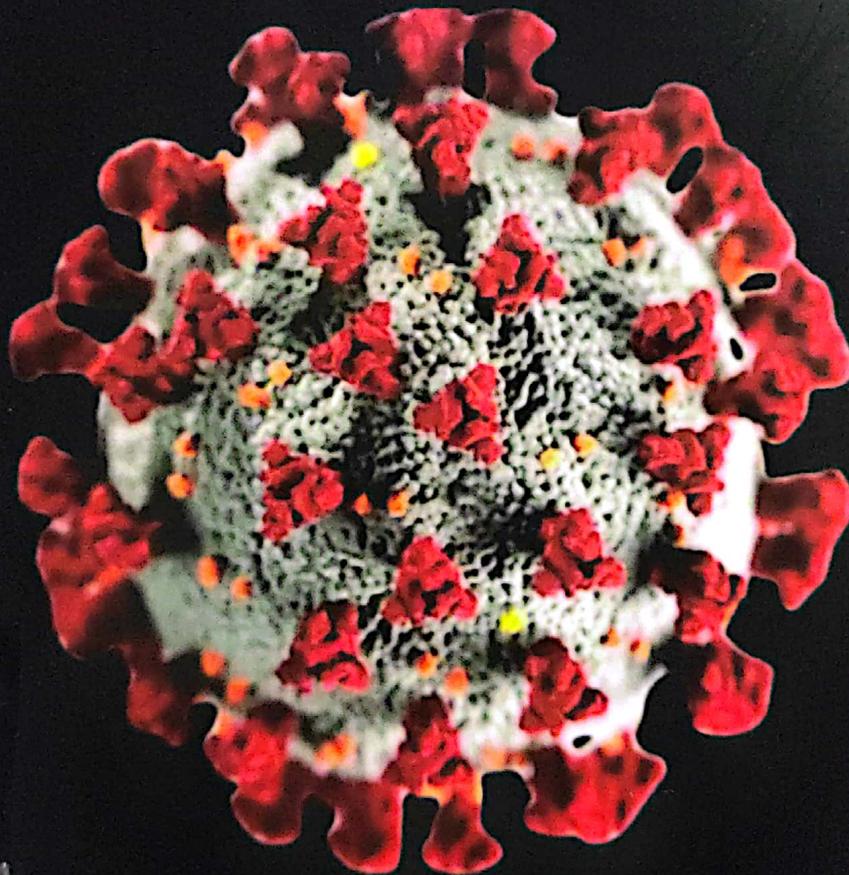


IMUNOLOGI

Pada

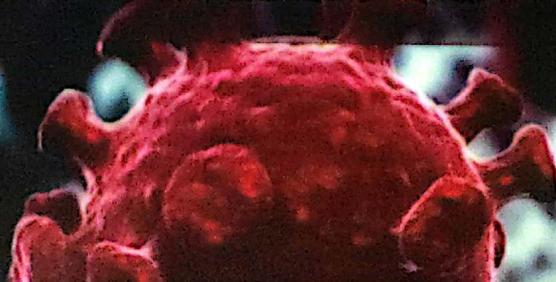
COVID-19



PERPUSTAKAAN
RSITAS ANDALAS

79

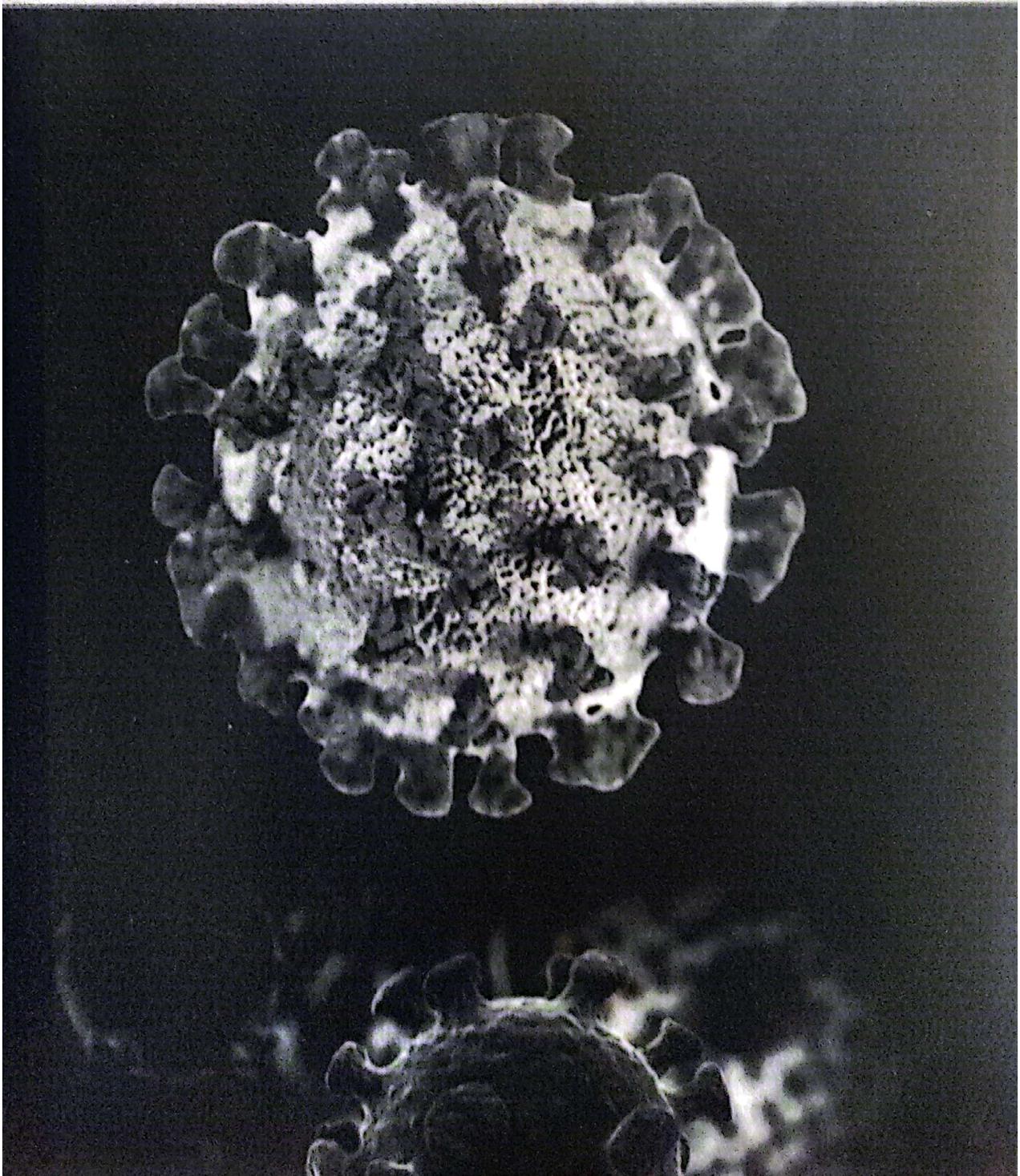
DWISARI DILLASAMOLA



DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
BAB I IMUNOLOGI.....	1
BAB II PERKEMBANGAN COVID-19	19
BAB III FARMAKOLOGI COVID-19	29
BAB IV RESPON IMUNOLOGIS PADA COVID-19	43
BAB V UJI SEROLOGI COVID-19.....	53
BAB VI IMUNOTERAPI PADA COVID-19	71
BAB VII VAKSIN COVID-19.....	85
BAB VIII RESPON IMUN TERHADAP VAKSIN COVID-19	101
DAFTAR PUSTAKA.....	115
PROFIL PENULIS	119

BAB I IMUNOLOGI



Sebagai suatu ilmu, imunologi merupakan cabang ilmu kedokteran yang baru, namun dengan perkembangannya yang begitu pesat, ilmu tersebut merupakan cabang ilmu pengetahuan yang mandiri. Imunologi merupakan suatu disiplin ilmu yang berkaitan erat dengan perkembangan mikrobiologi. Pasteur, Koch, Metchnikoff, dan perintis lainnya menghasilkan penemuan rapid identification pada agen infeksi baru. Hal ini diikuti dengan penemuan yang menyatakan bahwa "penyakit menular dapat dicegah dengan paparan terhadap organisme yang mati atau dilemahkan, atau senyawa yang diekstraksi dari agen infeksi". Dampak imunisasi terhadap penyakit menular seperti tetanus, campak, gondongan, poliomyelitis, dan cacar dipahami dengan meninjau fakta bahwa penyakit-penyakit tersebut merupakan penyebab kematian dan kesakitan yang signifikan yang sekarang sangat jarang terlihat. Memang wajar untuk menyatakan bahwa dampak vaksinasi dan sanitasi terhadap kesejahteraan dan harapan hidup manusia tidak ada bandingannya dengan perkembangan ilmu kedokteran lainnya.

PERKEMBANGAN IMUNOLOGI

Gambaran betapa pesatnya perkembangan imunologi dapat diikuti dari data laporan penelitian yang dilaporkan dalam majalah ilmiah. Pada tahun 1909, majalah ilmiah khusus imunologi diterbitkan pertama kali di Jerman dengan nama "Zeitschrift für Immunitätsforschung", tahun 1916 kemudian disusul oleh "Journal of Immunology". Disusul pada tahun-tahun berikutnya oleh berbagai majalah imunologi lainnya, bahkan sejak tahun 1955 terbit majalah-majalah khusus bidang imunologi, seperti imunokimia, imunogenetika, imunologi seluler. Federasi Perhimpunan Ahli Imunologi Sedunia mempunyai sebanyak 27 anggota negara termasuk PERALMUNI (Perhimpunan Alergi-Imunologi Indonesia). Federasi tersebut menampung tidak kurang dari 10.000 peneliti bidang imunologi. Dalam mempelajari imunologi perlu mengetahui sejarah perkembangannya, karena di dalamnya juga mengandung

konsep-konsep yang dikembangkan sekarang ini. Terlihat nantinya, bahwa pada Bab-Bab berikutnya akan membahas konsep-konsep yang telah dicetuskan sebelumnya.

Hingga awal tahun 1900-an, respon imun dipandang sebagai serangkaian mekanisme yang tidak berbahaya, yang fungsinya hanya untuk melindungi organisme terhadap patogen eksogen. Namun, Portier dan Richet mengubah semua ini dengan penemuan penting pada tahun 1902, menunjukkan bahwa zat lunak, jika disuntikkan ke individu yang sudah peka, dapat menyebabkan gejala syok sistemik yang parah dan kematian. Mereka menyebutnya 'anafilaksis'. Pada tahun 1960an Edelman, Benacerraf dan Gally mengkonfirmasi bahwa antibodi dengan spesifisitas yang berbeda mempunyai struktur primer yang berbeda pula. Mereka mengusulkan, dan itu dikonfirmasi secara independen, bahwa antibodi yang berbeda memiliki struktur tiga dimensi yang berbeda. Hipotesis templat akhirnya dibantah pada tahun 1964 ketika antibodi dapat didenaturasi dan kemudian dibiarkan terbentuk kembali tanpa adanya antigen. Pada tahun 1965, Dreyer dan Bennett mengusulkan translokasi V-C, namun pada saat itu, teori mereka paling terkenal karena hipotesisnya bahwa materi genetik berada di dalam germline. Model hipermutasi keragaman antibodi diusulkan oleh Brenner dan Milstein pada tahun 1966, yang mendalilkan polimerase yang rawan kesalahan.

Pada tahun 1968, Forsdyke mengusulkan bahwa, dalam sistem kekebalan tubuh, dua sinyal yang dapat dipisahkan dan dibedakan (diperlukan) untuk memisahkan inaktivasi diri dari aktivasi ke non-diri. Setelah karya ini, Bretscher dan Cohn menerbitkan teori dua sinyal tentang diskriminasi diri-non-diri pada tahun 1970. Pada tahun 1973, Jerne telah menghasilkan teori kognitif jaringan idiotipik imun yang mengusulkan pengetahuan diri sebelum pertemuan antigenik pertama. Bach menyajikan model dua sinyal lebih lanjut untuk sel T pada tahun 1975, yang terkait dengan limfosit T sitotoksik (CTL), dengan sinyal kedua berasal dari sel Th yang diaktifkan. Berdasarkan teori dua sinyal Bretscher dan Cohn, satu tahun setelah Bach, Lafferty

dan Cunningham mengusulkan model aktivasi sistem kekebalan di mana sinyal kedua, atau ko-stimulasi, berasal dari sel penyaji antigen (APC), yang tidak perlu menunjukkan spesifisitas antigen.

Pada tahun 1976, Tonegawa dan Hozumi mengusulkan bahwa ~1000 keping materi genetik di bagian variabel sel B dapat digabungkan kembali dalam urutan yang berbeda. Hal ini memungkinkan produksi antibodi spesifik untuk lebih dari satu miliar antigen berbeda dan terjadi secara somatik. Kelompok Tonegawa selanjutnya mengungkapkan keberadaan rangkaian J dalam rantai ringan Ig tetapi Weigert baru kemudian mendemonstrasikan peran mereka dalam pengocokan V-J. Model keanekaragaman antibodi ditambahkan ketika mekanisme somatik penggabungan kombinatorial dari kelas rantai berat mana pun dengan molekul dari semua jenis rantai ringan ditemukan¹.

Dalam 25 tahun terakhir telah terjadi terobosan besar dalam bidang imunoterapi. DC yang dicirikan sebagai APC yang paling menonjol dan identifikasi antigen tumor spesifik adalah dua alasan utama kebangkitan imunologi tumor dan imunoterapi kanker. Stephan Grabbe dkk. melanjutkan tema DC dengan membahas potensi penggunaannya, bersama dengan sel B yang diaktifkan CD40, dalam terapi kanker seluler. Hasil pra-klinis dari vaksin seluler sejauh ini belum berhasil ditransfer ke uji klinis, meskipun ada uji klinis yang sedang dilakukan. Grabbe memberikan beberapa kemungkinan jalan baru dalam penelitian klinis untuk lebih meningkatkan imunoterapi kanker seluler.

SISTEM IMUN

Sistem imun atau sistem kekebalan tubuh merupakan mekanisme pertahanan tubuh yang berfungsi untuk merespon atau menanggapi "serangan" dari luar tubuh. Saat terjadi serangan, biasanya antigen akan mulai menstimulasi sistem kekebalan tubuh. Mekanisme inilah yang akan melindungi tubuh dari serangan berbagai

mikroorganisme seperti bakteri, virus, jamur dan berbagai kuman penyebab penyakit. Ketika sistem imun tidak bekerja optimal, tubuh akan rentan terhadap penyakit. Beberapa hal yang mempengaruhi daya tahan tubuh misalnya makanan, faktor lingkungan, gaya hidup sehari-hari, usia, stress dan hormon. Oleh karena itu setiap orang disarankan menjaga gaya hidup yang sehat dan baik dengan cara hidup sehat yaitu mengkonsumsi makanan yang sehat dengan gizi seimbang dan olahraga teratur ².

Ketika mikroba masuk ke dalam tubuh manusia, mikroba tersebut akan melewati 3 lapis pertahanan sistem imun yaitu:

1. Lapisan pertama berisi sistem imun non-spesifik terutama fisik/mekanis, biokimia, dan humoral. Pertahanan ini akan mencegah masuknya mikroba ke dalam tubuh manusia.
2. Lapisan kedua berisi sistem imun non-spesifik khususnya selular. Pertahanan selular ini akan mencegah mikroba yang berhasil masuk ke dalam tubuh dengan menghancurkannya.
3. Lapisan ketiga berisi sistem imun spesifik yang akan menangani mikro yang masih belum ditangani oleh sistem imun non spesifik. ³.

KLASIFIKASI SISTEM IMUN

Sistem imun dibagi atas dua jenis, yaitu sistem imun alamiah atau innate atau non spesifik dan sistem imun adaptif atau spesifik. Mekanisme imunitas spesifik timbul atau bekerja lebih lambat dibanding imunitas non spesifik. Mekanisme pertahanan tubuh oleh sistem imun alamiah bersifat spontan, tidak spesifik, dan tidak berubah baik secara kualitas maupun kuantitas bahkan setelah paparan berulang dengan patogen yang sama sedangkan sistem imun adaptif muncul setelah proses pengenalan oleh limfosit (clonal selection), yang tergantung pada paparan terhadap patogen sebelumnya. Adanya sistem imun alamiah memungkinkan respon imun dini untuk melindungi tubuh selama 4-5 hari, yang merupakan

waktu yang diperlukan untuk mengaktivasi limfosit ².

Tabel Perbedaan Sifat-Sifat Sistem Imun Non Spesifik dan Spesifik ⁴.

	Non spesifik	Spesifik
Resistensi	Tidak berubah oleh infeksi	Membaik oleh infeksi berulang (memori)
Spesifitas	Umumnya efektif terhadap semua mikroba	Spesifik untuk mikroba yang sudah mensensitasi sebelumnya
Sel yang penting	Fagosit Sel NK Sel mast Eosinofil	Th, Tdth, Tc, Ts Sel B
Molekul yang penting	Lisozim Komplemen APP Interferon CRP Kolektin Molekul adhesi	Antibody Sitokin Mediator Molekul adhesi

SISTEM IMUN NON SPESIFIK

Respons imun innate atau respons imun non spesifik sudah ada sejak lahir dan merupakan komponen normal yang selalu ditemukan pada tubuh sehat. Respons ini meliputi: pertahanan fisik/mekanik, pertahanan biokimia, pertahanan humoral, dan pertahanan selular. Respons ini merupakan pertahanan terdepan dalam menghadapi serangan mikroba dan dapat memberikan respons langsung, siap mencegah mikroba masuk tubuh dan dengan cepat menyingkirkannya. Jumlahnya dapat ditingkatkan oleh infeksi, misal sel leukosit meningkat selama fase akut penyakit ⁵.

Respons imun non spesifik dimediasi oleh rangkaian kompleks dari peristiwa selular dan molekular termasuk fagositosis, radang, aktivasi komplemen, dan sel Natural Killer (sel NK). Berbeda dengan respons imun adaptif yang meningkat pada tiap paparan selanjutnya dengan antigen yang sama, respons imun non spesifik tidak berubah

saat paparan berikutnya ⁵.

Komponen sistem imun non-spesifik terdiri dari:

1) Pertahanan fisik/mekanik

Pada pertahanan fisik/mekanik, terdapat kulit, lapisan mukosa, silia atau rambut pada saluran pernapasan, mekanisme batuk dan bersin sebagai pertahanan terdepan terhadap infeksi ⁴.

2) Pertahanan biokimia

Pada pertahanan biokimia seperti pH asam keringat, air susu ibu, saliva, dan asam lambung bekerja menangani mikroba yang lolos dari pertahanan fisik ⁴.

3) Pertahanan humoral

Pada pertahanan humoral ini menggunakan molekul yang diproduksi di tempat infeksi dan berfungsi lokal. Molekul tersebut adalah defensin, interferon, katelisin, dan sistem komplemen ⁴.

4) Pertahanan seluler

Pada pertahanan seluler ini, sel-sel sistem imun yang berperan dapat ditemukan dalam sirkulasi darah dan jaringan. Sel yang ditemukan dalam sirkulasi darah yaitu neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, dan sel Natural Killer (sel NK). Sedangkan sel yang ditemukan dalam jaringan yaitu sel mast, makrofag, dan sel Natural Killer (sel NK) ⁴.

SISTEM IMUN SPESIFIK

Sering kali respons imun non spesifik (aktivitas fagositosis, Natular Killer, inflamasi) yang didapat saat lahir dan terjadi pada beberapa jam pertama infeksi tidak cukup mengatasi patogen sehingga penyakit terjadi dan tubuh harus menyembuhkan diri dengan mengaktifasi respons imun adaptif melawan patogen

penyerang. Respons imun adaptif dimediasi oleh sel limfosit. Terjadi dengan cara aktivasi, proliferasi, dan diferensiasi bermacam-macam sel limfosit melalui AMI (antibody mediated immune response) atau CMI (cell-mediated immune response), menghasilkan pemusnahan patogen penyerang⁵.

Ciri utama sistem imun spesifik adalah:

1) Spesifitas

Respon yang timbul terhadap antigen tidak sama diakibatkan oleh spesifitas dari reseptor masing-masing limfosit mampu membedakan struktur antigen satu dengan lain walaupun perbedaan tersebut sangat kecil⁴.

2) Diversitas

Antara klon limfosit satu dengan klon limfosit lain memiliki struktur reseptor yang berbeda sehingga terdapat diversitas *repertoire* yang sangat besar. Hal ini dimungkinkan karena limfosit memiliki reseptor terhadap antigen dengan struktur yang berbeda-beda, tergantung pada antigen yang dikenalnya⁴.

3) Memori

Limfosit memberikan respon sekunder lebih efektif karena memiliki kemampuan mengingat antigen yang pernah dijumpainya. Apabila antigen yang sama masuk ke dalam tubuh dikemudian hari, maka klon limfosit tersebut akan berproliferasi dan menimbulkan respon sekunder spesifik yang berlangsung lebih intensif dan lebih cepat dibandingkan respon primer⁴.

