

ARTIKEL PENELITIAN

Hubungan Nilai *Cycle Threshold* dengan Kadar *Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2)* Pada Anak tanpa Gejala Covid-19

Sabar Hutabarat^{1,2}, Eti Yerizel³, Aisyah Elliyanti⁴, Yulia Iriani⁵

1. Mahasiswa S3 Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang Indonesia/RS 2. H. Abdul Manap Fakultas Kedokteran Universitas Jambi Jambi Indonesia; 3. Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang Indonesia; 4. Departemen Kedokteran Nuklir Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang Indonesia; 5. Departemen Infeksi, Rumah Sakit Umum Dr. Mohammad Hoesin, Palembang/Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

Korespondensi: Sabar Hutabarat; Email: hutabaratsabar@gmail.com; No.HP: 08127851613

Abstrak

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara nilai cycle threshold (Ct) dengan *Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2)*. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Nilai Ct diukur menggunakan RT-PCR dan ACE-2 diukur menggunakan pemeriksaan ELISA. **Hasil:** Rata-rata ACE-2 adalah $132,66 \pm 38,19$ pg/mL (21,63 – 171,63 pg/mL). **Kesimpulan:** Secara statistik, tidak ada korelasi yang signifikan antara nilai Ct dengan ACE-2 pada anak tanpa gejala COVID-19.

Kata kunci: Angiotensin Converting Enzyme-2; Anak Tanpa Gejala Covid-19; CT

Abstract

Objective: This study aims to determine the relationship between cycle threshold (Ct) value with *Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2)*. **Methods:** This study is an observational study with a cross-sectional design. Ct value measured using RT-PCR and ACE-2 were measured using ELISA examinations. **Results:** Mean of ACE-2 is $132,66 \pm 38,19$ pg/mL (21,63 – 171,63 pg/mL). **Conclusion:** Statistically, there was no significant correlation between Ct value with ACE-2 in COVID-19 asymptomatic children. **Keywords:** Angiotensin Converting Enzyme-2, Covid-19 Asymptomatic Children;CT

PENDAHULUAN

Coronavirus memiliki empat protein struktural, yaitu *spike* (S), *membrane* (M), *envelope* (E), dan *nucleocapsid* (N). *Spike* merupakan *transmembrane trimetric glycoprotein* yang menonjol keluar dari permukaan virus yang memiliki dua subunit fungsional, yaitu subunit S1 yang bertanggung jawab pada pengikatan pada sel reseptor pejamu dan subunit S2 untuk fusi viral dan membran sel. Dari sisi sel pejamu, paling tidak terdapat 2 faktor yang berperan dalam masuknya virus dan perkembangbiakan virus dalam sel, yaitu ACE-2 yang merupakan reseptor pada permukaan sel pejamu sebagai tempat perlekatan antar S1. Kedua, adalah *transmembrane protease serine 2* (TMPRSS2) yang terdapat dalam endosome yang memfasilitasi virus masuk ke dalam sel melalui proses endositosis.

Sel pejamu yang memiliki ACE-2 reseptor banyak ditemukan di epitel sistem saluran napas dan pencernaan termasuk di rongga hidung dan rongga mulut (Genger, Wang, Speth, 2020). Selain itu, dapat ditemukan di berbagai jaringan termasuk jantung, endothelium pembuluh darah, dan ginjal yang memunculkan teori efek langsung infeksi virus terjadi manifestasi klinis di luar manifestasi sistem pernafasan dan saluran cerna.¹ SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel pejamu meliputi 5 tahap, yaitu perlekatan, penetrasi, biosintesis, maturasi, dan pelepasan.²

Pengenalan reseptor ACE-2 oleh virus merupakan langkah awal infeksi dan merupakan determinan kunci dari tropisme jaringan. Afinitas antara virus dan sel pejamu berhubungan dengan tingkat penularan yang tinggi dan beratnya penyakit. Hal ini dibuktikan bahwa afinitas SARS-CoV-2 dengan hACE-2 (*human ACE-*

2) sangat tinggi sama dengan afinitas SARS-CoV pada epidemik 2002-2003, dan lebih tinggi daripada SARS-CoV pada epidemik yang lebih ringan pada tahun 2003-2004 (Walls, Park, Tortorici, *et al*, 2020). Selain itu, perubahan konfirmasi molekul S berperan dalam patogenitas virus.³

METODE

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian adalah populasi suspek COVID-19 anak tanpa gejala dan sampel penelitian adalah pasien COVID-19 adalah anak tanpa gejala berdasarkan pemeriksaan RT-PCR yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel dilakukan secara *purposive sampling* berdasarkan pasien yang datang dan memenuhi kriteria inklusi dimasukkan secara berurutan sampai jumlah terpenuhi. Sampel penelitian adalah pasien COVID-19 pada anak tanpa gejala dengan riwayat kontak erat dengan pasien COVID-19 atau dari *cluster* transmisi atau datang/ tinggal di daerah zona merah dan hasil dengan RT-PCR positif. Anamnesis dan pemeriksaan fisik dilakukan untuk menentukan gejala klinis yang terdapat pada pasien.

