriksaan ini untuk seluruh pasien yang terduga terinfeksi COVID-19. Metode yang dianjurkan adalah metode deteksi molekuler/NAAT (*Nucleic Acid Amplification Test*)(Kemenkes RI, 2020).

PCR adalah teknik biologi molekuler untuk mengamplifikasi sekuen DNA spesifik menjadi ribuan sampai jutaan kopi sekuen DNA. Teknik ini menggunakan metode enzimatik yang diperantarai primer. Prinsip dasar PCR adalah

sekuen DNA spesifik diamplifikasi menjadi dua kopi selanjutnya menjadi empat kopi dan seterusnya. Pelipat gandaan ini membutuhkan enzim spesifik yang dikenal dengan polimerase. Polimerase adalah enzim yang mampu menggabungkan DNA cetakan tunggal, membentuk untaian molekul DNA yang panjang. Enzim ini membutuhkan primer serta DNA cetakan seperti nukleotida yang terdiri dari empat basa yaitu Adenine (A), Thymine (T), Cytosine (C) dan Guanine (G). Reaksi amplifikasi ini dimulai dengan melakukan denaturasi DNA cetakan yang berantai ganda menjadi rantai tunggal, kemudian suhu diturunkan sehingga primer akan menempel (annealing) pada DNA cetakan yang berantai tunggal. Setelah proses annealing, suhu dinaikkan kembali sehingga enzim polimerase melakukan proses polimerase rantai DNA yang baru. Rantai DNA yang baru tersebut selanjutnya sebagai cetakan bagi reaksi polimerase berikutnya (Hasibuan, 2015).

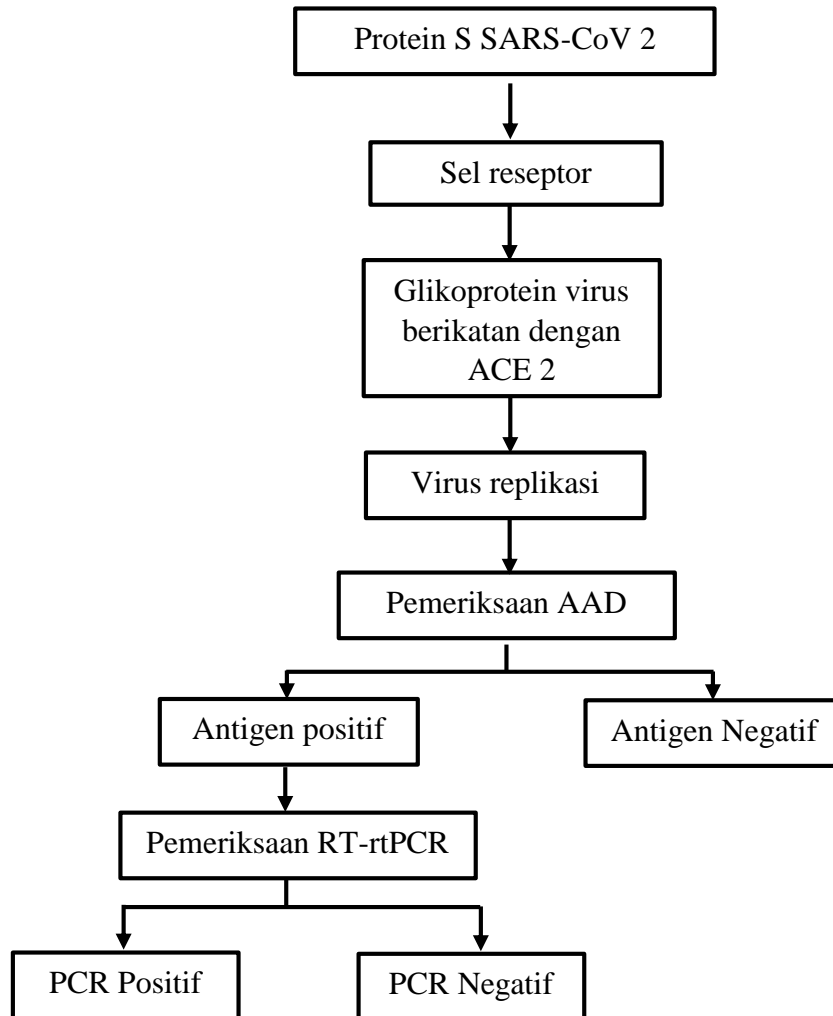
Secara umum, alur kerja untuk pemeriksaan molekular untuk deteksi SARS CoV-2 dari mulai pengambilan sampel pasien sampai dengan analisis adalah sebagai berikut:

- a) Pengambilan spesimen dengan melakukan uji usap (swab tes) dari area saluran pernafasan untuk mendapatkan sampel virus. Bagian atas (lebih dianjurkan) yaitu uji usap

nasofaring, uji usap orofaring, atau sedot hidung (aspirasi nasal). Bagian bawah (dianjurkan untuk pasien dengan gejala batuk berdahak) dapat berupa dahak, aspirasi trakea atau lebih dalam lagi dengan mengambil cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL).

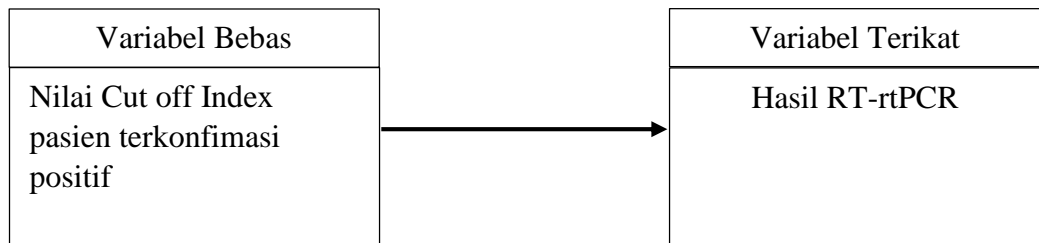
- b) Transportasi spesimen yang diambil dari pasien biasanya ditambahkan viral transfer media (VTM). Spesimen virus dapat disimpan di suhu 4 °C untuk waktu yang singkat, dan di suhu -20 °C sampai dengan -80 °C untuk penyimpanan jangka panjang (Wardiana, 2020).
- c) Pemeriksaan rtRT-PCR dalam penelitian ini menggunakan reagen Vircell direct SARS-CoV-2 real time PCR kit dengan menargetkan polyprotein N dan E SARS-CoV-2 dan dibaca pada alat Kogenebiotech PowerAmp96 DX.

B. Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 6. Hubungan antar variable

D. Hipotesa Penelitian

Ada korelasi nilai *cut of index* (COI) *Automated Antigen Detection* hasil positif dengan hasil Polymerase Chain Reaction Covid-19.