4) Spesialisasi

Terhadap berbagai antigen yang berlainan sistem imun memberikan respon yang berbeda dan dengan cara yang berbeda⁴.

5) Membatasi diri (*self limitation*)

Dalam waktu tertentu setelah rangsangan antigen semua respon imun normal mereda. Hal ini dimungkinkan karena

antigen yang merangsang telah disingkirkan dan adanya regulasi umpan balik dalam sistem yang menyebabkan respon imun terhenti ⁴.

6) Membedakan self dan non-self

Sistem imun menunjukkan toleransi terhadap antigen tubuh sendiri karena limfosit-limfosit yang memiliki reseptor terhadap antigen jaringan tubuh sendiri (limfosit autoreaktif) telah disingkirkan pada saat perkembangan. Seluruh sifat utama di atas diperlukan apabila sistem imun berfungsi normal ⁴.

Ada 2 tipe respons imun adaptif, yaitu AMI dan CMI. Sel paling penting dalam respons imun adaptif adalah limfosit (25-30% dari populasi sel darah putih). Ada 2 macam limfosit, yaitu limfosit B dan limfosit T dengan perbandingan 1:5. Limfosit B bertanggung jawab terhadap respons imun yang dimediasi antibodi ⁵. Sistem imun spesifik terbagi atas:

1) Sistem imun spesifik humoral

Efektor dalam sistem imun spesifik humoral adalah sel B atau limfosit B yang apabila dirangsang oleh antigen, maka sel tersebut akan berproliferasi dan berkembang menjadi sel plasma yang dapat membentuk zat antibodi ⁴.

2) Sistem imun spesifik seluler

Efektor dalam sistem imun spesifik seluler adalah sel T atau limfosit T yang memiliki fungsi utama sebagai pertahanan terhadap virus, bakteri, jamur dan parasit. Sel T dibentuk di dalam sumsum tulang namun proliferasi dan diferensiasinya terjadi di dalam kelenjar timus pada orang dewasa ⁴.

3) Interaksi antara respon imun spesifik selular dan humoral

Dalam hal ini, antibodi memiliki fungsi melapisi antigen yang menjadi sasaran, sehingga sel Natural Killer (sel NK) melekat pada kompleks antigen-antibodi dapat menghancurkan sel antigen sasaran. Interaksi ini disebut *antibody dependent cell*

mediated cytotoxicity (ADCC) karena sitolisis akan terjadi setelah diperantarai oleh antibody ⁴.

SEL-SEL RESPON IMUN

a. Sel-sel respon imun non spesifik

1) Sel Fagosit

Fagositosis merupakan cara pertahanan tubuh melawan bakteri dengan menelan bakteri-bakteri patogen dan menghancurkannya. Sel fagositosis terbagi atas dua kelompok fagosit, yaitu fagosit mononuklear dan fagosit polinuklear ⁴.

a) Fagositosis

Salah satu upaya tubuh untuk mempertahankan diri terhadap masuknya antigen adalah dengan menghancurkan bakteri bersangkutan secara non spesifik dengan proses fagositosis. Fagositosis merupakan suatu mekanisme pertahanan dengan cara mencerna partikel asing atau mikroorganisme hingga menghancurkannya berkeping-keping yang dilakukan oleh sel-sel fagosit ⁴.

Agar proses fagositosis dapat terjadi, sel-sel fagosit harus berada dalam jarak dekat dengan antigen, atau lebih tepat lagi bahwa antigen tersebut harus melekat pada permukaan fagosit. Untuk mencapai hal ini maka fagosit harus bergerak menuju sasaran. Hal ini dapat terjadi disebabkan oleh pelepasan zat atau mediator tertentu yang disebut faktor leukotaktik atau kemotaktik yang berasal dari bakteri maupun yang dilepaskan oleh neutrofil atau makrofag yang sebelumnya telah berada di lokasi bakteri, atau yang dilepaskan oleh komplemen ⁴. Sel-sel fagosit yang berperan mengenal dan menangkap antigen ⁶.

b) Fagosit mononuklear

Sel fagosit mononuklear merupakan sel fagosit yang berinti satu, yaitu makrofag dan prekursorinya monosit. Monosit berasal dari diferensiasi premonosit di sumsum tulang yang dilepas ke sirkulasi dan terdapat dalam jumlah 5-10% dari leukosit dalam sirkulasi. Monosit hanya berada beberapa jam dalam sirkulasi, kemudian keluar dari vaskuler ke jaringan menjadi makrofag jaringan dan menetap selama berbulan-bulan⁶.

2) Makrofag/Monosit

Selain sel dendrit yang fungsi utamanya untuk menyajikan antigen ke limfosit, dan merupakan sel paling awal yang mengenali antigen asing, sel monosit/makrofag juga berfungsi sebagai antigen presenting cell (APC). Monosit/makrofag ini dapat dijumpai dalam sirkulasi maupun dalam jaringan melawan zat-zat asing yang pathogen⁴.

Makrofag dilepaskan dari sel induk dalam sumsum tulang sebagai monosit yang belum dewasa dan dewasa di berbagai lokasi jaringan tempat tujuan spesifik dengan berbagai tujuan (27). Makrofag berdiferensiasi dengan bentuk khusus sesuai dengan jaringan yang ditempati dan dinamakan sesuai dengan lokasi jaringan seperti di usus (makrofag intestinal), kulit (sel dendritik atau sel Langerhans), paru (makrofag alveolar; sel Langhans), jaringan ikat (histiosit), hati (sel Kuppfer), ginjal (sel mesangial), otak (sel microglia), dan tulang (osteoklas)⁴.

Makrofag memiliki dua fungsi utama, yaitu⁴:

1. Makrofag memfagositosis partikel asing seperti mikroorganisme, makromolekul termasuk antigen bahkan sel atau jaringan sendiri yang mengalami kerusakan atau mati, misalnya eritrosit yang sudah tidak viable. Pengenalan makrofag terhadap substansi

asing dimungkinkan oleh adanya reseptor untuk fosfolipid sedangkan fungsi sebagai sel efektor yaitu menghancurkan mikroorganisme serta sel-sel ganas dan benda-benda asing dimungkinkan karena sel ini antara lain mempunyai sejumlah lisosom di dalam sitoplasma yang mengandung hidrolase maupun peroksidase yang merupakan enzim perusak.

2. Selain mempunyai reseptor untuk berbagai jenis limfokin, makrofag juga memproduksi sejumlah sitokin yang merekrut sel-sel inflamasi lain, khususnya neutrofil, dan bertanggung jawab atas berbagai dampak sistemik inflamasi misalnya demam.

b. Mekanisme Fagositosis

Mekanisme fagositosis dan penghancuran mikroorganisme yang masuk ke dalam tubuh terdiri dari 4:

- 1) Kemotaksis, yaitu rangsangan kimia yang mendorong sel fagosit bergerak ke arah mikroorganisme yang masuk ke dalam tubuh.
- 2) Penempelan sel fagosit dengan mikroorganisme dan bahan asing lainnya. Proses ini berlangsung lebih mudah apabila mikroorganisme terlebih dahulu diselubungi oleh protein serum tertentu yang disebut opsonisasi. Contoh opsonin ini antara lain komponen protein dari sistem komplemen dan molekul antibodi.
- 3) *Ingestion*, yaitu proses sel fagosit memanjang membentuk pseudopodia dan mengurung mikroorganisme.
- 4) Pembentukan fagosom, setelah mikroorganisme terkurung oleh pseudopodia maka sel fagosit akan menelan mikroorganisme ke dalam fagosom atau vesikel fagosit.
- 5) *Digestion*, dimana fagosom akan masuk ke dalam sitoplasma sel dan bergabung dengan lisosom melalui suatu fusi sel membentuk sel yang besar yang disebut fagolisosom yang

mampu memusnahkan mikroorganisme yang terperangkap di dalamnya. Mekanisme penghancuran mikroorganisme dalam fagolisosom terdiri dari:

- a) Mekanisme yang tidak tergantung pada oksigen. Beberapa jenis enzim yang berperan penting yaitu enzim proteolitik yang disekresi dalam fagolisosom dapat merusak membrane sel bakteri; lisozim dapat merusak dinding sel bakteri; laktoferin dapat mengikat zat besi yang dibutuhkan untuk pertumbuhan bakteri; pH rendah dalam vakuola dapat menghambat pertumbuhan bakteri.
 - b) Mekanisme yang tergantung pada oksigen yang terjadi karena adanya enzim peroksidase intraseluler. Peroksida yang terbentuk secara langsung mempunyai efek mikrobisida yang dapat membutuh mikroorganisme.
- 6) Setelah enzim-enzim bekerja membunuh mikroorganisme maka di dalam fagolisosom akan terdapat zat-zat yang tidak dapat diuraikan oleh enzim yang disebut residu.
 - 7) Proses selanjutnya yaitu mengeluarkan residu tersebut dari dalam sel fagosit.

SEL-SEL RESPON IMUN SPESIFIK

Limfosit

Limfosit ditemukan 20% dari leukosit yang ada dalam darah. Limfosit adalah sel darah putih kecil yang bekerja untuk meningkatkan respon imun secara efektif terhadap antigen. Limfosit sendiri terdiri dari dua tipe yaitu limfosit B dan limfosit T. limfosit dihasilkan oleh sumsum tulang, tinggal di dalamnya dan jika matang menjadi limfosit sel B, atau meninggalkan sumsum tulang ke kelenjar thymus dan menjadi limfosit sel T. Limfosit sel B dan sel B sulit dibedakan secara mikroskopis, untuk membedakannya adalah terletak pada permukaan molekulnya. Biasanya yang digunakan untuk membedakan kedua sel tersebut adalah marker protein pada

permukaan sel yang disebut Cluster Differentiation (CD).

Limfosit B dan T memiliki fungsinya masing-masing, dimana limfosit B berfungsi untuk mencari target. Sedangkan sel T merupakan substansi yang bisa menghancurkan target ketika sel B sudah mengidentifikasi keberadaan target. Jika terdapat antigen (benda asing yang masuk ke dalam tubuh) terdeteksi, maka beberapa tipe sel mendeteksi antigen dan bereaksi melawan antigen. Sel-sel ini memicu limfosit B untuk menghasilkan antibodi, suatu protein khusus yang mengarahkan kepada suatu antigen spesifik. Antibodi sendiri mampu menetralkan toksin yang diproduksi dari berbagai macam organism, dan juga antibodi bisa mengaktifkan kelompok protein yang disebut komplemen yang merupakan bagian dari sistem imun dan membantu menghancurkan bakteri, virus, ataupun sel yang terinfeksi.

a) Sel B (Limfosit B)

Sel B bekerja dengan cara mengeluarkan zat yang disebut antibodi ke dalam cairan tubuh. Antibodi menangkap antigen yang beredar dalam aliran darah. Bekerja menyerang sel target baik sel yang telah terinfeksi oleh virus atau sel yang telah terdistorsi oleh kanker dilanjutkan kepada sel T atau sel kekebalan lainnya.

Setiap sel B diprogram untuk membuat satu antibodi spesifik. Sebagai contoh, satu sel B akan membuat antibodi yang menghalangi virus yang menyebabkan pilek, sementara yang lain menghasilkan antibodi yang menyerang bakteri yang menyebabkan pneumonia.

Ketika sel B mengikat antigen, maka sel B akan matang untuk memproduksi sel plasma. Selanjutnya sel plasma mensekresi antibodi yang spesifik terhadap antigen dan identik dengan reseptor yang original pada permukaan sel B. Antigen yang cocok dengan antibodi sama seperti lock & key. Jika setiap kali antigen dan antibodi saling bertautan, antibodi tersebut akan

menandai antigen untuk dihancurkan.

Sel B merupakan 5-25% dari limfosit dalam darah, atau sekitar 1000-2000 sel/mm³. Sel B diproduksi pertama kali selama fase embrionik dan berlangsung terus seumur hidup. Selama fase perkembangan, sel B imatur mengekspresikan IgM membran (mIgM) dan berkembang menjadi sel B naif matang yang mengekspresikan baik IgM dan IgD. Hanya sekitar 10% dari sel B potensial yang menjadi matang dan keluar dari sumsum tulang. Sel B naif di perifer akan mati kecuali terpapar oleh antigen dan diaktifkan oleh sel T. Sel B yang diaktifkan ini akan berproliferasi dalam organ limfoid sekunder menghasilkan sel plasma dan sel memori. Sel plasma kemudian akan terdiferensiasi menjadi molekul imunoglobulin (Ig).

b) Sel T (Limfosit T)

Sel T berasal dari progenitor sel asal sumsum tulang yang bermigrasi ke timus lalu berdeferensiasi menjadi sel T. Jumlah sel T dalam sirkulasi sekitar 80% dari limfosit darah normal (28). Limfosit T terdiri dari beberapa subset dengan fungsi masing-masingnya yaitu sel Th (T helper) yang berfungsi membantu sel B untuk memproduksi antibodi. Sel Ts (T supresor) yang berfungsi dalam menekan aktivitas sel T (regulasi sistem imun), Sel Tc (T cytotoxic) berfungsi membunuh sel yang terinfeksi.

Reseptor antigen pada sel T merupakan immunoglobulin like molecule yang bereaksi dengan molekul MHC yang mengikat antigen di permukaan dengan baik. Saat aktif sel T tidak memproduksi antibodi, tetapi memproduksi limfokin. Substansi ini berfungsi mengirim signal pada sel sistem imun untuk bereaksi terhadap target sel mati, pengaktifan makrofag, proliferasi sel limfosit dan migrasi sel.

Sel T terdiri dari beberapa subset sel sebagai berikut:

1. Sel Th (T helper)

Sel Th dibagi atas Th1 dan Th2. Th2 berperan membantu sel B dalam memproduksi antibodi. Untuk memproduksi antibodi, antigen harus dikenal terlebih dahulu oleh sel T maupun sel B. Th1 berpengaruh atas sel Tc dalam mengenal sel yang terinfeksi virus, jaringan cangkok alogenis dan sel kanker. Sel Th juga melepas limfokin; limfokin asal Th1 mengaktifkan makrofag dan limfokin asal Th2 akan mengaktifkan sel B/sel plasma yang membentuk antibodi.

2. Sel Ts (T supresor)

Sel Ts akan berperan menekan aktivitas sel T yang lain dan sel B

3. Sel Tdh (delayed hypersensitivity)

Sel Tdh yaitu sel yang berperan pada pengerahan makrofag dan sel inflamasi lainnya ke tempat terjadinya reaksi lambat

4. Sel Tc (cytotoxic)

Sel Tc akan berperan untuk menghancurkan sel alogenis, sel-sel yang terinfeksi virus dan sel kanker.

5. Sel Cluster of Differentiation 8+ T (CD8+T)

Sel T Cluster of Differentiation 8+ T cells (CD8+T cells) dikenal juga sebagai sel T sitotoksik. Antigen permukaan sel ini juga dikenal sebagai T8, Leu2, Lyt2 atau OKT8. Cluster of Differentiation 8+ T cells (CD8+T cells) adalah tergolong dalam superfamili imunoglobulin. Cluster of Differentiation 8+ T cells (CD8+T cells) adalah sebuah homodimer disulfide-linked atau homomultidimer kepada dua 34 kDa subunit ($CD8+T-\alpha = CD8+T\alpha = Lyt2, Ly2, OX8$) atau juga sebagai kompleks heterodimer dengan protein lain dinamakan $CD8+T-\beta$ ($CD8+T8b = Lyt3, Ly3$). Gen manusia mengkode map $CD8+T-\alpha$ dan $CD8+T-\beta$ kepada kromosom 2p12 yang duduk berdekatan antara satu sama lain. Gen ini berhubungan rapat dengan kluster rantai ringan

immunoglobulin kappa (K). Permulaannya, progenitor sel T dalam timus tidak mengekspresi CD8+T dan CD4. Proses perkembangannya juga melalui beberapa tahapan. Timosit yang belum matang mengekspresikan CD8+T dan CD4 dan sel ini akan meningkatkan kematangan sel T yaitu CD4, CD8+T. Sel T yang mampu mengenal pasti MHC sendiri ini akan dipilih untuk proses pematangan yang dikenali sebagai seleksi positif. MHC kelas 1 ini akan mengeluarkan sinyal instruksi untuk mengarahkan diferensiasi kepada jalur CD8+T.

Sel T Cluster of Differentiation 8+ T cells (CD8+T cells) naif memerlukan aktivasi dan diferensiasi lanjut untuk menjadi sel T efektor yang bisa melisis sel target yang erinfeksi antigen dan sel-sel tumor. Sel T Cluster of Differentiation 8+ T cells (CD8+T cells) mengenali antigen yang dipaparkan oleh molekul MHC I, oleh karena molekul MHC I bisa ditemukan pada sel-sel tubuh yang mempunyai nukleus, maka sel T Cluster of Differentiation 8+ T cells (CD8+T cells) dengan mudah memonitor sel jika terdapat tanda-tanda infeksi. Sel T Cluster of Differentiation 8+ T cells (CD8+T cells) juga dapat diaktivasi sebagai sel T efektor setelah bertemu langsung dengan antigen pada APC profesional atau nonprofesional dan menerima "second signal" dari sitokin seperti IL-2 IFN γ , dan TNF- α yang dilepaskan oleh sel T helper CD4. Dalam sistem imun manusia sel T Cluster of Differentiation 8+ T cells (CD8+T cells) akan berfungsi sebagai sel T sitotoksik/supresor yang berinteraksi dengan molekul MHC kelas 1 bersama fragmen antigen yang diproses. Sel T sitotoksik akan memusnahkan sel yang lain dengan memasukkan perforin ke dalam membran sel target sehingga menghasilkan porus melalui jalan granzym dimasukkan dan menyebabkan reaksi granule-associated osmotic lysis pada sel target (sama reaksinya seperti complement membrane attack

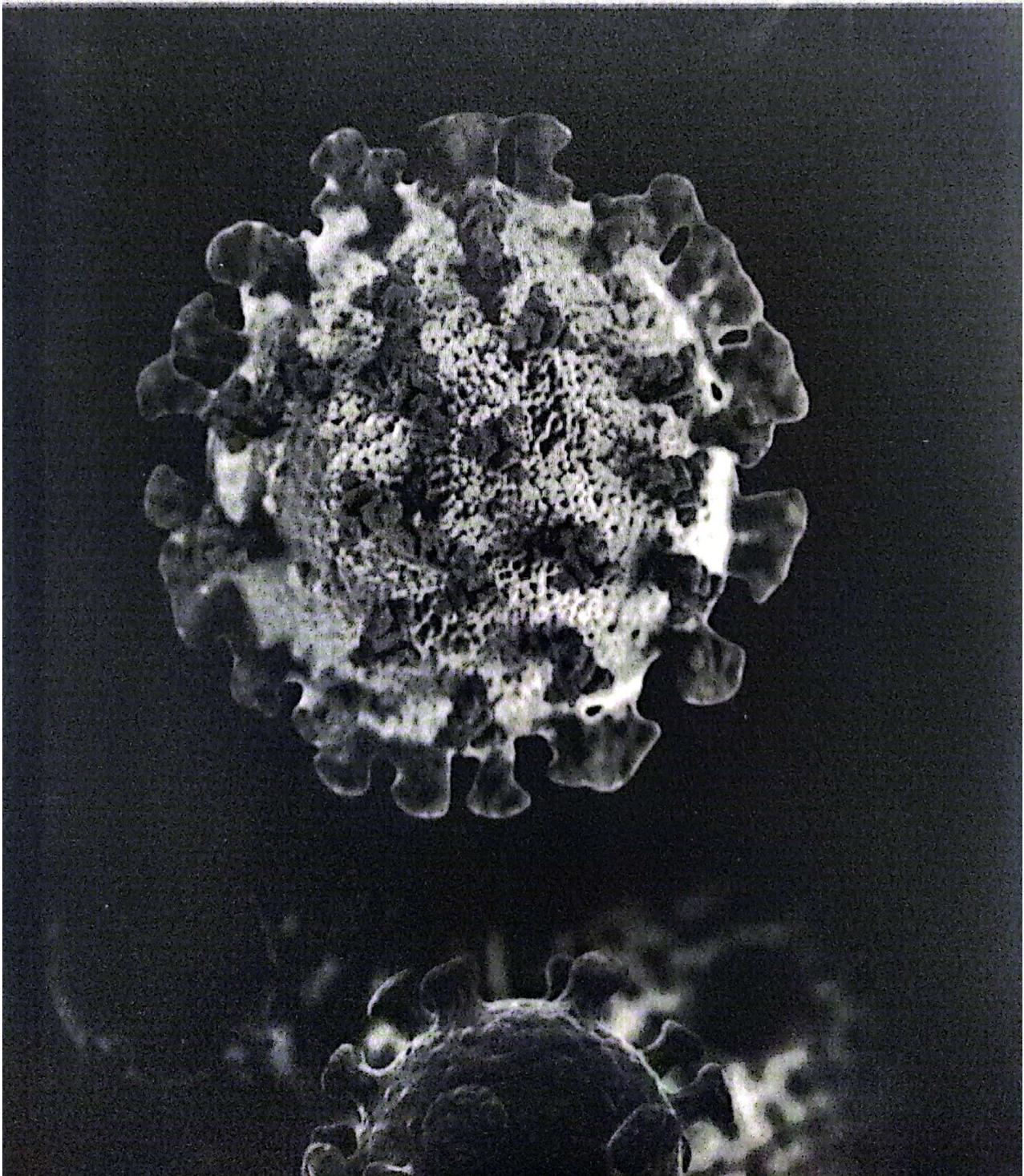
complex) atau melalui aktivitas kaspases (capases) untuk merangsang apoptosis pada sel target. Respons-respons ini sangat berguna untuk mengontrol infeksi virus dan juga keganasan sel T sitotoksik/supresor ini juga meregulasi respons imun yang lain dengan cara melepaskan faktor-faktor solubel yang akan bertindak ke atas limfosit B untuk menghasilkan antibodi.