Analisa Data

Pada data yang sudah dikumpulkan, akan dilakukan rekap pada variabel bebas, variabel terikat, serta karakteristik subjek penelitian. Karakteristik subjek penelitian akan dirangkum dalam tabel karakteristik sehingga dapat menggambarkan populasi kelompok subjek penelitian. Sebelum melakukan uji korelasi, perlu diketahui normalitas data, dengan melakukan uji

normalitas.⁴ Jika data berdistribusi normal maka analisis dilakukan dengan uji *Pearson*, bila data tidak berdistribusi normal dilakukan dengan uji *Spearman*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Rerata Kadar Nilai Ct dan ACE-2 pada COVID-19 Anak Tanpa Gejala

Dari hasil penelitian memperlihatkan rerata nilai Ct, kadar ACE-2 pada COVID-19 Anak Tanpa Gejala terlihat tabel 1 dimana data memperlihatkan bahwa nilai Ct dan kadar ACE-2 memiliki sebaran data yang tidak normal meskipun telah dilakukan transformasi dengan Log10. Sehingga penelitian ini melaporkan nilai median Nilai Ct sebesar 32,19 pq/ml (rentang 13,51-37,93), nilai median ACE-2 sebesar 148,80 pg/mL (rentang 21,63 – 171,63 pg/mL).

Tabel 1. Rerata Nilai Ct, Kadar ACE-2, IL-6 dan IL-10

Karakteristik	Median	Min-Max
Nilai Ct	32,19	13,51-37,93
ACE-2	148,80	5,76-171,63
IL-6 (pg/ml)	13,68	3,08 – 241,58
IL-10 (pg/ml)	9,02	1,13 – 66,90

*Data tidak terdistribusi normal meskipun telah ditransformasi

Hubungan antara Nilai Ct dengan kadar ACE-2 pada Pasien COVID-19 pada Anak tanpa Gejala

Hubungan antara Nilai Ct dengan kadar ACE-2 pada Pasien COVID-19 pada anak Tanpa gejala dilakukan uji korelasi menggunakan *Spearman Rho's* didapatkan korelasi negatif tidak bermakna antara ACE-2 dan nilai Ct pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala ($r = -0,088$; $p = 0,616$). Selanjutnya, dengan analisis kurva ROC didapatkan titik potong ACE-2 berdasarkan nilai Ct sebesar 150,1.

Tabel 2. Hubungan antara Nilai Ct dengan kadar ACE-2 pada Pasien COVID-19 pada Anak tanpa Gejala

Variabel	Derajat korelasi (r)	Nilai-p
ACE-2 Nilai Ct	-0,088	0,616

Pada penelitian ini didapatkan rerata ACE-2 sebesar 21,63 – 171,63 pg/mL. Tidak terdapat perbedaan kadar ACE-2 ($p = 0,918$) berdasarkan klasifikasi viral load pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala pada penelitian ini. Selain itu, didapatkan hasil korelasi negatif tidak bermakna antara ACE-2 dan nilai Ct pada pasien COVID-19 anak tanpa gejala ($r = -0,088$; $p = 0,616$). Korelasi negatif diatas menunjukkan bahwa semakin rendah kadar ACE2 maka semakin tinggi nilai Ct pasien atau sebaliknya. Rendahnya kadar ACE-2 pada anak berkorelasi dengan tingginya nilai Ct sehingga tingkat keparahan penyakit lebih rendah. Hal ini berpotensi dapat menjelaskan gejala yang lebih ringan pada anak dengan COVID-19. Namun, korelasi tersebut tidak bermakna secara statistik sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar ACE-2 plasma dengan nilai viral load pada COVID-19 anak tanpa gejala.

Salah satu kemungkinan yang menyebabkan manifestasi klinis yang lebih ringan pada anak karena kadar ACE-2 pada anak lebih rendah dibandingkan dengan dewasa, respon imun secara kualitatif pada anak berbeda dengan dewasa, dengan usia yang bertambah makin bertambah pula produksi sitokin proinflamasi. ACE-2 (*Angiotensin I Converting Enzyme 2*) merupakan suatu protein *coding gene* yang berhubungan dengan COVID-19 dan *Severe Acute Respiratory Syndrome*. Protein yang dikode oleh gen ACE-2 merupakan reseptor spike glikoprotein SARS-CoV-2 dan menjadi pintu masuk virus ke dalam sel

pejamu. SARS-CoV-2 masuk ke sel epitel saluran pernafasan dengan cara berikatan dengan reseptor ACE-2 dimana afinitas SARS-CoV-2 terhadap ACE-2 10-20 kali lebih tinggi dibanding SRS-CoV-1. Setelah memasuki pneumosit, SARS-CoV-2 downregulasi ekspresi ACE-2 sehingga menurunkan metabolisme angiotensin 2. Peningkatan angiotensin-2 meningkatkan permeabilitas pembuluh darah paru dan inflamasi selanjutnya menimbulkan kerusakan pada paru.^{5,6}

SIMPULAN

Dari hasil penelitian analisis hubungan antara nilai Ct dengan kadar ACE-2, IL-6

dan IL-10 pada kasus COVID-19 pada anak tanpa gejala dapat disimpulkan bahwa:

1. Rerata kadar ACE-2 pada kasus COVID-19 pada anak tanpa gejala adalah 29,65.
2. Tidak terdapat hubungan antara nilai Ct pada pasien COVID-19 pada anak tanpa gejala antara anak dengan ACE-2.

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak ada.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zou L, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han J. 2020. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE-2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infleCTION. *Front Med*;4:185-92
2. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. 2020. COVID-19 pathophysiology a review. *Clin : Immunol.*; 215: 108427. Doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.
3. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. 2020. StruCTure, funCTion, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*.181(2):281-92.e6.
4. Hardisman. 2020. Tanya Jawab Analisis Data: Prinsip Dasar dan Langkah-langkah Aplikasi Praktis pada Penelitian Kesehatan. Guepedia, Juli.
5. De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. 2016 SARS andMERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat RevMicrobiol*;14:523-34.
6. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 proteCTs from severe acute lung failure. 2005;436(July).