Dinamika respon limfosit Cluster of Differentiation 8+ T cells (CD8+T cells) akan mempengaruhi perjalanan infeksi virus. Masuknya antigen akan menyebabkan limfosit Cluster of Differentiation 8+ T cells (CD8+T cells) yang spesifik terhadap virus akan teraktivasi dan akhirnya akan mengalami program klonal ekspansi. Fase awal ekspansi ini disertai dengan perubahan seluler yang terdiri dari induksi peripheral tissue homing receptor, downregulation dari homeostatic cytokine receptors dan upregulation dari molekul efektor seperti granzym B dan perforin merupakan keseluruhan komponen dari respon sel Cluster of Differentiation 8+ T cells (CD8+T cells) antiviral.

Setelah fase ekspansi, sebagian sel-sel efektor akan mati oleh karena apoptosis sedangkan beberapa sel yang masih bertahan akan menjadi sel memori. Sel Cluster of Differentiation 8+ T cells (CD8+T cells) memori yang spesifik virus akan berproliferasi sebagai respon terhadap homeostatis sitokin seperti IL7 dan IL 15 yang dapat terjadi dengan tanpa adanya antigen, membentuk mekanisme perlindungan yang bertahan lama pada antigen yang reexposure.

BAB II

PERKEMBANGAN COVID-19

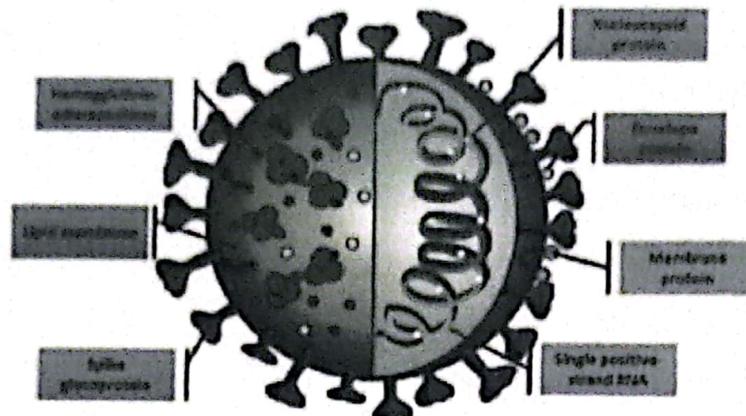


KLASIFIKASI VIRUS SARS-COV-2

Kingdom	:	Riboviria
Ordo	:	Nidoverales
Subordo	:	Coronavirineae
Famili	:	Coronaviridae
Subfamili	:	Orthocoronavirinae
Genus	:	Betacoronavirus
Subgenus	:	Sarbecovirus
Spesies	:	Severe acute respiratory syndrome-SARS-related coronavirus
Individu	:	SARS-CoV Urbani, SARS-CoV GZ-02, Bat SARS CoV Rf1/2004, Civet SARS CoV SZ3/2003, SARS-CoV PC4-227, SARSr-CoV BtKY72, SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1, SARSr-CoV RatG13, dan seterusnya ⁷ .

MORFOLOGI VIRUS SARS-COV-2

Virus SARS-CoV-2 merupakan virus berbentuk bulat dengan protein spike (S) yang menonjol dari permukaan partikel virus (virion) dan memiliki materi genetik berupa RNA rantai tunggal. Kata corona dalam bahasa Latin mengandung arti crown atau mahkota. Jika dilihat dari mikroskop elektron, bentuk partikel virus SARS-CoV-2 ini menyerupai mahkota sehingga disebut coronavirus. Gambar 1 menunjukkan struktur virus Korona ⁷.

Gambar Morfologi virus SARS-CoV-2⁷

Virus Corona adalah jenis virus berselubung dengan selubung lipid bilayer yang berasal dari membran sel inang. Virus ini memiliki diameter sekitar 50-200 nm dengan struktur virus yang dibentuk dari protein struktural seperti protein spike (S), protein membrane (M), protein envelope (E), dan protein nucleocapsid (N) serta protein hemagglutinin esterase (HE) yang terdapat pada beberapa jenis Betacoronavirus. Protein S, M, dan E melekat pada selubung lipid bilayer, sedangkan protein N berinteraksi dengan RNA dan berlokasi di inti partikel virus yang kemudian akan membentuk nucleocapsid. Protein S merupakan protein terglykosilasi kuat yang membentuk spike homotrimerik pada permukaan virus dan menjadi perantara untuk virus masuk ke dalam sel inang. Protein S pada virus SARS-CoV-2 membentuk domain S1 dan S2. Protein S tetap utuh pada partikel virus dan hanya membelah dalam vesikel endocytic selama proses masuknya

EPIDEMIOLOGI

Sejak kasus pertama di Wuhan, terjadi peningkatan kasus SARS-COV-2 di China setiap hari dan memuncak diantara akhir Januari hingga awal Februari 2020. Awalnya kebanyakan laporan datang dari Hubei dan provinsi disekitar, kemudian bertambah hingga ke provinsi-provinsi lain dan seluruh China. Tanggal 30 Januari 2020,

telah terdapat 7.736 kasus terkonfirmasi SARS-COV-2 di China, dan 86 kasus lain dilaporkan dari berbagai negara seperti Taiwan, Thailand, Vietnam, Malaysia, Nepal, Sri Lanka, Kamboja, Jepang, Singapura, Arab Saudi, Korea Selatan, Filipina, India, Australia, Kanada, Finlandia, Prancis, dan Jerman⁸.

SARS-COV-2 pertama dilaporkan di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020 sejumlah dua kasus. Data 31 Maret 2020 menunjukkan kasus yang terkonfirmasi berjumlah 1.528 kasus dan 136 kasus kematian. Tingkat mortalitas SARS-COV-2 di Indonesia sebesar 8,9%, angka ini merupakan yang tertinggi di Asia Tenggara⁸.

Jumlah kasus yang terjadi sampai pada tanggal 5 September 2021 219 juta, dan 4.55 juta kematian diseluruh dunia. Eropa dan Amerika Utara telah menjadi pusat pandemi SARS-COV-2, dengan kasus dan kematian sudah melampaui China. Amerika Serikat menduduki peringkat pertama dan Indonesia menduduki peringkat ke -14 di dunia⁹.

VARIAN COVID-19

SARS-CoV-2 termasuk jenis virus RNA. Ketika beradaptasi dengan inang baru, yaitu manusia, virus ini rentan terhadap evolusi genetik, atau dikenal dengan mutasi, sehingga menghasilkan varian mutan yang berbeda karakter dari strain semula. Virus RNA menggunakan polimerase RNA, yang secara intrinsik rentan terhadap kesalahan, dalam proses replikasi sehingga tiap genom akan mengumpulkan berbagai mutasi setiap siklus penyalinan. Maka dari itu, mutasi virus Corona bersifat masuk akal dan dapat diprediksi. Arti kata mutasi di kalangan awam tidak mencerminkan kompleksitas dari teori evolusioner. Saat ini saluran media dan komunikasi ilmiah dibanjiri oleh kegelisahan dan misrepresentasi dari mutasi terkait wabah COVID-19. Muncul para 'detektif DNA' di berita utama yang mencari 'mutasi berbahaya' dari virus baru tersebut, dan menanamkan harapan bahwa mutasi virus menjadi lebih mematikan dan tak dapat

dihindari. Berita melaporkan bahwa virus mutan akan menyebar lebih cepat dan membuat wabah tidak terkendali. Pada kenyataan, mutasi virus tidak seberbahaya seperti yang digambarkan, bahkan mutasi adalah bagian dari siklus hidup virus RNA. Mutasi dapat membuat virus menjadi lebih atau kurang virulen.

Ada banyak variasi dari virus COVID-19 yang diakibatkan terjadinya mutase virus saat berada di tubuh inangnya, diantaranya adalah:

1. Alfa

Sebanyak 47% dari perubahan genetik varian Alpha yang dilaporkan terjadi pada protein S, termasuk RBD. Mutasi ini berperan dalam (i) mengubah interaksi dengan reseptor ACE2 di manusia sehingga meningkatkan laju infeksi; (ii) membahayakan efikasi dari antibodi penetralisir dan sel T spesifik yang dikeluarkan saat infeksi maupun vaksinasi; atau (iii) mengubah sensitivitas terhadap netralisasi oleh antibodi monoklonal atau serum dari pasien yang sembuh, dan membahayakan efikasi dari pengobatan. Tiga mutasi varian Alpha yang paling berpotensi memengaruhi karakter biologis dari virus adalah H69-V70del, N501Y, dan P681H.

Varian Alpha (B.1.1.7) memiliki kemampuan transmisi 43-82% lebih tinggi, namun tidak memengaruhi keparahan gejala penyakit. Pendapat berbeda disampaikan oleh studi lain, yaitu varian Alpha berpotensi meningkatkan keparahan dan mortalitas COVID-19. Gejala yang lebih sering dijumpai pada varian ini adalah batuk, nyeri tenggorokan, kelelahan (fatigue), dan mialgia. Sedangkan anosmia lebih jarang ditemukan. Secara epidemiologis, varian Alpha banyak ditemukan pada pasien berusia muda, namun tidak menutup kemungkinan bahwa ini merupakan artefak statistik. Tidak ada pengaruh signifikan dari varian ini terhadap kecepatan reinfeksi, muatan viral, dan deteksi oleh tes cepat diagnostik antigen. Namun pada tes RT-PCR, varian ini berpotensi tidak terdeteksi karena gen S meloloskan diri

(*S-gene dropout*).

2. Beta

Varian Beta (B.1.351) memiliki kemampuan transmisi 1,5 kali lebih tinggi dari strain referensi dan berpotensi meningkatkan laju fatalitas. Belum ada data terkait gejala yang dijumpai pada varian ini. Secara demografis, varian ini dijumpai pada pasien berusia muda. Satu studi menunjukkan reinfeksi oleh varian ini tidak tergantung terhadap status serologi. Kemampuan mendeteksi materi virus oleh RT-PCR maupun tes cepat diagnostik antigen tidak dipengaruhi oleh varian ini, namun dilaporkan muatan viral varian ini cenderung tinggi.

Fitur signifikan dari varian tersebut adalah laju transmisi yang lebih tinggi. Varian ini mempunyai 12 mutasi non-sinonim dan satu delesi dibandingkan dengan strain referensi dari Wuhan. Sekitar 77% dari mutasi berlokasi di protein S [L18F, D80A, D215G, LAL 242–244 del, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, dan A701V] dan sisanya berlokasi di ORF1a [K1655N], protein E [P71L], dan protein N [T205I]. Kebanyakan mutasi berada pada area imunodominan, yaitu NTD dan RBD sehingga varian ini diperkirakan dapat menghindari dari antibodi penetralisir dan membahayakan efikasi vaksin.

3. Gamma

Varian ini memiliki 17 mutasi non-sinonim: [L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, dan V1176F] pada protein S, [S1188L, K1795Q, dan E5665D] di ORF1ab, [E92K] di ORF8, dan [P80K] di protein N; 1 delesi: [SGF 3675-3677del] di ORF1ab; dan empat mutasi sinonim. Gamma adalah varian SARS-CoV-2 yang mengakumulasi jumlah mutasi di protein S terbanyak (12 mutasi). Varian ini diprediksi meningkatkan laju reinfeksi, dan menurunkan efikasi dari terapi

dan vaksin yang sudah tersedia sekarang.

Varian Gamma (P.1) mempunyai kemampuan transmisi 2,6 kali dan kelipatannya lebih tinggi. Varian ini dilaporkan meningkatkan mortalitas namun hal ini bisa dikarenakan faktor kelebihan beban layanan kesehatan yang terjadi bersamaan. Belum ada data publikasi terkait gejala, persebaran demografi laju reinfeksi, muatan viral, maupun deteksi oleh tes cepat antigen yang dipengaruhi oleh varian ini. Tes deteksi oleh RT-PCR mampu mengenali varian Gamma, tanpa efek berarti. Varian ini menunjukan penurunan sensitivitas terhadap antibodi monoklonal, plasma atau serum dari pasien sembuh atau orang yang sudah divaksin.

4. Delta

Alur virus yang diekstraksi di India mempunyai dua substitusi asam amino penting (L452R dan E484Q) di RBD pada protein S. Varian "bermutasi ganda" ini memiliki tiga subvarian (B.1.617.1, B.1.617.2, dan B.1.617.3), yang dibagi berdasarkan mutasi di protein S. Subvarian B.1.617.2 dinamakan varian Delta oleh WHO. Terdapat mutasi D614G, substitusi pada posisi 614, yaitu substitusi asam aspartat menjadi glisin, yang juga dimiliki oleh varian Alpha, Beta, dan Gamma. Mutasi ini dikaitkan dengan angka transmisi yang tinggi. Mutasi L452R meningkatkan afinitas protein S kepada reseptor ACE2 dan menurunkan kemampuan sistem imun dalam mengenali virus. Mutasi P681R dapat meningkatkan infektivitas dari varian.

Di Maret 2021, deteksi varian ini sementara sesuai dengan kondisi peningkatan kasus, dan varian ini dilaporkan pada 15-20% sampel pasien. Belum ada data tentang pengaruh varian ini terhadap gejala klinis, keparahan penyakit, perubahan pada inang, dan dampak terhadap diagnosis.

Sebuah artikel pracetak terbitan Departemen Kesehatan Masyarakat Inggris menunjukkan vaksin Pfizer 88% efektif terhadap varian B.1.617.2, dua minggu setelah dosis kedua dan vaksin Astra Zeneca 60% efektif terhadap B.1.617.2 pada dua minggu setelah dosis kedua. Namun kedua merek vaksin hanya 33% efektif terhadap gejala dari varian B.1.617.2 tiga minggu setelah dosis pertama.

5. Omicron

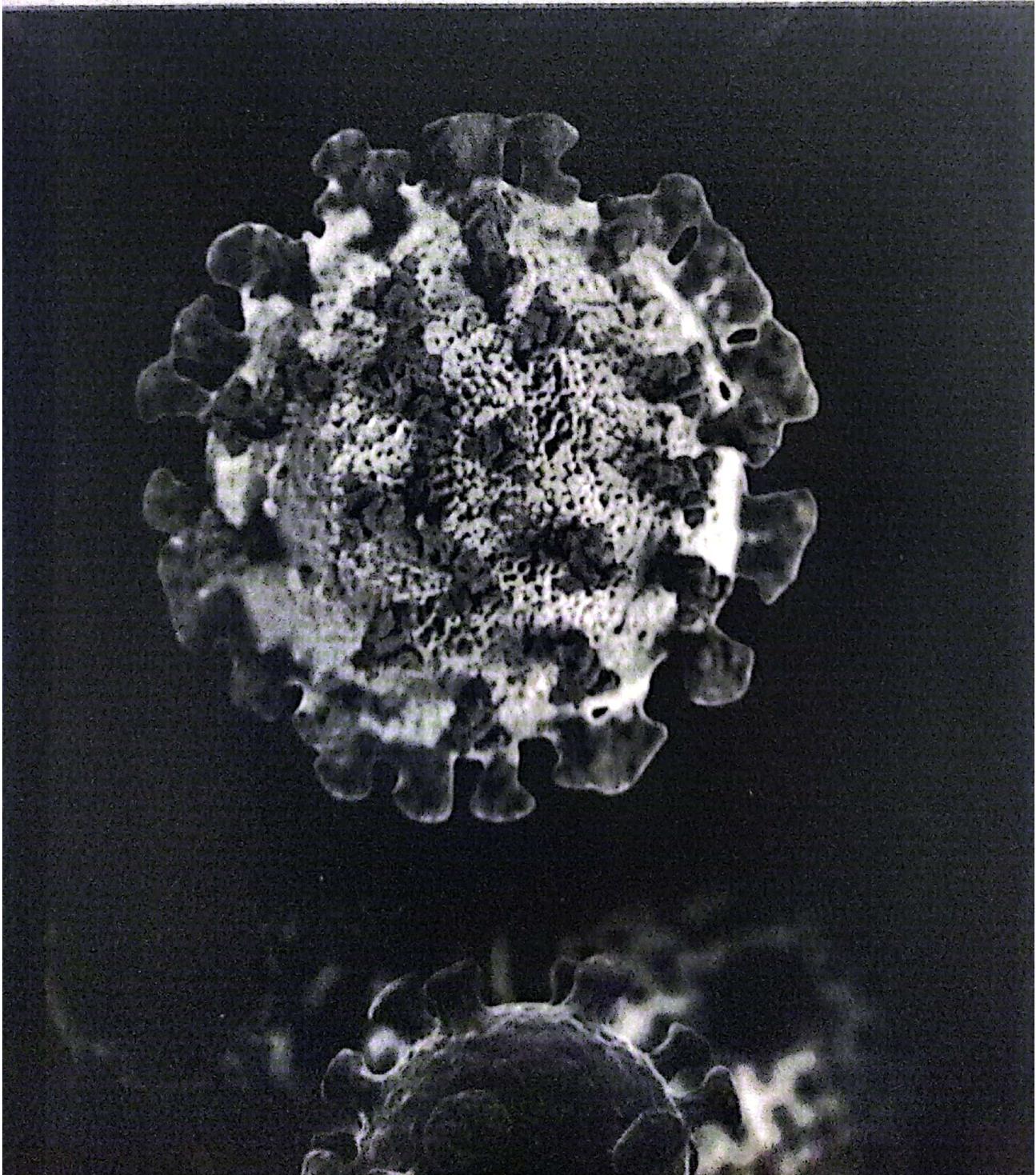
Varian Omicron ditetapkan sebagai VoC karena Omicron memiliki beberapa mutasi yang mungkin berdampak pada kecepatan penyebaran atau tingkat keparahan penyakit yang ditimbulkan. Variasi protein spike ditentukan oleh 30 mutasi (15 diantaranya terjadi di RBD), 3 delesi, dan 1 minor insersi.

Varian Omicron memiliki lebih dari 50 mutasi termasuk mutasi pada protein spike 26-32, substitusi asam amino, penghapusan, dan penyisipan kode gen [1,7]. Dari berbagai mutasi yang dicatat, hanya sekitar 12 yang sudah pernah terjadi pada varian sebelumnya. Mutasi kritis pada protein spike adalah G339D, S371L, S373P, S375F, K417 N, N440K, G446S, S477 N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, dan Y505H.41 Substitusi asam amino ini terjadi di regio RBD. Menariknya, Varian Omicron membawa mutasi yang ditemukan pada VoC lain yaitu Varian Alpha yang mengalami delesi pada protein spike posisi 69-70 yang mengarah pada dropout gen S atau kegagalan target gen S. Varian Omicron memiliki tiga mutasi kunci yang mirip dengan yang ditemukan di Beta dan Gamma yang dapat menetralkan kekebalan. Selain itu, varian Omicron mengalami mutasi dekat dengan situs pembelahan seperti pada varian Delta. Berdasarkan mutasi ini, diperkirakan bahwa Varian Omicron mungkin memiliki karakteristik yang mirip dengan semua varian lainnya, setidaknya pada tingkat molekuler.

Mutasi yang lebih banyak terjadi di protein S pada varian Omicron dibandingkan Delta mengindikasikan bahwa Varian Omicron mungkin resisten secara imunologis terhadap antibodi. Namun, studi yang dilakukan oleh Fratev, dkk. menunjukkan bahwa efek total mutasi klaster pada interaksi permukaan hACE2 mungkin serupa dengan varian Alpha.

BAB III

FARMAKOLOGI COVID-19



PATOGENESIS COVID-19

Patogenesis SARS-CoV-2 masih belum banyak diketahui, tetapi diduga tidak jauh berbeda dengan SARS-CoV yang sudah lebih banyak diketahui (Zumla et al., 2020). 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. Severe acute respiratory syndrome virus corona 2 (SARSCoV-2) menggunakan reseptor angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) yang ditemukan pada traktus respiratorius bawah manusia dan enterosit usus kecil sebagai reseptor masuk. Glikoprotein yang terdapat pada envelope spike virus akan berikatan dengan reseptor selular ACE2 pada permukaan sel manusia.

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 baru⁸. Virus-virus yang dikeluarkan kemudian akan menginfeksi sel ginjal, hati, intestinal, dan limfosit T, dan traktus respiratorius bawah, yang kemudian menyebabkan gejala pada pasien⁸.

ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) merupakan penyebab utama kematian pada pasien SARS-CoV-2. Penyebab terjadinya ARDS pada infeksi SARSCoV-2 adalah badai sitokin, yaitu respons inflamasi sistemik yang tidak terkontrol akibat pelepasan sitokin proinflamasi dalam jumlah besar (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , dan TGF β) serta kemokin dalam jumlah besar (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, dan CXCL10)

2.

GEJALA

Mekanisme penyebaran cepat virus epidemik ini terkait dengan reseptor human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Protein S SARS-CoV-2 diketahui memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk reseptor ACE2, dibandingkan dengan afinitas SARS-CoV untuk reseptor yang sama. Dengan demikian, organ manusia, seperti sel epitel alveolus paru-paru dan sel usus halus, yang mengekspresikan ACE2 manusia tingkat tinggi, merupakan target potensial untuk infeksi SARS-CoV-2⁷.

Masa inkubasi virus sampai timbulnya gejala kira-kira 3-7 hari sebelum timbulnya manifestasi klinis. Sebagian besar pasien memiliki gejala ringan hingga sedang, seperti suhu tubuh tinggi dan gejala pernapasan lainnya (batuk, tenggorokan kering, dan sakit kepala). Beberapa pasien memiliki gejala yang parah seperti pneumonia, terutama mereka yang memiliki penyakit penyerta seperti penyakit jantung, penyakit paru-paru, atau diabetes. Adanya penyakit penyerta tersebut diduga menjadi penyebab gejala klinis yang lebih parah pada individu penderita COVID-19⁷.

Beberapa faktor risiko dikaitkan dengan komplikasi COVID-19, termasuk usia lebih tua (>65 tahun), penyakit pernapasan kronis, penyakit kardiovaskular, hipertensi, diabetes, dan obesitas. Sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dilaporkan sebagai komplikasi yang paling umum. Komplikasi parah atau fatal lainnya termasuk pneumonia, gagal napas tipe I, sepsis, asidosis metabolik, syok septik, aritmia, cedera jantung akut, gagal jantung, cedera ginjal akut, perdarahan, atau ensefalopati hipoksia. Sejauh ini, laki-laki tercatat terinfeksi dengan prevalensi lebih tinggi dibandingkan perempuan dan penyebabnya belum diketahui. COVID-19 berlangsung sekitar 6 minggu dan durasi serta tingkat keparahan penyakitnya, terutama bergantung pada usia dan sistem kekebalan tubuh orang yang

terinfeksi. Manifestasi klinisnya bisa ringan hingga berat, dan pasien bisa bergejala atau tidak bergejala, namun sebagian besar kasus COVID-19 bergejala dengan tingkat fatalitas kasus yang moderat¹¹.

Mayoritas kasus yang dikonfirmasi terjadi pada usia 30-79 tahun (86,6%), dan angka kematian tertinggi terjadi pada kelompok pasien berusia >80 tahun. Karena pengobatan antivirus yang efektif belum tersedia, para dokter di seluruh dunia berupaya keras untuk mengembangkan vaksin dan obat-obatan terapeutik yang potensial untuk meminimalkan kasus fatal dan meringankan gejala COVID-19. Meskipun COVID-19 memiliki persentase tingkat keparahan dan kematian yang lebih rendah dibandingkan dengan SARS atau MERS, penyakit ini jauh lebih menular dan menular serta dapat menyerang semua orang—mulai dari bayi hingga orang lanjut usia—yang mengakibatkan spektrum manifestasi klinis yang luas.

Mayoritas pasien COVID-19 menunjukkan gejala umum yang meliputi demam, sesak napas, batuk (dengan atau tanpa dahak), sakit tenggorokan, hidung tersumbat, pusing, menggigil, nyeri otot, artralgia, lemas, kelelahan atau mialgia, dada sesak, produksi lendir berlebihan dengan dahak, hemoptisis, dan dispnea. Meskipun demam bukan satu-satunya manifestasi klinis awal dari infeksi SARS-CoV-2, demam dianggap sebagai hal yang kritis. Demam, batuk, dan kelelahan adalah tiga gejala paling umum pada pasien COVID-19. Gejala lain yang kurang khas termasuk sakit kepala, diare, sakit perut, muntah, nyeri dada, rinorea, atau faringalgia. Sekitar 90% pasien menunjukkan lebih dari satu gejala. Perkiraan proporsi kasus COVID-19 yang parah dibandingkan kasus biasa diperkirakan 1:4. Diduga bahwa serangan sesak napas dini merupakan faktor prognosis yang buruk bagi pasien. Di antara 81 kasus fatal pasien asal Wuhan, penyebab kematian terbanyak adalah gagal napas (46,91%), diikuti syok septik (19,75%), kegagalan organ multipel (16,05%), dan serangan jantung (8,64%). Penyebab kematian yang lebih jarang adalah sindrom koroner akut, aritmia maligna, atau koagulasi intravaskular diseminata (DIC). Zhou dkk. melaporkan

kasus pasien COVID-19 dengan pneumomediastinum spontan dan emfisema subkutan. Karakteristik klinis mungkin berbeda antara pasien yang sakit kritis dan tidak kritis.

RADIOLOGI

Mayoritas pasien menunjukkan pneumonia bilateral dan hanya sebagian kecil pasien COVID-19 yang menunjukkan pneumonia unilateral. Temuan computerized tomography (CT) yang paling sering adalah bilateral patchy shadow dan ground-glass opacities (GGO); keterlibatan multilobus dan lesi fokal (bercak, garis, atau nodul) juga sangat khas. Temuan CT yang kurang khas termasuk nodul sentrilobular, tanda tree-in-bud, perubahan kistik, efusi pleura, fibrosis interstisial, atau limfadenopati. Pemeriksaan CT menunjukkan bahwa lesi lebih cenderung terlokalisasi di pinggiran dibandingkan di tengah paru-paru dan lesi lebih bercak dibandingkan oval. Temuan CT lainnya termasuk GGO murni atau GGO dengan penebalan septum retikuler dan/atau interlobular, GGO dengan konsolidasi, atau konsolidasi murni. Yang kurang umum, namun masih bersifat karakteristik, temuan CT meliputi ground-glass yang diikuti oleh tanda ireguler atau halo, air bronchogram, penebalan berkas bronkovaskuler, bayangan berbentuk grid, dan hidrotoraks. Bayangan seperti kaca, garis-garis fibrosa, bayangan tidak merata, dan penebalan pleura ditemukan pada pasien tipe umum dan pasien tipe parah atau kritis, tidak bergantung pada tingkat keparahan perjalanan penyakit COVID-19. Lobus tunggal atau ganda pada satu paru atau kedua paru (tanpa pola yang khas) dapat terpengaruh; menariknya, beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien tipe kritis yang parah menunjukkan lesi terutama di paru kanan¹².

LABORATORIUM

Umumnya, pasien COVID-19 cenderung memiliki jumlah sel darah putih, limfopenia, atau trombositopenia yang normal atau menurun. Zhang dkk. menunjukkan bahwa pasien dengan jumlah leukosit yang tinggi ($> 10 \times 10^9 /L$), jumlah neutrofil yang lebih tinggi ($> 7 \times 10^9 /L$), dan jumlah limfosit yang lebih rendah ($< 0,4 \times 10^9 /L$) jauh lebih rentan terhadap COVID yang parah -19 pneumonia dan titik akhir gabungan (yaitu masuk ke unit perawatan intensif, ventilasi mekanis, atau kematian). Selain itu, kadar protein C-reaktif yang lebih tinggi ($> 150 \text{ mg/L}$) dan peningkatan kadar D-dimer ($> 1 \text{ mg/L}$) juga sangat terkait dengan peningkatan risiko pneumonia COVID-19 dan titik akhir gabungan. Indikator laboratorium tambahan mengenai peningkatan risiko adalah aktivitas alanine aminotransferase (ALT) yang lebih tinggi ($> 80 \text{ U/L}$), aktivitas aspartate aminotransferase (AST) yang lebih tinggi ($> 80 \text{ U/L}$), aktivitas α -hidroksibutirat dehidrogenase yang lebih tinggi ($> 540 \text{ U/L}$), aktivitas laktat dehidrogenase lebih tinggi ($> 720 \text{ U/L}$), aktivitas kreatin kinase lebih tinggi ($> 600 \text{ U/L}$), dan kadar protein total lebih rendah ($< 60 \text{ g/L}$). Sejauh ini, para peneliti belum mengamati hubungan statistik yang signifikan antara perubahan jumlah trombosit dan kadar kreatinin dengan peningkatan risiko pneumonia terkait COVID-19.

NEUROLOGIS

Selain manifestasi klinis yang parah, terutama pada sistem pernapasan, SARS-CoV-2 juga menunjukkan sifat neurotropik. Otopsi telah mengungkapkan adanya asam nukleat SARS-CoV-2 dalam cairan serebrospinal dan jaringan otak pasien yang terinfeksi. Masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sistem saraf pusat dimungkinkan, baik melalui jalur saraf hematogen, limfatik, terhubung sinapsis, atau retrograde. Neuroinvasi SARS-CoV-2 dan adanya manifestasi neurologis mungkin dapat menjelaskan adanya gangguan neurologis tanpa gejala khas infeksi lainnya, terutama pada pasien tanpa gejala.

Manifestasi neurologis dapat terjadi baik pada pasien bergejala maupun tanpa gejala. Manifestasi neurologis umumnya dijelaskan pada pasien COVID-19, dan ini mungkin melibatkan sistem saraf pusat, sistem saraf tepi, dan otot rangka. Pasien dengan COVID-19 yang parah lebih mungkin mengalami disfungsi neurologis, di antaranya penyakit serebrovaskular akut, gangguan kesadaran, dan cedera otot rangka yang paling umum terjadi. Helm dkk. melaporkan bahwa pasien dengan ARDS akibat infeksi SARS-CoV-2 juga menunjukkan ensefalopati, agitasi dan kebingungan yang menonjol, stroke iskemik akut, atau tanda-tanda saluran kortikospinal. Beberapa pasien hanya menunjukkan gejala neurologis, termasuk sakit kepala, lesu, malaise, pendarahan otak, atau infark serebral. Kasus ensefalitis, ensefalopati hemoragik nekrotikans, stroke, serangan epilepsi, atau rhabdomyolysis yang berhubungan dengan infeksi SARS-CoV-2 juga telah dijelaskan. Mirip dengan orang dewasa, temuan neurologis mungkin muncul pada kasus bayi yang terinfeksi, dan sejauh ini dilaporkan sebagai pengamatan pandangan ke atas, ekstensi kaki bilateral distonik, dan perubahan dalam respons anak.

DISFUNGI PENCIUMAN DAN PENGECAPAN

Anosmia yang terjadi secara tiba-tiba dan terisolasi dilaporkan sebagai gejala paling umum keempat dari infeksi SARS-Cov-2. Lebih lanjut, pasien yang mengalami disfungsi penciuman dan/atau pengecapan secara tiba-tiba, terlepas dari gejala yang menyertainya, harus dicurigai menderita infeksi SARS-Cov-2. Namun, patogenesis disfungsi penciuman dan pengecapan pada COVID-19 masih belum diketahui. Sekitar 79,7% pasien COVID-19 tanpa sumbatan hidung atau rinore melaporkan hiposmia atau anosmia. Terjadinya demam sangat terkait dengan disfungsi penciuman, dan ini mungkin muncul sebelum, selama, atau setelah gejala umum. Tingkat keparahan disfungsi penciuman berbeda dari anosmia total hingga mikrosmia atau normosmia berat, sedang, atau ringan. Disfungsi penciuman

mungkin tetap ada bahkan pada 56% pasien yang dilaporkan telah pulih dari COVID-19. Setelah pemulihan, beberapa disfungsi penciuman mungkin menetap dan disfungsi pengecapian mungkin teratasi, dan sebaliknya. Ada juga kasus hilangnya fungsi penciuman sepenuhnya. Anosmia mungkin merupakan satu-satunya gejala COVID-19. Durasi rata-rata gangguan penciuman dan pengecapian akibat SARS-Cov-2 diperkirakan 7,5 hari. Terdapat dugaan bahwa adanya disfungsi penciuman mungkin merupakan penanda infeksi SARS-Cov-2 yang potensial (tetapi terbatas). Selain itu, hilangnya penciuman pada pasien COVID-19 mungkin berhubungan dengan perjalanan klinis penyakit yang lebih ringan.

GASTROINTESTINAL DAN HATI

Sejumlah besar penelitian menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 secara aktif menginfeksi dan bereplikasi di dalam saluran pencernaan, menyebabkan gejala pencernaan terutama melalui ekspresi berlebih dari enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2) reseptor virus, yang ditemukan dalam sel epitel saluran pencernaan. SARS-CoV-2 dapat dideteksi di kerongkongan, lambung, duodenum, dan rektum. Hal ini juga dapat ditemukan pada sampel tinja. Lebih lanjut, terbukti bahwa hasil negatif dari usap nasofaring tidak mengecualikan adanya infeksi virus, karena virus mungkin hanya terdeteksi pada usapan rektal. Gejala pencernaan yang paling umum pada pasien COVID-19 meliputi mual dan/atau muntah, diare, anoreksia, atau kehilangan nafsu makan. Gejala pencernaan yang lebih jarang termasuk sakit perut, perut kembung, tenesmus, dysgeusia, perdarahan gastrointestinal, atau hematochezia. Temuan Nobel dkk. menunjukkan bahwa adanya disfungsi gastrointestinal mungkin berhubungan dengan bentuk COVID-19 yang lebih lamban; pasien seperti itu mungkin mengalami durasi perjalanan penyakit yang lebih lama. Demikian pula, tingkat keparahan COVID-19 dikaitkan dengan manifestasi gastrointestinal yang lebih parah. Manifestasi gastrointestinal mungkin merupakan satu-satunya gejala infeksi

SARS-CoV-2 tanpa gangguan pada sistem pernapasan atau demam. Lebih lanjut, pasien COVID-19 mungkin mengalami disfungsi gastrointestinal sebelum timbulnya gejala lain. Meskipun waktu protrombin memanjang dan jumlah monosit menurun, tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan pada hitung darah lengkap, elektrolit, atau fungsi ginjal pada pasien COVID-19 dengan gangguan gastrointestinal.

Terlepas dari manifestasi gastrointestinal, infeksi SARS-CoV-2 mungkin melibatkan gangguan hati dengan spektrum tingkat keparahan yang luas. Pasien COVID-19 menunjukkan peningkatan kadar ALT dan AST. Selain itu, serum bilirubin dan gamma-glutamyl transferase (GGT) juga mungkin meningkat selama perjalanan penyakit. Peningkatan kadar ALT dan AST dapat diamati pada kasus COVID-19 yang parah dan tidak parah. Namun, sejauh ini dilaporkan bahwa kerusakan hati akibat infeksi SARS-CoV-2 lebih banyak terjadi pada kasus-kasus parah dibandingkan kasus-kasus ringan COVID-19. Lagana dkk. melaporkan kasus hepatitis terkait dengan COVID-19. Harus disebutkan bahwa mekanisme patologis kerusakan hati belum dipahami; namun, mekanisme yang mungkin terjadi adalah infeksi virus langsung pada hepatosit, hepatotoksitas obat, pengikatan kolangiosit melalui reseptor ACE2, atau cedera terkait kekebalan tubuh.

OPTALMIK

Virus corona mampu menginduksi spektrum manifestasi oftalmik yang luas, seperti konjungtivitis, uveitis anterior, retinitis, atau neuritis optik. SARS-CoV-2 menunjukkan kemampuannya dalam penularan melalui mata, yang dapat mengakibatkan manifestasi pada mata; namun, prevalensi insiden tersebut sangat rendah. Demikian pula dengan gejala lain yang tidak berhubungan dengan sistem pernapasan, manifestasi oftalmik mungkin muncul sebagai gejala pertama tanpa adanya gangguan lain. Selain itu, gangguan mata lebih banyak terjadi pada pasien dengan penyakit yang parah. Prevalensi

manifestasi mata bervariasi dari 2% hingga 32%. Dibandingkan dengan sampel nasofaring standar, sensitivitas usap mata dalam mendeteksi SARS-CoV-2 sangat rendah. Dilaporkan bahwa RNA SARS-CoV-2 dapat dideteksi pada usap mata beberapa hari setelah tidak terdeteksi pada usap hidung. Manifestasi pada mata mungkin terjadi relatif dini selama perjalanan penyakit COVID-19. Dilaporkan bahwa manifestasi oftalmik mungkin berhubungan dengan tingkat keparahan perjalanan penyakit COVID-19. Wu dkk. menunjukkan bahwa, di antara 38 pasien yang terinfeksi, 12 menunjukkan manifestasi oftalmik, seperti konjungtivitis, hiperemia konjungtiva, kemosis, epifora, atau peningkatan sekresi. Manifestasi pada mata terutama mencakup timbulnya konjungtivitis, keratokonjungtivitis, atau gejala iritasi mata. Daruich dkk. melaporkan kasus pasien yang terinfeksi dengan edema kelopak mata unilateral dan hiperemia konjungtiva sedang. Konjungtivitis dapat menjadi gejala pertama infeksi SARS-Cov-2.

DERMATOLOGIS

Infeksi SARS-CoV-2 dilaporkan bermanifestasi dalam bentuk gejala kulit. Laporan pertama mengenai keterlibatan kulit pada pasien COVID-19 terlihat dalam bentuk ruam eritematosa, urtikaria yang meluas, dan vesikel mirip cacar air, terutama pada batang tubuh. Mahé dkk. melaporkan kasus pasien yang terinfeksi dengan ruam kulit yang khas. Disarankan bahwa, dalam beberapa kasus, lesi kulit mungkin merupakan manifestasi akhir dari COVID-19, terutama pada individu muda yang sehat, dan mungkin muncul karena reaksi imunologi. Namun demikian, ada beberapa kasus di mana manifestasi dermatologis (misalnya, urtikaria akut dengan pireksia) mungkin terjadi terlebih dahulu sebelum gejala khas lainnya (kurang lebih). Pasien COVID-19 mungkin muncul dengan lesi herpetiformis yang terutama terletak di batang tubuh; lesi ini dapat ditandai dengan vesikel yang dikelilingi lingkaran cahaya eritematosa dengan pruritus ringan; vesikel mungkin juga membentuk kerak. Peneliti

lain menunjukkan bahwa lesi kulit mungkin tampak sangat gatal, dalam bentuk ruam petekie, atau bahkan erupsi urtikaria. Zulfiqar dkk. melaporkan kasus pasien COVID-19 dengan purpura trombositopenik imun. Manifestasi kulit yang terkait dengan infeksi SARS-CoV-2 juga termasuk eksantema makulopapular, ruam papulovesicular, urtikaria, lesi livedo reticularis, atau petechiae. Karena lesi kulit pada pasien COVID-19 mungkin serupa dengan penyakit demam berdarah, beberapa pasien mungkin mudah salah didiagnosis.

KARDIOVASKULAR

Gangguan jantung dapat terjadi bahkan tanpa gejala atau tanda pneumonia apa pun. Mekanisme patofisiologi mungkin melibatkan reseptor ACE2, badai sitokin yang disebabkan oleh ketidakseimbangan respon antara sel T-helper tipe 1 dan 2 atau kejadian imunopatologis yang dimediasi interferon yang kuat. Lebih lanjut, fibrilasi atrium, yang merupakan penyebab aritmia paling umum, mungkin dipicu oleh hipoksia terkait COVID-19 dan komplikasinya dapat terus berlanjut bahkan setelah pemulihan paru. Gangguan jantung mungkin juga berhubungan dengan intervensi farmakologis (obat yang saat ini digunakan selama pengobatan COVID-19 mungkin memperpanjang interval QT atau dapat bersifat proaritmia).

Komplikasi kardiovaskular yang paling umum pada COVID-19 adalah cedera miokard akut (biasanya didefinisikan sebagai peningkatan troponin I jantung di atas batas referensi atas persentil ke-99), dengan prevalensi 8%–12%. Peningkatan kadar troponin lebih terlihat pada kasus COVID-19 yang parah dibandingkan dengan kasus yang ringan atau sedang. Peningkatan kadar pita miokard kreatin kinase (CK-MB), miohemoglobin, troponin I jantung, dan peptida natriuretik pro-otak pro-otak N-terminal berhubungan dengan tingkat keparahan COVID-19. Komplikasi lain yang paling umum termasuk bradi atau takiaritmia, dengan perkiraan kejadian

16,7%, perikarditis akut, disfungsi ventrikel kiri, gagal jantung, syok kardiogenik, kelainan tekanan darah, atau miokarditis.

Di antara pasien COVID-19, manifestasi penyakit jantung sering terjadi bersamaan dengan gangguan pernafasan. Cedera miokard yang berhubungan dengan infeksi SARS-CoV-2 mengganggu fungsi jantung dan menyebabkan takiaritmia ventrikel. Mirip dengan jenis pneumonia virus lainnya, pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 memiliki risiko lebih tinggi terkena emboli paru akut. Pasien COVID-19 dengan emboli paru memiliki kadar D-dimer yang lebih tinggi dibandingkan pasien terinfeksi tanpa emboli paru. Oleh karena itu, kemungkinan adanya hubungan antara COVID-19 dan emboli paru harus dipertimbangkan, terutama pada pasien dengan kadar D-dimer yang tinggi dan tanpa manifestasi klinis khas COVID-19. Selain itu, kejadian tromboemboli arteri dan vena merupakan manifestasi kardiovaskular yang cukup umum di antara pasien COVID-19, yang menunjukkan peran penting koagulopati terkait COVID-19¹³.

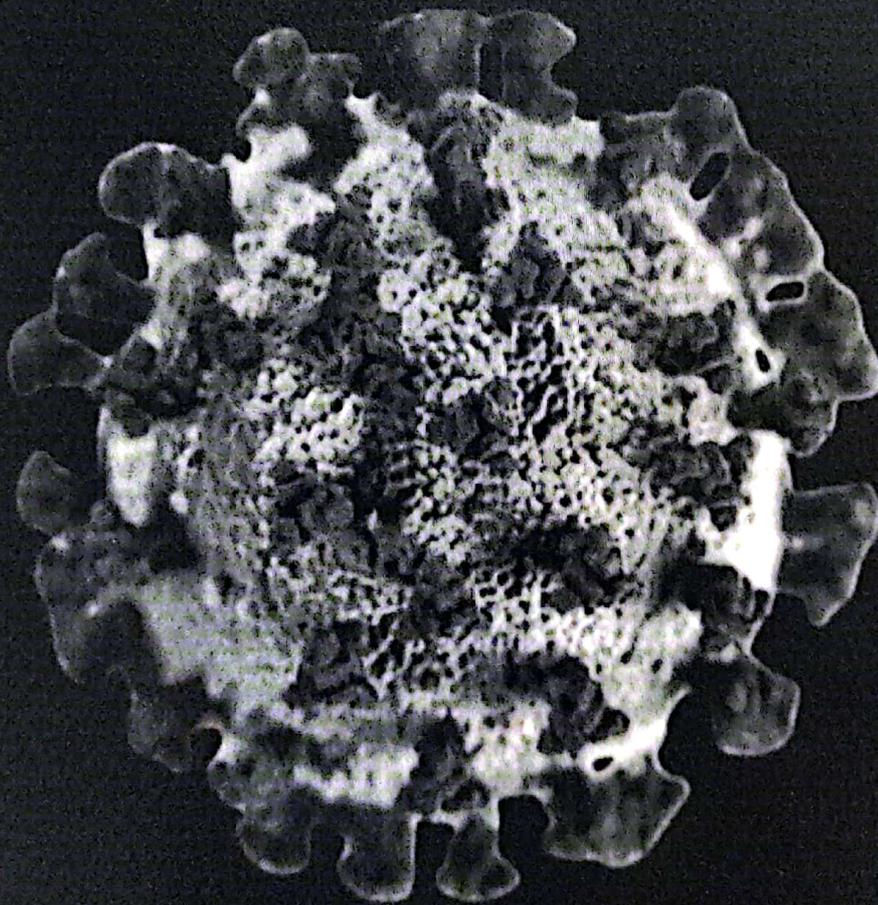
Peningkatan kadar D-dimer yang menonjol dan peningkatan produk degradasi fibrin/fibrinogen merupakan gejala koagulopati terkait COVID-19 yang paling umum pada tahap awal; perubahan parameter koagulasi mungkin berhubungan dengan keluaran klinis pasien yang lebih buruk. Dilaporkan bahwa antibodi antifosfolipid mungkin dites positif pada pasien COVID-19 dan keberadaannya (jarang) dapat menyebabkan kejadian trombotik. Angka kematian pasien cedera jantung akibat infeksi SARS-CoV-2 jauh lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa komplikasi kardiovaskular. Diperkirakan disfungsi koagulasi merupakan penyebab utama kematian pada pasien COVID-19 yang sakit parah. Biopsi endomiokardial pasien COVID-19 dengan syok kardiogenik menunjukkan bahwa partikel virus tidak terdeteksi secara spesifik pada miosit, namun dapat dideteksi pada makrofag sitopatik interstisial dan sekitarnya; miosit hanya ditandai dengan lisis miofibrillar fokal. Pasien COVID-19 juga mungkin mengalami infeksi sel endotel atau endotelitis, karena

partikel virus dapat terdeteksi di dalam sel endotel, sehingga menyebabkan peradangan endotel yang menyebar.

BAB IV

RESPON IMUNOLOGIS PADA

COVID-19



RESPON IMUN BAWAAN TERHADAP COVID-19

Imunitas bawaan antivirus memiliki beberapa komponen humoral, termasuk komponen sistem komplemen dan koagulasi-fibrinolisis, protein larut yang mengenali glikan pada permukaan sel (misalnya mannose binding lectin [MBL], interferon (IFN), kemokin, dan antibodi alami (terutama IgM tetapi juga IgA dan IgG). Ia juga memiliki beberapa komponen seluler, yaitu sel pembunuh alami (NK) dan sel limfoid bawaan lainnya (ILC) dan sel T gamma delta, yang umumnya membatasi penyebaran infeksi virus melalui tindakan sitotoksik pada sel target, produksi sitokin, dan induksi suatu penyakit. respon adaptif.

Pada bagian selanjutnya, kita akan melihat beberapa mekanisme yang mulai diketahui kemungkinan berperan dalam imunopatogenesis COVID -19, seperti komponen terlarut dan produksi interferon setelah virus memasuki sel mukosa pada sistem pernapasan.

SARS-CoV-2 menunjukkan glikosilasi ekstensif pada protein S (lonjakan) permukaan virus yang berikatan dengan reseptor sel inang: enzim pengubah angiotensin 2 (ACE-2). Glikosilasi pada permukaan virus dapat mempengaruhi beberapa aspek biologi virus, seperti stabilitas komponen protein, tropisme sel, pengenalan oleh mekanisme imun, dan penyamaran antigen yang dikenali oleh antibodi penetral. Temuan eksperimental terbaru menunjukkan bahwa mutasi distal (10 nm dari domain pengikatan reseptor – RBD) dapat berdampak pada afinitas pengikatan SARS-CoV-2 RBD-ACE-2. Situs pembelahan polibasik ini merupakan target yang mungkin untuk menetralkan pengikatan SARS-CoV-2 pada reseptornya. Masuknya virus ini dapat memberikan berbagai respon dari sistem imun tubuh, diantaranya:

1. Antibodi alami

Antibodi anti-glikan secara alami terdeteksi dalam serum, yaitu terdeteksi tanpa adanya imunisasi sebelumnya, serupa

dengan antibodi ABO yang muncul secara alami. Seperti antibodi ABO, antibodi ini sebagian besar termasuk dalam kelas IgM. Konsentrasi IgM alami tampaknya mencerminkan beberapa pola keparahan klinis pada COVID-19: konsentrasi tersebut menurun secara signifikan seiring bertambahnya usia (>40 tahun) dan ditemukan dalam konsentrasi yang lebih rendah pada pria dan individu dengan golongan darah A. Peran protektif dari antibodi anti-inflamasi yang tinggi -Titer antibodi telah dijelaskan untuk SARS-CoV-1 dan juga disarankan untuk SARS-CoV-2. Namun, temuan yang bertentangan telah dilaporkan.

Dalam kohort pasien multi-institusional yang besar, Latz dkk menyimpulkan bahwa golongan darah tidak berhubungan dengan risiko perkembangan penyakit parah yang memerlukan intubasi atau menyebabkan kematian, namun mereka menemukan bahwa pasien dengan golongan darah O memiliki frekuensi positif SARS-CoV-2 yang paling rendah.

Dalam penelitian lain Zietz dan Tatonetti menemukan bukti hubungan perlindungan antara golongan darah O dan pengayaan golongan darah B di antara pasien positif SARS-CoV-2. Pengamatan ini bertentangan, karena antibodi anti-A terdapat pada individu bergolongan darah B dan O. Karena hanya sebagian kecil pasien COVID-19 yang mengalami penyakit parah (intubasi atau kematian), diperlukan penelitian yang lebih luas untuk memahami korelasi ini.

2. Respon Sistem Komplemen

Sistem komplemen merupakan komponen penting dari respons imun bawaan terhadap virus, namun sistem ini juga dapat memicu respons proinflamasi. MBL, salah satu komponen sistem komplemen pada imunitas bawaan, mengenali residu manosa dalam membran beragam mikroorganisme dan bertindak sebagai reseptor pengenalan pola terlarut (PRR).

Pengenalan ini mengaktifkan sistem komplemen, menginduksi peradangan dan meningkatkan fagositosis. Diketahui bahwa MBL dapat mengikat SARS-CoV, menyebabkan pengendapan C4 pada virus, dan, dalam model eksperimental, mengurangi kapasitas infeksi. Kehadiran glikan kaya manosa di wilayah S1 SARS-CoV-2 telah meningkatkan hipotesis bahwa pengenalan glikan dan pengikatan MBL dapat menghambat interaksi S1-ACE. Polimorfisme genetik MBL tertentudikaitkan dengan tingkat MBL serum yang lebih rendah juga telah dikaitkan dengan kerentanan SARS-CoV. Kadar MBL serum juga diketahui menurun seiring bertambahnya usia¹⁴.

3. Interferon

Respons IFN merupakan garis pertahanan pertama yang utama terhadap virus. Bagi banyak virus pernapasan, termasuk SARS-CoV-1, IFN tipe I dan III (yang disebut IFN "bawaan"), tampaknya berperan dalam membatasi infeksi dengan membentuk keadaan seluler yang resisten terhadap virus dan mengaktifkan respons imun adaptif.

IFN tipe I dan III diproduksi secara sementara di dalam sel setelah interaksi antara turunan mikroba dan PRR seluler. Interaksi ini mengaktifkan dua kaskade pensinyalan intraseluler : transkripsi dan aktivasi faktor nuklir kB (NF-kB) dan faktor pengatur interferon . Aktivasi ini merangsang produksi sitokin proinflamasi dan IFN tipe I dan III. Melalui jalur pensinyalan JAK-STAT, IFN menginduksi ekspresi gen yang distimulasi IFN. Mekanisme ini menghasilkan dua jalur pertahanan: resistensi antivirus selulerjalur dan jalur perekrutan sel melalui produksi beberapa kemokin. Mekanisme pelepasan virus berdasarkan perolehan karakteristik resistensi genetik diketahui menentang garis pertahanan ini¹⁵.

IFN tipe I (IFN- α/β) berada di lini pertama respons imun bawaan terhadap infeksi virus, menginduksi resistensi virus pada sel yang terinfeksi (efek autokrin) dan sel di sekitarnya (efek parakrin), yang mana mereka mengganggu virus dan sel. replikasi. Infeksi SARS-CoV-1 dan MERS-CoV yang menyebabkan penyakit pernafasan akut ditandai dengan respon inflamasi yang tidak teratur dimana produksi IFN tipe I yang tertunda menyebabkan akumulasi makrofag monosit inflamasi. Data terbaru juga menunjukkan kemungkinan disregulasi IFN tipe I dan III dalam respons terhadap SARS-CoV-2. Blanco-Melo dkk tentang analisis transkriptomprofil berbagai jenis sel, menunjukkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 menghasilkan ekspresi IFN I dan IFN III yang sangat rendah dan respons terbatas dari gen yang distimulasi IFN, sekaligus menginduksi ekspresi normal kemokin dan gen sitokin proinflamasi. Penelitian lain mengidentifikasi gangguan respons IFN tipe I pada pasien COVID-19 dengan penyakit parah atau kritis, disertai dengan viral load dalam darah yang tinggi dan respons inflamasi yang dipicu oleh NF- κ B yang berlebihan, terkait dengan peningkatan faktor nekrosis tumor (TNF)- α dan interleukin (IL)-6¹⁶¹⁶.

Temuan terbaru dari model hewan mengenai infeksi SARS-CoV-2 menunjukkan bahwa IFN tipe I dan III berkontribusi membatasi penyebaran virus lokal (tipe III) dan sistemik (tipe I). Namun mereka juga berpendapat bahwa IFN tipe I dapat menginduksi respon inflamasi sistemik dan paru yang intens. Blanco-Melo dkk dalam studi terbarunya mengenai respons transkripsional terhadap SARS-CoV-2 dibandingkan dengan virus pernapasan lainnya (influenza A dan SARS-CoV-1), melaporkan temuan yang menunjukkan adanya disregulasi respons inang, sejak SARS-CoV-2 tidak memicu tanggapan IFN I/III yang kuat (setidaknya pada viral load yang lebih rendah) namun menginduksi produksi kemokin yang kuat yang mampu merekrut sel-sel inflamasi. Dalam model eksperimental ini,

yang mencakup garis sel paru, model hewan, dan sampel *ex vivo* (jaringan paru-paru dari pasien dengan COVID-19), mereka juga menunjukkan induksi signifikan kemokin terkait monosit dan neutrofil (masing-masing CCL2 dan CCL8 dan CXCL2 dan CXCL8). Temuan mereka konsisten dengan data dari pasien COVID-19 yang secara khas menunjukkan neutrofilia perifer, sebuah biomarker prognostik dan dalam kasus yang paling parah, dominasi makrofag paru yang berasal dari perifer.

4. Interleukin

IL-1 adalah sitokin penting lainnya yang terkait dengan peradangan dan kekebalan bawaan. Ini terutama diproduksi oleh fagosit mononuklear yang diaktifkan dan dapat menginduksi sitokin proinflamasi lainnya seperti IL-6 dan TNF. Meskipun IL-1 yang diberikan dalam dosis rendah dapat bersifat protektif, kadar IL-1 yang tinggi selama infeksi dapat merugikan. IL-1 yang diaktifkan oleh SARS-CoV-2 merangsang sekresi IL-6 dan TNF, suatu kompleks proinflamasi yang dapat memicu badai sitokin dengan efek buruk pada paru dan sistemik. Selain itu, sekarang jelas bahwa IL-1 dan sitokin terkait (IL-33, IL-18), selain berpartisipasi dalam peradangan generik klasik, juga mengatur kekebalan bawaan dan peradangan sebagai respons terhadap tantangan mikroba atau lingkungan yang berbeda. Misalnya, diferensiasi dan polarisasi sel limfoid bawaan (ILC-3/Th17) juga didorong oleh IL-1¹⁷.

5. Neutrofil

Data eksperimental menunjukkan bahwa neutrofil mungkin juga terlibat dalam patogenesis COVID-19,34 karena infeksi SARS-CoV-2 menginduksi CXCL2 (GRO β) dan CXCL8 (IL-8), dua kemokin yang merekrut neutrofil. Hipotesis ini konsisten dengan karakteristik neutrofilia perifer yang terlihat pada pasien

COVID-19. Neutrofilia merupakan prediktor outcome yang buruk dan rasio neutrofil terhadap limfosit telah diidentifikasi sebagai faktor risiko independen terhadap penyakit parah dan kematian. Beberapa penulis berpendapat bahwa neutrofil mungkin memiliki peran penting dalam respons inflamasi terhadap COVID-19 dengan memicu cedera organ dan koagulopati (imunotrombosis) melalui infiltrasi jaringan langsung dan pembentukan perangkap ekstraseluler neutrofil (NET) dalam proses yang dikenal sebagai NETosis.

NET adalah jaringan ekstraseluler DNA, histon, protein mikrobisida, dan enzim oksidatif yang dilepaskan sebagai respons terhadap aktivasi neutrofil oleh PPR atau kemokin. Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa NET mungkin mempunyai efek pedang bermata dua. Meskipun NET memiliki aktivitas mikrobisida, pembentukannya yang berkelanjutan juga menstimulasi banyak proses penyakit dan dapat memicu serangkaian reaksi inflamasi yang merusak jaringan di sekitarnya, memfasilitasi mikrotrombosis, dan mengakibatkan kerusakan organ permanen pada sistem paru, kardiovaskular, dan ginjal. Veras dkk dalam studi otopsi, melaporkan peningkatan konsentrasi NET dalam plasma, aspirasi trakea, dan spesimen jaringan paru-paru dari pasien COVID-19, dan juga menemukan bahwa neutrofil yang bersirkulasi terinfeksi SARS-CoV-2 dan melepaskan NET dalam jumlah tinggi. Hasil di atas menunjukkan bahwa neutrofil berperan dalam respons imun bawaan terhadap infeksi SARS-CoV-2, dan nekroinflamasi terkait NET mungkin memiliki peran penting dalam menyebabkan badai sitokin pada COVID-19, serta sepsis dan kegagalan multiorgan.

6. Sitokin

Beberapa virus, termasuk SARS-CoV, bersifat sitopatik, yaitu menyebabkan kerusakan sel dan kematian pada jaringan yang terinfeksi melalui piroptosis. Peningkatan kadar IL-1 β ,

salah satu sitokin proinflamasi khas yang dilepaskan selama piroptosis, baru-baru ini dilaporkan pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2. Komponen yang dilepaskan oleh lisis sel epitel pernapasan – ATP, DNA, dll. – kemudian dapat dideteksi sebagai DAMP (pola molekuler terkait kerusakan) oleh PRR sel epitel lain dan makrofag alveolar, menghasilkan aktivasi mereka. Dalam situasi fisiologis, respons di paru-paru bagian dalam ini akan mendukung eliminasi mikroorganisme karena aktivitas pembersihan makrofag alveolar. Namun, beberapa pasien, baik karena viral load yang tinggi dan/atau faktor risiko imunogenetik individu, mungkin mengalami disfungsi respon imun, yang mengakibatkan hiperinflamasi paru sistemik dan/atau difus, yang dipicu oleh produksi sitokin yang berlebihan (sindrom badai sitokin) atau sindrom aktivasi makrofag (MAS)¹⁸.

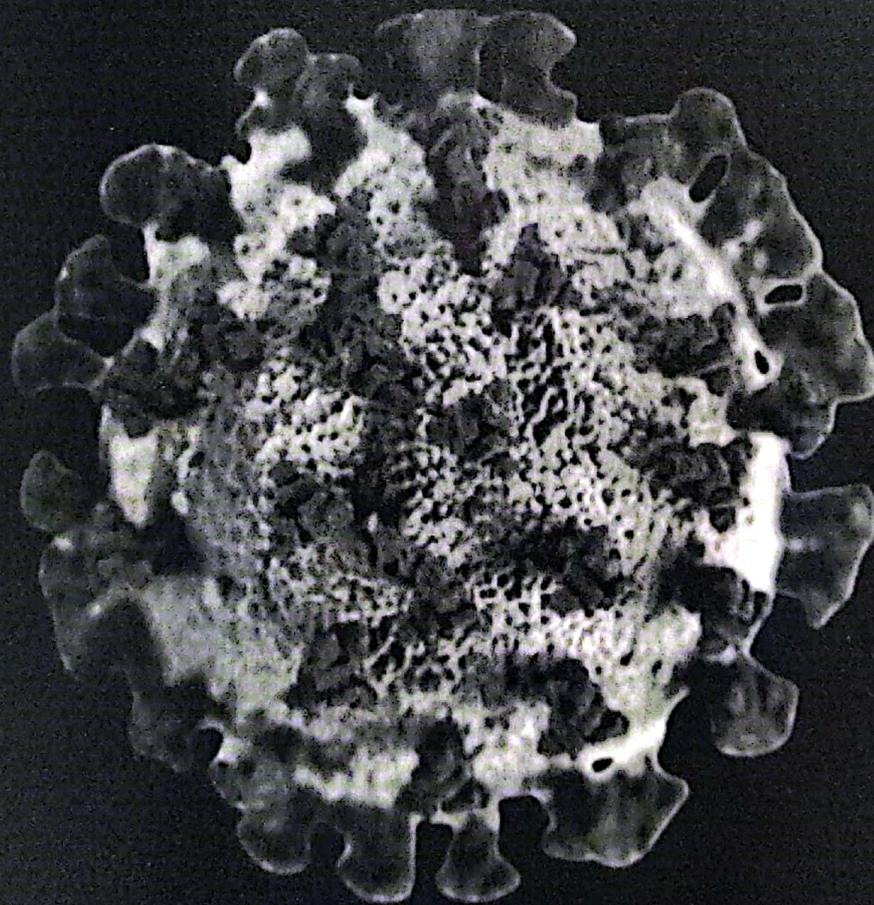
Perubahan terkait usia dapat meningkatkan kerentanan penyakit dan menghambat peningkatan respons imun efektif terhadap SARS-CoV-2 pada lansia. Interaksi antara immunosenescence dan peradangan diduga berkontribusi terhadap badai sitokin pada pasien lanjut usia yang menderita COVID-19. Aktivasi sistem imun yang berlebihan juga telah diamati pada beberapa kelainan autoimun, infeksi, dan neoplastik. Oleh karena itu, istilah "sindrom badai sitokin" dapat diterapkan pada sekelompok penyakit selain COVID-19 dan mungkin juga pada beberapa tahap klinis COVID-19. Peradangan dan keterlibatan multiorgan merupakan ciri khas penyakit ini. Badai sitokin telah dikaitkan dengan ARDS, penyebab utama kematian pada pasien COVID-19, dan gambaran klinis yang mirip dengan MAS dapat diamati pada sebagian pasien dengan penyakit parah. Dalam konteks ini, beberapa penulis berpendapat bahwa COVID-19 mungkin termasuk dalam spektrum sindrom hiperferritinemia. Namun, tidak semua pasien COVID-19 memenuhi kriteria diagnostik sindrom hiperferritinemia, karena kadar ferritin mereka sedikit meningkat dan paru-paru merupakan organ

target pada penyakit parah. Masih belum jelas apakah feritin hanya merupakan protein fase akut atau merupakan mediator patogen aktif pada COVID-19.

Peningkatan kadar plasma untuk berbagai sitokin telah diamati pada pasien COVID-19 yang berada di perawatan kritis. Tingkat sirkulasi IL-6 tampaknya berhubungan dengan prognosis pada pasien ini, bersama dengan ekspresi penanda seluler yang menunjukkan aktivasi monosit proinflamasi, baik di paru-paru atau di sirkulasi. Beberapa penelitian eksperimental, menggunakan garis sel atau jaringan paru ex vivo telah mengkonfirmasi induksi kemokin yang dimediasi SARS-CoV-2 seperti CCL2 (MCP-1), CCL8 (MCP-2) dan CXCL10 (IP10) yang terlibat dalam rekrutmen dan aktivasi makrofag monosit, menunjukkan keterlibatan mereka dalam patogenesis penyakit. sindrom pelepasan sitokin / MAS. Silvin dkk dalam penelitiannya mengamati bahwa COVID-19 yang parah secara khusus dikaitkan dengan ledakan calprotectin yang bersirkulasi, yang mendahului sindrom pelepasan sitokin; rendahnya tingkat monosit non-klasik dalam darah tepi; dan myelopoiesis darurat, yang merangsang pelepasan sel myeloid yang belum matang dan displastik dengan fenotip immunosupresif.

BAB V

UJI SEROLOGI COVID-19



Ketika virus menyerang tubuh manusia dan melepaskan antigen virus ke dalam aliran darah, sistem kekebalan tubuh manusia kemudian dipicu untuk terus memproduksi sejumlah besar antibodi spesifik (IgM/IgA/IgG) yang lebih terkonsentrasi daripada protein antigenik dan bertahan selama a waktu yang lama. Oleh karena itu, dibandingkan dengan antigen virus, peneliti lebih memilih menggunakan antibodi serologis sebagai target diagnostik untuk mengembangkan tes serologis yang lebih cepat, mudah, dan sensitif. Berdasarkan prinsip imunologi, deteksi antibodi spesifik virus menunjukkan hasil yang lebih akurat dibandingkan deteksi imunoglobulin total (Ig). Oleh karena itu, berbagai penelitian telah memilih antibodi spesifik protein S atau N (IgM/IgA/IgG) sebagai target diagnosis SARS-CoV-2. Lebih lanjut, beberapa peneliti bahkan memilih subunit S1 atau RBD (receptor binding domain) sebagai antigen untuk meningkatkan spesifisitas deteksi. Untuk berbagai jenis antibodi ini, IgM dan IgA diproduksi oleh sel imun inang pada tahap awal infeksi sedangkan IgG pada tahap akhir.

Vashist dkk. melaporkan bahwa IgA positif dalam serum 5 hari setelah infeksi sedangkan IgM setelah 10–30^ohari dan IgG setelah 20–90 hari. Oleh karena itu, efektivitas tes serologis COVID-19 pada tahap awal infeksi virus masih belum memuaskan. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa hanya 50% pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 yang memiliki IgM dan IgG positif dalam serumnya satu minggu setelah timbulnya gejala. Namun, konsentrasi antibodi serum akan meningkat secara signifikan seiring berjalannya waktu, sementara viral load akan menurun secara bertahap. Artinya, deteksi serologis lebih efektif dibandingkan RT-PCR pada tahap infeksi menengah-akhir. Terlebih lagi, hasil deteksi serologis dapat mencerminkan tingkat keparahan gejala yang dialami pasien, sedangkan hasil RT-PCR hampir tidak dapat mencerminkan tingkat keparahan gejala yang dialami pasien. Yu dkk. menunjukkan bahwa kadar IgM dan IgG secara signifikan lebih tinggi pada pasien COVID-19 yang parah dibandingkan pada pasien ringan hingga sedang. Saat ini, sebagian

besar alat tes serologis menggunakan IgM dan IgG spesifik sebagai target deteksi. Karena konsentrasi IgA lebih tinggi dibandingkan IgM dan IgG pada tahap awal infeksi beberapa penelitian telah mengusulkan metode deteksi IgA. Selain itu, deteksi gabungan beberapa antibodi diyakini dapat membantu meningkatkan akurasi diagnostik COVID-19.

SPESEMEN UNTUK DETEKSI SARS-COV-2

Jenis dan jumlah spesimen yang tepat berpengaruh signifikan terhadap keakuratan uji diagnostik seperti RT-PCR, LFIA, dan ELISA. RT-PCR umumnya dapat diterapkan pada berbagai jenis sampel untuk diagnosis banyak penyakit, termasuk COVID-19. Berdasarkan beberapa penelitian, RNA SARS-CoV-2 telah ditemukan pada berbagai spesimen klinis, termasuk spesimen saluran pernapasan atas dan bawah; kotoran; serum darah; plasma darah; usapan anal dan sekresi kornea. Namun, analisis komparatif oleh Sharma dkk, menunjukkan bahwa spesimen klinis yang optimal untuk diagnosis harus dapat diakses, non-invasif, memiliki risiko yang lebih kecil terhadap petugas layanan kesehatan yang mengumpulkan spesimen, dan memiliki viral load yang baik untuk tingkat deteksi yang lebih tinggi. Meskipun deteksi virus pada spesimen, seperti darah, urin, dan feses, menunjukkan kemungkinan jalur penularan virus, tingkat deteksi menggunakan spesimen ini rendah dan tidak konsisten, karena jalur penularan utama virus adalah melalui tetesan pernapasan dan virus aerosol.

Beberapa spesimen saluran pernafasan bagian bawah dengan tingkat deteksi yang tinggi seperti lavage bronkoalveolar, biopsi sikat fibrobronkoskop, dan aspirasi endotrakeal tidak ideal karena metode pengumpulan sampel yang invasif dan risiko tinggi menulari petugas kesehatan. Sementara itu, dahak direkomendasikan dalam beberapa penelitian dan meta-analisis karena tingkat deteksinya yang tinggi pada pasien dengan gejala yang dirawat di rumah sakit. Sharma dkk, berpendapat bahwa hal ini secara umum tidak ideal,

terutama untuk pasien dengan batuk kering dan pasien tanpa gejala yang tidak mampu menghasilkan dahak. Mereka juga menemukan rendahnya tingkat deteksi spesimen dahak dalam penelitian mereka untuk mendukung klaim tersebut.

Spesimen saluran pernafasan bagian atas, khususnya usap orofaring dan nasofaring, telah banyak digunakan untuk pemeriksaan komunitas dan keluar dari rumah sakit. Spesimen standar emas untuk mengidentifikasi SARS-CoV-2 adalah usap nasofaring dengan RT-PCR, sebagian karena tingkat deteksinya yang tinggi secara konsisten ditemukan dalam berbagai penelitian, termasuk meta-analisis oleh Czumbel dkk juga menemukan bahwa tingkat deteksi positif melalui usap nasofaring saja lebih tinggi dibandingkan usap hidung atau orofaring saja. Yang penting, gabungan usap nasofaring dengan usap hidung atau orofaring ditemukan memiliki tingkat deteksi yang lebih tinggi dibandingkan usap nasofaring saja.

Spesimen airliur adalah yang paling tidak invasif dan paling mudah dikumpulkan dibandingkan spesimen lain dan memungkinkan untuk diambil sendiri. Beberapa meta-analisis menunjukkan bahwa air liur adalah spesimen alternatif yang sebanding dengan usap nasofaring. Sebuah meta-analisis awal oleh Czumbel et al, menyarankan air liur dengan RT-PCR sebagai kandidat yang menjanjikan untuk dideteksi karena memiliki sensitivitas yang sedikit lebih rendah yaitu 91% (95% CI 80-99%), dibandingkan dengan usap nasofaring, yang memiliki sensitivitas 98% (95% CI 89-100%) ketika diuji pada pasien rawat inap dengan konfirmasi COVID-19. Mengatasi pengujian amplifikasi asam nukleat (NAAT) usap nasofaring yang tidak sempurna sebagai standar referensi, meta-analisis yang lebih baru oleh Butler-Laporte dkk juga mendukung sensitivitas dan spesifisitas spesimen air liur yang serupa dengan usap nasofaring, terutama di lingkungan rawat jalan. Namun, meta-analisis terbaru lainnya oleh Lee et al melaporkan bahwa hasil positif ganda pada usap nasofaring dan air liur secara signifikan lebih rendah dibandingkan hasil positif tunggal pada kedua spesimen. Temuan ini menunjukkan ketidaksesuaian

antara deteksi usap nasofaring dan air liur. Oleh karena itu, dengan temuan yang tidak konsisten, hasil RT-PCR menggunakan air liur, terutama hasil negatif, perlu diinterpretasikan secara hati-hati.

Di sisi lain, immunoassay untuk deteksi COVID-19, seperti LFIA dan ELISA, biasanya menggunakan antibodi dalam serum pengujian yang bereaksi dengan protein SARS-CoV-2 dalam spesimen. Menurut MacMullan dkk, CDC telah menambahkan beberapa jenis spesimen saluran pernapasan atas sebagai daftar pilihan jenis sampel yang direkomendasikan. Variasi pilihan spesimen memungkinkan pengujian yang lebih luas, dan metode pengumpulan yang paling sederhana akan memungkinkan pengujian yang luas dan sering. Meskipun serum adalah sampel yang paling umum digunakan untuk mengidentifikasi antibodi yang diproduksi terhadap berbagai penyakit menular, sampel bercak darah kering dan air liur juga telah berhasil digunakan. Sampel air liur sangat menarik karena bersifat non-invasif dan mudah diperoleh, sehingga memungkinkan pengambilan sendiri dan pengujian skala besar. Seperti yang disebutkan oleh Hettegger dkk, profil antibodi IgG dalam darah dan air liur serupa, dengan titer antibodi untuk Hepatitis B sangat sesuai antara plasma dan air liur.

ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)

ELISA adalah tes serologis klasik yang paling umum digunakan, dengan waktu deteksi rata-rata antara 2 dan 8. Ini ditemukan pada tahun 1960an dan digunakan secara luas dari tahun 1970an hingga sekarang. Menurut sifat protein target yang terdeteksi dan strategi deteksi, ELISA dapat dibagi menjadi ELISA sandwich, ELISA tidak langsung, ELISA antibodi ganda, ELISA kompetitif, ELISA pemblokiran, dan jenis lainnya. Metode ELISA tidak langsung paling umum digunakan dalam diagnosis serologis COVID-19. Proses dasar metode ini adalah melapisi protein virus (N, S), subunit protein S (S1), atau domain protein (RBD) pada pembawa fase padat yang berikatan dengan antibodi serum dan antibodi terkait

enzim sehingga menghasilkan reaksi kromogenik. Selain pengujian serum, Varadhachary et al. telah mengembangkan perangkat ELISA otomatis kecil untuk mendeteksi kadar IgA spesifik SARS-CoV-2 dalam air liur manusia yang dapat digunakan untuk ELISA standar dalam waktu kurang dari 15 menit. Waleed melakukan tes ELISA untuk mendeteksi antibodi terhadap protein S SARS-CoV-2 dan subunit S1/S2 dalam serum dan membandingkan kinerjanya. Mereka menemukan protein S full-length menunjukkan reaktivitas terkuat terhadap IgG, sedangkan S1 menunjukkan spesifisitas tertinggi. Isho dkk. merancang tes ELISA untuk mendeteksi IgG/IgA/IgM spesifik protein S dan spesifik RBD dalam serum pasien. Saat ini, terdapat banyak alat deteksi SARS-CoV-2 komersial yang menargetkan berbagai jenis antigen dan antibodi di pasaran, dan efektivitas alat ini akan dievaluasi. dalam ulasan ini. Karena proses pengoperasian ELISA cukup rumit, beberapa produsen menyelesaikan langkah-langkah yang dienkapsulasi dan ditutup terlebih dahulu dan mencoba menggabungkan langkah-langkah deteksi selanjutnya untuk mempersingkat waktu prosedur¹⁹.

ELISA tidak setepat tes yang mengidentifikasi RNA virus untuk mendeteksi infeksi COVID-19 pada tahap awal. Hal ini dikarenakan penggunaan ELISA pada tahap awal infeksi untuk mendiagnosis respons antibodi terhadap virus SARS-CoV-2 dapat memberikan hasil negatif palsu, karena antibodi pasien sebagian besar berkembang pada fase pemulihan, yaitu pada minggu ke-2. infeksi. Seperti yang disebutkan oleh Deeks dkk, tes ELISA memiliki sensitivitas yang terlalu rendah untuk digunakan sebagai teknik diagnostik utama COVID-19 pada minggu pertama setelah timbulnya gejala. Namun, tes ini mungkin masih berguna pada individu yang antibodinya muncul kemudian, ketika tes RT-PCR tidak dilakukan atau terdapat hasil negatif. Hasil tes juga bisa menjadi positif palsu karena penyakit serupa COVID-19 yang mendahuluinya sehingga mengacaukan kekhususan respons antibodi. Terlepas dari sensitivitasnya yang tinggi, antigen yang digunakan dalam pengujian diagnostik mungkin

bukan protein terbaik untuk dijadikan target diagnostik jika antigen tersebut sangat terkonservasi pada berbagai jenis SARS-CoV-2 pada hewan yang berbeda, seperti yang terjadi pada SARS-CoV, karena hal ini dapat mengurangi spesifisitasnya. Antibodi multipel harus dideteksi untuk menghindari hasil yang salah, dan pada tahap awal infeksi SARS-CoV-2, biomarker lain harus dimasukkan untuk meningkatkan sensitivitas uji ELISA. Selain itu, penggunaan tes positif ELISA sebagai tes konfirmasi pada individu yang divaksinasi masih belum pasti karena hasilnya bisa saja positif palsu karena vaksinasi juga menghasilkan tes antibodi yang positif. Penelitian Tretyn dkk, melaporkan bahwa individu yang tidak terinfeksi dengan dosis pertama vaksin mRNA (2 minggu kemudian) tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan individu yang sembuh dari COVID dalam hal konsentrasi IgG. Oleh karena itu, pengujian COVID-19 lain yang sudah ada seperti RT-PCR dapat melengkapi tes antibodi ELISA untuk deteksi SAR-CoV-2.

Secara umum, ELISA sesuai untuk situasi berdasarkan hal-hal berikut:

- a. Dugaan infeksi COVID-19 terjadi pada pasien yang memiliki hasil RT-PCR negatif namun tidak memiliki bukti epidemiologis atau klinis yang signifikan
- b. Pasien yang terdeteksi setelah timbulnya gejala selama lebih dari 7 hari
- c. Pelacakan kontak
- d. Menilai kemungkinan kekebalan dan kemungkinan perlindungan terhadap infeksi ulang
- e. Penelitian seroepidemiologi untuk lebih memahami peredaran COVID-19 di masyarakat.

Seperti yang diungkapkan oleh Peterhoff dkk, ELISA diperlukan untuk menilai apakah pasien telah pulih dari infeksi sebelumnya. Oleh karena itu, disarankan agar ELISA dapat digunakan untuk memulangkan pasien sembuh yang rentan, seperti pasien yang

dirawat di unit perawatan intensif (ICU).

UJI IMUNOSENSI CHEMILUMINESCENCE

Prinsip CLIA mirip dengan ELISA yang memanfaatkan afinitas pengikatan yang tinggi antara antigen virus dan antibodi inang, namun perbedaannya adalah CLIA menggunakan reaksi kimia untuk menghasilkan probe kimia bercahaya untuk mendeteksi sinyal positif. Biasanya, hasil CLIA diperoleh dalam 0,5–2 jam. Seperti ELISA, CLIA adalah pengujian throughput tinggi dengan akurasi lebih tinggi dan rasio signal-to-noise yang rendah. Mengambil IgG spesifik protein S, misalnya, manik-manik magnetik terkonjugasi S diinkubasi bersama dengan sampel serum dan antibodi terkait enzim anti-manusia untuk menghasilkan chemiluminescence. Saat ini, langkah deteksi setelah antigen terkonjugasi manik magnetik biasanya dilakukan dengan penganalisis immuno-luminescence kimia, yang sangat mempersingkat waktu deteksi namun meningkatkan ketergantungan pada instrumen deteksi besar. Cai dkk. menggunakan deteksi gabungan antibodi IgM dan IgG dan meningkatkan kinerja deteksi CLIA dibandingkan dengan deteksi antibodi tunggal. Mereka mengamati tingkat positif sebesar 81,52% untuk tes IgM dan IgG, lebih tinggi dibandingkan tes IgG (57,2%) atau tes IgM (71,4%) saja. Mereka menggunakan magnetic chemiluminescent enzim immunoassay (MCLIA) untuk mendeteksi antibodi terhadap antigen N dan S dari SARS-CoV-2. Demikian pula, Ma dkk. menggunakan metode CLIA untuk mendeteksi IgA, IgM, dan IgG spesifik RBD dalam darah pasien infeksi SARS-CoV-2, dengan sensitivitas masing-masing 98,6, 96,8, dan 96,8%, dan spesifisitas 98,1, 92,3, dan 99,8%, masing-masing. Pada deteksi gabungan ketiga antibodi tersebut, sensitivitas dan spesifisitas masing-masing meningkat menjadi 99,5 dan 100%. Saat ini, keakuratan hasil pengujian CLIA seringkali lebih tinggi dibandingkan hasil metode lain.

IMMUNOASSAY ALIRAN LATERAL

Lateral flow immunoassay (LFIA) adalah tes berbiaya rendah, sederhana, cepat, dan portabel. Ini banyak digunakan dalam ilmu biomedis, pertanian, pangan, dan lingkungan. Misalnya, alat tes kehamilan di bidang kesehatan merupakan keberhasilan penerapan teknologi ini. Pada tahun 1988, anak perusahaan Unilever menemukan tes kehamilan komersial pertama di rumah berdasarkan tes aliran melintang. Sebenarnya, LFIA adalah platform deteksi dan analisis berbasis kertas. Metode diagnostik instan ini hanya memerlukan waktu 3–30 menit untuk menyelesaikan semua proses serta sejumlah kecil beban. Berbagai sampel biologis dapat digunakan untuk mendeteksi LFIA, termasuk serum, plasma, darah utuh, urin, air liur, air mata, dan cairan lainnya. Dengan menyedot sampel cairan, antibodi yang terfiksasi pada tongkat celup dapat berinteraksi dengan molekul target.

Sebagian besar tes LFIA untuk diagnosis COVID-19 menggunakan emas koloid yang diberi label antigen SARS-CoV-2. Setelah mengidentifikasi antibodi yang sesuai, antibodi SARS-CoV-2 dapat menangkap antigen virus dari serum atau darah utuh. Oleh karena itu, LFIA berpotensi digunakan untuk diagnosis serologis dan instan COVID-19 dalam skala besar. Proses LFIA untuk diagnosis antibodi COVID-19 sangatlah sederhana. Mengambil IgG spesifik protein S, misalnya, setetes darah utuh ditambahkan ke bantalan sampel dan kemudian dibuat mengalir melalui bantalan pelepas konjugat yang mengandung IgG spesifik protein S dan IgG kontrol (seperti IgG kelinci) yang terkonjugasi dengan warna atau partikel fluoresen. Disertai dengan aliran larutan, kompleks terkonjugasi partikel berwarna berikatan dengan antibodi spesifik yang diimobilisasi di wilayah deteksi. Meskipun LFIA saat ini merupakan tes serologis yang paling mudah digunakan untuk SARS-CoV-2, LFIA cenderung memberikan hasil negatif palsu dan positif palsu dibandingkan metode lainnya. Hu dkk. menemukan bahwa EDTA-K2 dapat dikhelat dengan emas koloid, dan emas koloid khelat diadsorpsi pada

bantalan pelepas konjugat, yang secara signifikan meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas diagnosis²⁰.

Stieber dkk. melaporkan perangkat deteksi LFIA yang menggunakan nanopartikel fluoresen sebagai sinyal antibodi terhadap SARS-CoV-2, menunjukkan spesifisitas dan sensitivitas 100% melalui deteksi kualitatif antibodi IgM, IgA, dan IgG terhadap SARS-CoV-2. Hasil penelitian ini memerlukan evaluasi independen lebih lanjut, namun jika lebih banyak peneliti dapat terus meningkatkan akurasi deteksi LFIA, metode ini akan menampilkan nilai aplikasi komersial yang lebih besar.

Secara umum, tes LFIA berbasis antigen cocok dilakukan pada darah lengkap, serum, dan plasma, sehingga juga mengurangi risiko paparan sampel virus saat mendiagnosis pasien dengan COVID-19. Menusuk jari untuk mengambil darah seseorang membuat tes ini mudah digunakan, karena tidak memerlukan tenaga profesional. Tes ini dapat dilakukan di ruang publik mana pun dan kapan pun diinginkan. Selain itu, tes LFIA memungkinkan skrining terhadap sejumlah besar pembawa penyakit tanpa gejala dalam waktu singkat. Saat ini, dengan munculnya varian Delta dan Omicron yang dominan dan sangat mudah menular, memiliki alat tes yang memungkinkan pemeriksaan dalam skala besar dan cepat mungkin tampaknya merupakan pilihan terbaik. COVID-19 dapat dibedakan dari infeksi virus pernafasan lainnya, seperti influenza, dengan bantuan LFIA. Selain itu, LFIA berdampak pada negara-negara berpendapatan rendah karena penyelesaiannya yang cepat dan harga yang lebih rendah.

Ada beberapa keterbatasan LFIA yang penting untuk dipertimbangkan. Pertama, karena rendahnya sensitivitas tes, respons antibodi terhadap SARS-CoV-2 dapat menghasilkan hasil negatif palsu pada tahap awal infeksi. Sensitivitas juga dapat menurun ketika diuji terhadap pasien dengan gejala infeksi SARS-CoV-2 ringan atau ringan, karena mereka hanya mampu menghasilkan antibodi dalam jumlah kecil. Selain itu, tidak ada standar IgG yang tersedia, sehingga

pengujian tidak dapat ditingkatkan dari kuantifikasi semikuantitatif menjadi kuantifikasi akurat. Terlebih lagi, jika jumlah antigen dalam suatu sampel berada di bawah batas deteksi (LOD), ada kemungkinan besar hasil negatif. Terlepas dari keterbatasan yang ada, LFIA memainkan peran penting dalam mengelola kesehatan masyarakat dan merupakan alat surveilans yang sangat baik untuk memantau mereka yang berpotensi terinfeksi SARS-CoV-2. LFIA memang memiliki kemampuan untuk menyaring lebih banyak orang tanpa gejala dalam waktu singkat dibandingkan dengan RT-PCR. Namun demikian, mengingat keterbatasan tes antigen, LFIA tidak dapat menggantikan RT-PCR sebagai alat tes konfirmasi, namun LFIA merupakan alat tes skrining yang hebat atau strip tes pelengkap. Karena potensi LFIA yang diuraikan sebelumnya, kami mendesak penelitian di masa depan untuk fokus pada peningkatan sensitivitas dan spesifisitas untuk menghilangkan kemunduran LFIA ini.

UJI IMUNOFLUORESENSI

IFA dan ELISA memiliki strategi deteksi yang serupa, hanya saja hasil tes IFA ditunjukkan dengan mikroskop fluoresensi. Proses deteksi dasar IFA adalah dengan menempelkan sel hewan yang terinfeksi SARS-CoV-2 (seperti sel Vero) pada kaca objek, yang diinkubasi dengan serum pasien. Setelah menambahkan antibodi sekunder anti-manusia kambing berlabel protein fluoresen, hasilnya dapat diperoleh di bawah mikroskop fluoresensi. Proses ini membutuhkan virus SARS-CoV-2 yang hidup di dalam sel, sehingga meningkatkan potensi risiko infeksi. Selain itu, metode IFA mengharuskan orang untuk mengamati intensitas fluoresensi sel di bawah mikroskop, sehingga hasilnya subjektif sampai batas tertentu. Tes IFA juga lebih rumit, subjektif, dan memakan waktu. Karena kelemahan tersebut, tes IFA belum banyak digunakan dalam diagnosis serologis infeksi SARS-CoV-2.

METODE DETEKSI RT-PCR

Prinsip dasar RT-PCR mengacu pada reaksi berantai reverse transkriptase polimerase secara real-time. RT-PCR untuk deteksi dan diagnosis telah banyak digunakan selama pandemi COVID-19, termasuk untuk pengendalian perbatasan dalam negeri dan internasional, penerimaan dan pemulangan dari rumah sakit atau pusat karantina, dan pengawasan epidemiologi di masyarakat. Yang terpenting, standar emas untuk mendiagnosis penyakit yang sangat menular ini adalah RT-PCR. Individu yang terinfeksi virus dapat diidentifikasi dengan cepat, bahkan sebelum menunjukkan gejala apa pun.

Umumnya, RT-PCR bekerja dengan mendeteksi nukleotida virus dengan menyalin secara terbalik asam ribonukleat (RNA) virus menjadi asam deoksiribonukleat komplementer (cDNA) dan memperkuat cDNA dengan adanya transkriptase balik, asam deoksiribonukleat (DNA) polimerase, primer spesifik, dan nukleotida bebas.

RT-PCR dapat bersifat kualitatif, semikuantitatif, dan kuantitatif, dimana RT-PCR kualitatif adalah yang paling banyak digunakan untuk diagnosis COVID-19. Meskipun RT-PCR kualitatif dapat mendeteksi ada atau tidaknya urutan nukleotida virus, RT-PCR kuantitatif juga dapat menentukan jumlah salinan RNA virus (dikenal sebagai kuantifikasi viral load). Hal ini dilakukan dengan memasukkan molekul reporter fluoresen yang menghasilkan fluoresensi setelah amplifikasi cDNA. Oleh karena itu, sampel dari individu menular dengan viral load lebih besar menghasilkan fluoresensi yang lebih tinggi. Di sisi lain, RT-PCR semikuantitatif dapat memperkirakan jumlah salinan relatif RNA virus berdasarkan gen 'housekeeping' yang diketahui. Secara singkat, jumlah salinan dapat diperkirakan dari nilai ambang batas siklus RT-PCR (Ct) menggunakan kurva standar nilai Ct dari sampel pengenceran serial dan perkiraan viral load²¹.

Aplikasi, kelebihan dan kekurangan Garis waktu hasil positif dengan RT-PCR bervariasi berdasarkan tahap penyakit, di mana individu yang terinfeksi kemungkinan besar akan terdeteksi positif pada awal timbulnya gejala. Interpretasi hasil positif perlu dipahami karena hal ini berkaitan dengan implikasi seperti menentukan status kesembuhan klinis pasien yang dirawat dan menentukan tingkat penularan dari individu yang diuji untuk tujuan isolasi. Secara umum, tujuan tes dapat berupa (a) tes infeksi untuk mendeteksi seseorang yang terinfeksi, (b) tes infektivitas untuk mengukur apakah seseorang menularkan atau tidak, atau (c) tes kesembuhan untuk mengamati apakah seseorang terinfeksi atau tidak. infeksi telah mereda.

Dalam hal tes infeksi, RT-PCR berguna untuk memastikan kasus bahkan sebelum timbulnya gejala karena tingkat deteksinya yang lebih baik (yaitu kemampuan untuk memberikan hasil positif) dibandingkan alat diagnostik lainnya. Namun, orang yang terinfeksi dan tidak menunjukkan gejala atau tidak menunjukkan gejala kemungkinan besar tidak akan memilih tes RT-PCR karena metode usapannya yang invasif, mahal, dan tidak memerlukan layanan di tempat perawatan. Mengingat masa inkubasi rata-rata yang relatif lama yaitu 5-6 hari dan infeksi besar yang terjadi selama fase tanpa gejala untuk varian Omicron yang saat ini dominan, RT-PCR mungkin bukan tes yang ideal untuk tujuan skrining cepat. Meskipun demikian, RT-PCR tetap menjadi cara terbaik untuk mendeteksi infeksi, seperti untuk memastikan individu yang memiliki gejala atau kontak dekat, pengawasan komunitas, atau pengujian untuk perjalanan internasional. Meski begitu, kelemahan RT-PCR dalam mendeteksi infeksi adalah ketidakmampuannya membedakan antara infeksi ulang atau reaktivasi COVID-19 (digambarkan sebagai kekambuhan) dari pelepasan virus yang berkepanjangan dari infeksi awal sebelumnya yang mungkin masih memberikan hasil RT-PCR positif lama setelahnya. pemulihan. Dengan menilai kekambuhan pada pasien dengan RT-PCR positif yang berulang kembali berdasarkan penilaian klinis, analisis epidemiologi, atau pengurutan

genom virus, setidaknya dua penelitian telah mengkonfirmasi bahwa kekambuhan COVID-19 memang terjadi meskipun sangat jarang. Dalam kedua penelitian tersebut, sebagian besar RT-PCR positif SARS-CoV-2 yang terlambat terdeteksi tidak konsisten dengan kekambuhan yang sebenarnya. Oleh karena itu, hasil positif RT-PCR harus dilihat berdasarkan konteks sebelum menyimpulkan adanya infeksi pada individu yang dites, terutama bagi mereka yang diketahui memiliki riwayat infeksi COVID-19.

Selanjutnya, untuk memutuskan apakah individu yang terinfeksi perlu diisolasi atau dikeluarkan dari karantina, uji penularan dapat dilakukan melalui RT-PCR kuantitatif atau semikuantitatif. Infektivitas diukur dengan melihat nilai Ct dari RT-PCR yang umumnya berkorelasi berbanding terbalik dengan viral load. Memang benar, penelitian yang menyelidiki hubungan antara nilai Ct dan infektivitas melaporkan kepositifan kultur sel yang lebih tinggi (didefinisikan sebagai penanda infektivitas) untuk nilai Ct yang lebih rendah. Oleh karena itu, menentukan nilai batas Ct sangat penting untuk menentukan kisaran nilai Ct mana yang aman untuk mengkategorikan seseorang sebagai orang yang menular atau tidak. Seperti yang disebutkan oleh Rao dkk dan Han dkk, perangkat RT-PCR kuantitatif yang berbeda dapat menggunakan kurva standar yang berbeda untuk mengukur nilai Ct. Nilai Ct yang sama pada alat yang berbeda dapat menunjukkan jumlah viral load yang berbeda. Oleh karena itu, nilai batas Ct untuk kit yang berbeda berbeda-beda dan tidak boleh distandarisasi untuk diagnosis yang dapat diandalkan.

Terakhir, tes kesembuhan dapat dilakukan untuk mengamati status pasien untuk tujuan keluar dari isolasi. Namun, beberapa pasien masih dapat terdeteksi positif melalui RT-PCR usap nasofaring lebih dari 8 minggu setelah timbulnya gejala karena pelepasan virus yang berkepanjangan, meskipun waktu rata-rata untuk pemulihan klinis hanya sekitar 14-15 hari setelah timbulnya gejala. Oleh karena itu, panduan yang ada saat ini mengesampingkan perlunya izin tes

RT-PCR untuk memulangkan pasien COVID-19²².

Mempertanyakan status standar emas RT-PCR untuk diagnosis COVID-19. Status RT-PCR sebagai standar emas untuk diagnosis COVID-19 sebelumnya ditentang oleh penelitian Wikramaratna dkk melaporkan bahwa kemungkinan seseorang dengan infeksi terdeteksi positif menurun ketika mereka dites setelah timbulnya gejala. Penelitian lain mengevaluasi sensitivitas RT-PCR usap nasofaring menggunakan kecurigaan klinis yang tinggi terhadap COVID-19 sebagai standar referensi. Mereka melaporkan bahwa tingkat negatif palsu SARS-CoV-2 RT-PCR adalah sedang (47,3%, interval kepercayaan (CI) 95% 44,4–50,3%) pada pasien dengan gejala. Namun, gejala yang parah berhubungan dengan viral load yang lebih besar sehingga lebih mungkin terdeteksi. Secara khusus, keterlambatan tes sejak timbulnya gejala tidak dapat menjadi penyebab tingkat negatif palsu RT-PCR yang dilaporkan karena tidak ada perbedaan yang signifikan antara waktu penundaan dan tingkat negatif palsu dalam penelitian ini. Selain keterlambatan tes, penelitian lain menemukan beberapa penyebab berkurangnya sensitivitas RT-PCR. Pertama, perangkat yang berbeda dapat berbeda secara signifikan dalam konsentrasi deteksi terendahnya, seperti yang ditunjukkan dalam penelitian yang dilakukan oleh Zhou dkk pada berbagai alat deteksi RT-PCR SARS-CoV-2, termasuk Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC) dan WHO. Kedua, sensitivitas juga dapat berkurang karena ketidakcocokan gen target pada lokasi pengikatan primer atau probe. Ketidakcocokan dapat disebabkan oleh munculnya mutasi pada varian baru atau masalah primer/probe, seperti primer yang mengandung nukleotida yang mengalami degenerasi.

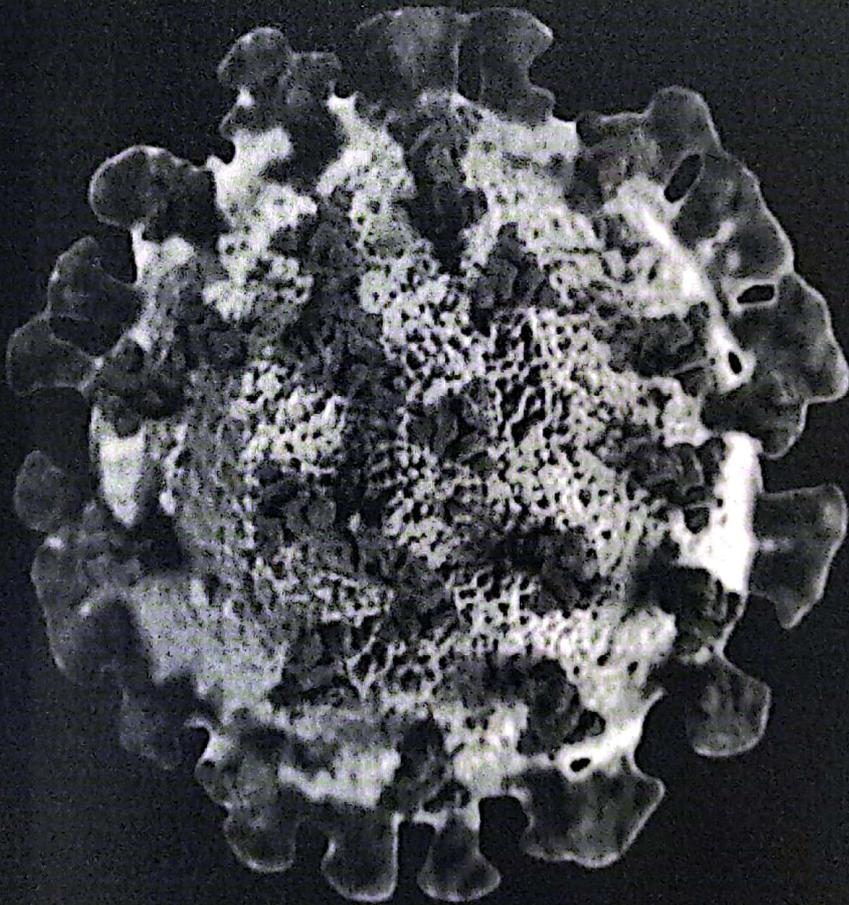
Meskipun RT-PCR banyak digunakan untuk mengkategorikan individu yang menular dan tidak menular dengan mengandalkan korelasi umum antara nilai Ct dan infektivitas, terdapat beberapa permasalahan dalam hal ini. Pertama, viral load seseorang dapat berbeda pada jenis spesimen klinis yang berbeda seperti air liur

dan usap tenggorokan. Oleh karena itu, nilai Ct untuk infektivitas sebaiknya digunakan untuk jenis spesimen yang secara konsisten melaporkan viral load tertinggi. Sebuah studi oleh Sharma dkk melaporkan bahwa gabungan usap nasofaring dan orofaring memiliki rata-rata nilai Ct terendah dibandingkan dengan usap nasofaring, usap orofaring, dan sputum. Dengan demikian, mungkin gabungan usap nasofaring dan orofaring akan menjadi standar spesimen yang baik untuk menghubungkan nilai Ct dengan infektivitas. Selain itu, penggunaan nilai RT-PCR Ct sebagai proksi penularan tidak memberikan kepastian mengenai status vaksinasi. Untuk menilai apakah viral load yang serupa antara individu yang divaksinasi dan tidak divaksinasi memiliki tingkat penularan yang serupa, Riemersma dkk sampel yang dikultur dengan nilai Ct rendah (<25) dari yang divaksinasi (n=39) dan tidak divaksinasi (n=17). Mereka tidak mengamati perbedaan antara kedua kelompok karena SARS-CoV-2 yang menular terdeteksi di hampir semua sampel yang dikultur. Sebaliknya, sebuah penelitian kecil oleh Ke et al dan cetakan penelitian yang lebih besar oleh Shamier dkk melaporkan bahwa untuk viral load tertentu, sampel dari individu yang divaksinasi memiliki kemungkinan kultur positif yang lebih rendah dibandingkan sampel dari individu yang tidak divaksinasi. Oleh karena itu, agar nilai Ct dapat digunakan sebagai proksi tingkat penularan dengan lebih baik, diperlukan standarisasi jenis spesimen dan pemahaman yang lebih baik mengenai hubungan antara viral load dan tingkat penularan pada individu yang divaksinasi.

Dengan mempertimbangkan permasalahan yang terkait dengan RT-PCR, kami menyarankan bahwa hasil negatif dari RT-PCR perlu ditafsirkan berdasarkan konteks dan tidak dianggap sebagai hasil negatif yang sebenarnya. Penurunan sensitivitas yang dilaporkan dan tingkat negatif palsu yang moderat perlu diperhitungkan ketika menggunakan RT-PCR untuk mendiagnosis COVID-19 atau sebagai standar referensi dalam penelitian. Secara klinis, relatif lebih aman untuk tidak menyingkirkan kemungkinan adanya COVID-19 pada

pasien yang mencurigakan dengan gejala hanya dari satu hasil RT-PCR negatif. Praktisnya, sensitivitas perangkat RT-PCR harus terus dinilai terutama untuk varian yang lazim saat ini, dan hanya perangkat dengan sensitivitas sangat tinggi yang boleh digunakan untuk pengujian sampel campuran (yaitu sampel dari individu berbeda yang dicampur dalam tabung untuk pengujian).

BAB VI IMUNOTERAPI PADA COVID-19



Saat ini, belum ada modalitas pengobatan spesifik yang terbukti untuk COVID-19. Perawatan awal terutama bersifat suportif, termasuk terapi oksigen, dukungan ventilator pada pasien dengan gagal napas, antibiotik untuk mencegah infeksi bakteri sekunder, antiinflamasi dan manajemen cairan. Sejak wabah COVID-19, para ilmuwan mulai mengevaluasi dampak obat anti-virus yang tersedia saat ini terhadap virus tersebut. Karena SARS-CoV-2 adalah virus RNA, analog adenosin seperti remdesivir dapat memblokir proses sintesis RNA virus. Remdesivir telah menunjukkan perbaikan klinis dan penurunan angka kematian. Analog nukleosida lainnya, seperti ribavirin, digabungkan dengan IFN beta-1b, lopinavir-ritonavir melalui tiga terapi dalam uji klinis fase 2 untuk pengobatan.

Imunoterapi telah mencapai hasil yang luar biasa dalam pengobatan banyak penyakit seperti kanker dan infeksi virus. Penggunaan agen peningkat kekebalan untuk meningkatkan dan memperkuat sistem kekebalan tubuh dapat memberikan dampak positif pada pengobatan COVID-19.

IMUNOTERAPI DENGAN ANTIVIRUS

Menghilangkan virus sedini mungkin kemungkinan besar akan mencegah atau membatasi rangkaian disregulasi kekebalan tubuh dan juga keparahan penyakit. Salah satu aspek yang penting untuk disebutkan adalah bahwa penelitian baru memberikan informasi penting mengenai terapi antivirus, seperti remdesivir dan molnupiravir untuk COVID-19. Namun, karena ini tidak dianggap sebagai obat imunomodulator, kami tidak akan fokus pada penggunaannya, namun pada penelitian yang menggunakan obat imunoterapi. Penghapusan virus berbasis kekebalan dengan plasma konvalesen poliklonal atau antibodi monoklonal manusia terhadap protein lonjakan SARS-CoV-2 dapat mencegah infeksi pada individu rentan yang berisiko atau dapat meningkatkan hasil pada mereka yang terjangkit COVID-19, dengan kedua mekanisme tersebut berkontribusi terhadap pengurangan keparahan penyakit

dan peningkatan hasil. Namun perlu dicatat bahwa peran reseptor gamma Fc masih kontroversial dalam patogenesis COVID-19, dengan beberapa literatur merujuk pada perannya sebagai faktor peningkat penyakit.

Terdapat data yang relatif kuat mengenai kemanjuran plasma konvalesen ketika plasma titer tinggi digunakan pada tahap awal infeksi parah, dengan data pertama mengenai penggunaan plasma konvalesen pada penyakit menular dimulai pada tahun 1930an, dan pengobatan ini telah dieksplorasi pada penyakit COVID -19 sejak awal pandemi. Tinjauan sistematis langsung yang dilakukan oleh Cochrane Collaboration on SARS-CoV-2 convalescent plasma menganalisis data dari uji klinis acak yang telah dilakukan pada tanggal 20 Mei Namun, pada pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah dan pasien lanjut usia yang mungkin mengalami immunosenescence, pemberian plasma konvalesen secara dini tampaknya berpotensi memberikan manfaat, meskipun hal ini didasarkan pada uji coba yang lebih kecil dengan jumlah pasien yang lebih sedikit.

Strategi lainnya adalah penggunaan antibodi monoklonal, yang berbeda dari plasma konvalesen, karena antibodi tersebut bekerja melawan satu target yang telah ditentukan, seperti protein lonjakan, dengan aktivitas penetralan yang tinggi. Pada pasien rawat jalan berisiko tinggi, kombinasi bamlanivimab dan etesevimab mengurangi rawat inap terkait COVID-19, mengurangi viral load dan durasi penyakit, serta menurunkan angka kematian. Persiapan antibodi lain, kombinasi antibodi monoklonal casirivimab dan imdevimab (REGEN-COV), mengurangi angka kematian dalam 28 hari di antara pasien rawat inap yang seronegatif pada awal. Imunoterapi dengan antivirus kemungkinan besar memberikan potensi terapeutik jika diberikan sejak dini, terutama sebelum antibodi endogen berkembang. Meskipun pengobatan ini mungkin tidak memberikan manfaat ketika produksi antibodi endogen meningkat pada tahap akhir penyakit, secara teoritis pengobatan ini mungkin bermanfaat bagi beberapa pasien, misalnya pasien dengan

sistem kekebalan tubuh lemah dan tetap seronegatif dengan viral load persisten yang terdeteksi.

IMUNOTERAPI MENARGETKAN MEDIATOR IMUN

Respon imun juga dapat dimodulasi dengan menargetkan mediator yang dipicu oleh virus dan menggerakkan beberapa mekanisme efektor. Ini bisa bersifat non-spesifik dan luas, seperti kortikosteroid, atau sangat ditargetkan, seperti menghambat satu sitokin tertentu.

KORTIKOSTEROID

Pengamatan bahwa efek menguntungkan steroid signifikan pada pasien yang sakit dapat dijelaskan oleh efek pleiotropik steroid yang menargetkan berbagai komponen patofisiologis COVID-19 yang terdapat pada penyakit parah. Meskipun hal ini mungkin menjelaskan mengapa begitu banyak pasien mendapatkan manfaatnya, hal ini juga menyulitkan untuk menentukan siapa yang perlu diobati dengan kortikosteroid ketika penyakitnya berkembang menjadi parah. Pertimbangan penting lainnya adalah kemungkinan penggunaan kortikosteroid yang berlebihan, terutama pada fase awal penyakit ketika pengobatan tersebut dapat menimbulkan efek yang merugikan, sehingga semakin mendukung perlunya panduan imunoterapi²³.

Dalam studi kohort retrospektif terhadap 201 pasien yang dirawat dengan pneumonia COVID-19 terkonfirmasi di Wuhan, Tiongkok, pada awal tahun 2020, pengobatan dengan metilprednisolon dikaitkan dengan penurunan risiko kematian di antara pasien dengan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). Namun, efektivitas penekanan kekebalan yang tidak ditargetkan perlu dibuktikan dengan bukti berkualitas tinggi, idealnya dari penelitian acak, agar dapat diterima oleh komunitas ilmiah.

PENGHAMBAT KINASE

Tirosin kinase juga memiliki efek pleiotropik dan dipandang sebagai target yang menarik dalam pengobatan COVID-19, mengingat kemampuan obatnya yang sudah mapan dan fakta bahwa sebagian besar penghambat tirosin kinase memiliki profil keamanan klinis yang terkenal. Inhibitor tirosin kinase dapat memblokir jalur sinyal sitokin dan banyak jalur efektor imun.

Uji coba double-blind, acak, terkontrol plasebo terhadap 1.033 orang dewasa yang dirawat di rumah sakit karena COVID-19 yang secara acak ditugaskan untuk menerima baricitinib oral (penghambat Janus tyrosine kinase (JAK)) atau plasebo hingga 14 hari menunjukkan bahwa pasien yang menerima baricitinib memiliki waktu pemulihan yang lebih singkat dibandingkan pasien dalam kelompok plasebo. Hal ini merupakan efek tambahan terhadap pengobatan standar, termasuk kortikosteroid, karena 79,3% peserta dengan data yang tersedia menerima kortikosteroid sistemik pada awal. FDA baru-baru ini mengizinkan baricitinib untuk penggunaan darurat guna mengobati COVID-19.

Uji klinis di Belanda terhadap 400 pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit menemukan efek menguntungkan dari imatinib oral (penghambat multi-tirosin kinase sitosol) dibandingkan dengan plasebo terhadap durasi ventilasi mekanis. Perlu dicatat bahwa titik akhir primer tidak terpenuhi, yaitu waktu penghentian ventilasi mekanis dan oksigen tambahan selama lebih dari 48 jam berturut-turut saat masih hidup selama periode 28 hari. Namun, temuan bermanfaat ini memerlukan uji lanjutan untuk memvalidasi hasil ini dan memilih pasien mana yang mungkin mendapat manfaat dari pengobatan dengan imatinib. Penghambat kinase lain yang sedang diselidiki dalam RCT pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit termasuk penghambat yang menargetkan tirosin kinase Bruton (misalnya, ibrutinib, acalabrutinib, dan zanubrutinib), fosfatidilinositol-3-kinase (PI3K)/penghambat target mamalia rapamycin (mTOR) (duvelisib dan temsirolimus), dan penghambat

JAK (seperti ruxolitinib dan tofacitinib).

TERAPI INTERFERON (IFN)

IFN memainkan peran penting dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi SARS-CoV-2. Setelah infeksi virus, reseptor pengenalan pola endogen mengenali materi genetik virus, yang memicu serangkaian respons kaskade hilir seperti sinyal JAK-STAT dan merangsang produksi gen perangsang IFN (ISG) dan IFN-I dan lainnya. Molekul hilir yang dikendalikan oleh ISG dan IFN-I dapat secara langsung menghambat replikasi virus, merekrut dan mengaktifkan sel kekebalan untuk mengatur infeksi virus. Ditemukan bahwa pengikatan protein nonstruktural 1 (NSP1) protein SARS-CoV-2 ke subunit ribosom dapat menghalangi induksi ekspresi IFN dan ISG. TBK1 dapat menginduksi jalur pensinyalan TLR3-IFN dan TMEM173/STING-IFN, dan NSP13 dapat memblokir fosforilasi TBK1 dan menghambat transduksi sinyal, yang mempengaruhi produksi IFN. Transduksi sinyal IFN-I dapat dilawan dengan memblokir transduksi sinyal atau memblokir translokasi nuklir IRF-3.

IFN-I dan IFN-III sangat penting untuk tanggapan anti-virus. Mereka mengekspresikan reseptor homolog yang berbeda: Reseptor IFN-I diekspresikan di sebagian besar jaringan mamalia, sedangkan reseptor IFN-III terutama ditemukan di saluran pernapasan dan pencernaan. Respons IFN yang tertunda pada infeksi SARS dapat menyebabkan penumpukan berbagai sel imun dan munculnya badai sitokin, sehingga menyebabkan kerusakan patologis yang lebih parah pada paru. Pemberian IFN-I secara dini akan menghilangkan virus secara paksa. Penggunaan IFN- β 1a nebulisasi inhalasi dapat mengantarkan obat ke lokasi infeksi SARS-CoV-2 secara lebih efektif untuk efektivitas pengobatan yang lebih baik. Terapi kombinasi IFN dapat mengaktifkan STAT1 untuk menghambat replikasi virus. IFN super-komposit rekombinan (rSIFN-co) yang dikombinasikan dengan terapi anti-virus awal ditemukan memiliki perbaikan klinis yang lebih baik dan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan

terapi anti-virus IFN konvensional. Pengobatan IFN juga mempunyai efek samping, yang paling umum adalah gejala mirip flu, toksisitas hematologis, peningkatan transaminase, mual, kelelahan dan gejala sisa psikiatrik.

TERAPI BERBASIS ANTIBODI

Penelitian telah menunjukkan bahwa penggunaan terapi plasma konvalesen secara dini dapat meningkatkan prognosis pasien dengan COVID-19 sedang hingga berat, namun tidak ada perbaikan klinis signifikan yang terlihat pada penggunaan plasma konvalesen yang terlambat. Kematian pasien COVID-19 berkurang secara signifikan ketika plasma konvalesen diberikan pada tahap awal penyakit, dan penggunaan plasma dengan titer antibodi yang tinggi tidak meningkatkan risiko kematian dibandingkan dengan plasma yang tidak diberikan plasma. Penggunaan plasma konvalesen tidak hanya meningkatkan tingkat antibodi anti-SARS-CoV sistemik secara sementara tetapi juga meningkatkan respons sel T spesifik²⁴.

Antibodi monoklonal digunakan untuk mencegah dan mengobati berbagai penyakit, dan pengobatan dengan antibodi monoklonal terhadap virus corona efektif secara klinis. REGEN-COV, kombinasi dua antibodi monoklonal, casirivimab dan imdevimab, keduanya secara khusus menargetkan protein lonjakan SARS-CoV-2, telah terbukti mengurangi tingkat rawat inap atau risiko kematian pada individu yang berisiko tinggi terkena COVID-19. Suntikan REGEN-COV subkutan dapat mencegah infeksi SARS-CoV-2 dan mengurangi durasi gejala penyakit dan viral load yang tinggi. Antibodi domain tunggal yang diturunkan dari Llama, juga dikenal sebagai nanobodi, umumnya lebih stabil terhadap panas, mudah diakses, dan lebih murah untuk diproduksi serta dapat digunakan dengan lebih baik untuk rekayasa protein dibandingkan antibodi konvensional. Menggabungkan nanobodi dengan epitop berbeda atau epitop komplementer meningkatkan resistensi terhadap pelepasan mutan.

Imunoglobulin intravena (IVIG) banyak digunakan sebagai terapi alternatif untuk mengobati defisiensi imun dan mengurangi respons inflamasi. Penggunaan IVIG dosis tinggi pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dapat meningkatkan kemajuan klinis mereka dengan mengatur status kekebalan mereka. Misalnya, IVIG dapat mengurangi peradangan berlebihan yang diamati pada individu yang terinfeksi SARS-CoV-2 dengan mengurangi tingkat sitokin, kemokin, dan beberapa faktor pelengkap (C5a) yang terlibat dalam aktivasi kekebalan dan migrasi sel. Larutan IVIG anti-COVID-19 5% mengandung 90% imunoglobulin (IgG, IgM, dan IgA), dan total titer antibodi anti-SARS CoV-2 tiga kali lebih tinggi dibandingkan plasma konvalesen yang dikumpulkan.

TERAPI SEL T REGULATOR

Sel T regulator (Treg) yang ditandai dengan penanda fenotipik CD4 + CD25 tinggi CD127 rendah/- FoxP3 +, sebagai mekanisme pengaturan yang lebih tepat, secara alami dapat diakses dalam menyesuaikan inisiasi respons imun adaptif dan memantau respons peradangan progresif dalam tubuh. Potensi terapi subset sel Treg pada model hewan menjanjikan untuk menguraikan pendekatan terapi baru untuk mengobati penyakit yang dimediasi kekebalan pada manusia. Menurut aktivitas anti-inflamasi sel Treg pada virus pneumonia, terdapat hipotesis bahwa gangguan sel Treg, baik kuantitas maupun fungsinya, dapat berkontribusi terhadap keparahan patologi COVID-19. Infiltrasi sel-sel ini ke dalam jaringan paru-paru yang meradang untuk mencegah kerusakan dapat disebut sebagai penyebab potensial.

Penurunan IL-2 dan peningkatan kadar CD25 terdeteksi pada spesimen lavage bronkoalveolar pasien yang menderita COVID-19 parah. Dengan demikian, penurunan kadar IL-2 akan merangsang apoptosis Treg. Alternatifnya, pasien COVID-19 mengalami peningkatan kadar CD25, mungkin karena meningkatnya degradasi proteolitik sel CD25 dibandingkan dengan peradangan. CD25

yang larut ini mungkin mengganggu bioavailabilitas dan jalur pensinyalan serta meningkatkan apoptosis Treg. Perlu dicatat bahwa kemungkinan dampak langsung SARS-CoV-2 pada biologi Treg tidak boleh dikesampingkan karena telah dijelaskan sebelumnya bahwa virus corona Sindrom Pernafasan Timur Tengah (MERS) secara efisien menurunkan jumlah limfosit T melalui induksi jalur apoptosis ekstrinsik dan intrinsik. Mengingat pentingnya Treg dalam homeostasis imun, penurunan kadar Treg dapat menjadi penyebab stimulasi berlebihan pada sistem kekebalan dan kerusakan paru-paru pada pasien COVID-19 yang parah. Oleh karena itu, potensi regenerasi baik kuantitas atau fungsi sel-sel ini pada pasien telah diusulkan. Tercatat bahwa beberapa faktor seperti obesitas atau penyakit kronis seperti lupus eritematosus sistemik (SLE) dan diabetes merupakan faktor risiko COVID-19, dan data dari subjek ini menunjukkan bahwa kuantitas atau aktivitas Treg berkurang dibandingkan dengan subjek sehat, sehingga, ada keadaan peradangan dan CS yang lebih tinggi.

TERAPI SEL NATURAL KILLER (NK)

Sel Natural Killer (NK), sebagai bagian dari sistem kekebalan tubuh bawaan, berfungsi sebagai efektor yang berguna melawan infeksi virus yang mengancam jiwa. Hasilnya menunjukkan korelasi antara jumlah sel NK yang lebih tinggi dalam darah tepi dengan RNA virus negatif dan tes IgG/IgM positif. Penilaian data klinis SARS-CoV-2 dan SARS-CoV-1 menunjukkan bahwa tingkat keparahan penyakit COVID-19 berkorelasi dengan penurunan jumlah sel NK yang lebih besar, habisnya sel NK, kurangnya kematangan spesifik, dan fenotip sel NK yang kuat¹². Namun, kelompok limfositopenia sel NK memiliki rasio kelangsungan hidup yang jauh lebih buruk dan periode pelepasan virus yang lama. Karena sel NK memainkan peran penting melawan sel yang terinfeksi SARS-CoV-2 melalui beberapa cara, termasuk efek pembunuhan langsung melalui reseptor mirip imunoglobulin (KIR) sel pembunuh yang dimediasi oleh apoptosis,

degranulasi, sitotoksitas yang dimediasi sel yang bergantung pada antibodi (ADCC), interaksi aktif dengan sel dendritik (DC) dalam proses presentasi antigen dan sekresi sitokin spesifik¹².

Khususnya, sifat anti-virus ini membuat sel NK menjadi kandidat yang lebih berguna untuk infeksi pandemi dan virus yang muncul kembali, serta imunoterapi COVID-19. Beberapa publikasi telah menyebutkan potensi peran sel NK dalam melawan berbagai infeksi virus, serta COVID-19 dengan modifikasi permanen pada profil sel NK menuju fenotip yang lebih matang dan kuat pada pasien yang pulih. Pemindahan sel NK yang sangat aktif secara dini pada awal penyakit dapat mendorong kekebalan bawaan dan adaptif, sehingga meningkatkan kelangsungan hidup dan mengurangi laju perkembangan penyakit pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2.

TERAPI SEL INDUK MESENKIM

Penerapan terapeutik sel induk mesenkim (MSC) sebagai prospek yang menjanjikan telah diselidiki secara luas untuk berbagai aplikasi klinis dalam pengobatan. Terdapat dua hipotesis berdasarkan karakteristik uniknya - potensi imunomodulator dan regenerative yang terdiri dari: 1) dapat mengurangi kerusakan paru akut dan 2) dapat menekan respons inflamasi seluler parah yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Oleh karena itu, sel multipoten ini dapat dimanfaatkan dalam berbagai cabang terapi, yang meliputi pengobatan regeneratif, imunoterapi, rekayasa jaringan, dan biologi seluler/molekul. Aktivitas imunomodulator MSC mungkin terdiri dari

- a. Menghambat proliferasi dan fungsi sel T, sel B, DC, dan sel NK
- b. Polarisasi monosit menjadi makrofag M2 anti-inflamasi
- c. Memproduksi IL-10 berhubungan dengan berkurangnya produksi TNF- α dan IL-12
- d. Menghambat produksi hidrogen peroksida dengan merangsang neutrophil.

Selain itu, MSC memiliki efek anti-fibrotik yang kuat dan menurunkan fibrosis paru yang memfasilitasi regenerasi sel epitel paru yang rusak dan meningkatkan pembersihan cairan alveolar. Oleh karena itu, fungsi paru-paru direnovasi melalui peningkatan volume ruang udara alveolar, mengurangi penebalan alveolar, dan penanda peradangan.

Berbeda dengan sel lain, MSC tidak secara substansial mengekspresikan reseptor ACE2 di permukaan dan reseptor TMPRSS2 (pintu masuk virus corona ke dalam sel inang), yang memastikan bahwa terapi transfer MSC yang diadopsi dapat memberikan efek imunomodulator tanpa terinfeksi atau dihancurkan oleh virus. Selain itu, gen yang distimulasi interferon intrinsik (ISG) memainkan peran penting dalam resistensi MSC terhadap infeksi virus dibandingkan dengan keturunannya yang terdiferensiasi. Faktanya, infeksi virus dapat dicegah dengan ekspresi ISGs. Selain itu, faktor penghambat Leukemia (LIF) yang dihasilkan oleh MSC memiliki kapasitas untuk menetralkan CS di paru-paru selama pneumonia virus. Selain itu, beberapa penelitian menunjukkan bahwa beberapa aktivitas antivirus dari MSC berkontribusi terhadap ekspresi indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase (IDO) oleh sel-sel ini. Apoptosis sel T teraktivasi dan transformasi triptofan menjadi kynurenine diinduksi oleh sekresi IDO dari MSC, yang menekan proliferasi sel T efektor. MSC juga berkontribusi terhadap perlindungan fungsi penghalang epitel dan endotel pada ARDS dan sepsis. Karena patogenesis ARDS, pemulihan penghalang alveolar-kapiler yang terganggu didorong oleh faktor pertumbuhan keratinosit (KGF) dan angiopoietin-1 (Ang-1) yang disekresikan oleh MSC. Hal ini bermanfaat bagi pasien yang mengalami fibrosis paru bahkan setelah bertahan dari fase akut penyakit²⁵.

Dibandingkan dengan sumber MSC lainnya, sel induk mesenkim tali pusat (UC-MSCs) telah banyak dieksploitasi pada beragam penyakit karena pengumpulannya yang memadai, tidak ada masalah etika, imunogenisitas yang rendah, dan tingkat proliferasi yang cepat.

Rute pengobatan yang sudah ada dengan UC-MSc adalah dengan menyuntikkan sel-sel ini secara intravena karena sel-sel tersebut terperangkap di paru-paru, organ yang paling terkena dampak pada pasien COVID-19, namun masih belum diketahui apakah pemberian MSC intratrakeal / bronkus layak dan efisien atau tidak. Ukuran rata-rata MSC adalah sekitar 30 μm (kisaran 16 hingga 53 μm), yang kisarannya termasuk dalam kategori sel yang relatif besar. Oleh karena itu, setelah pemberian intravena, virus hanya terperangkap di paru-paru dan bermanfaat untuk terapi COVID-19 karena virus, terutama yang menargetkan organ ini, mungkin menjadi prioritas dibandingkan terapi lain. Modulasi aktivasi sel imun, penekanan sel infiltrasi, dan pengurangan edema dapat berkontribusi pada regulasi sistem imun di jaringan paru-paru oleh sel. Menurut tinjauan fungsi vesikel ekstraseluler (EV), termasuk mikrovesikel dan eksosom, MSC mungkin efektif dalam penyembuhan cedera paru akut (ALI) dan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dengan memproduksi EV. Dalam survei klinis terhadap pasien yang terinfeksi virus influenza H7N9, yang menunjukkan gejala seperti ARDS, gagal paru-paru, dan pneumonia berat, angka kematian pasca transplantasi MSC telah menurun tanpa efek samping. Karena influenza A dan COVID-19 memiliki gejala yang sama (seperti ARDS dan gagal paru-paru) serta disfungsi multi-organ yang serupa, terapi berbasis MSC mungkin merupakan terapi alternatif yang menjanjikan untuk menangani COVID-19.

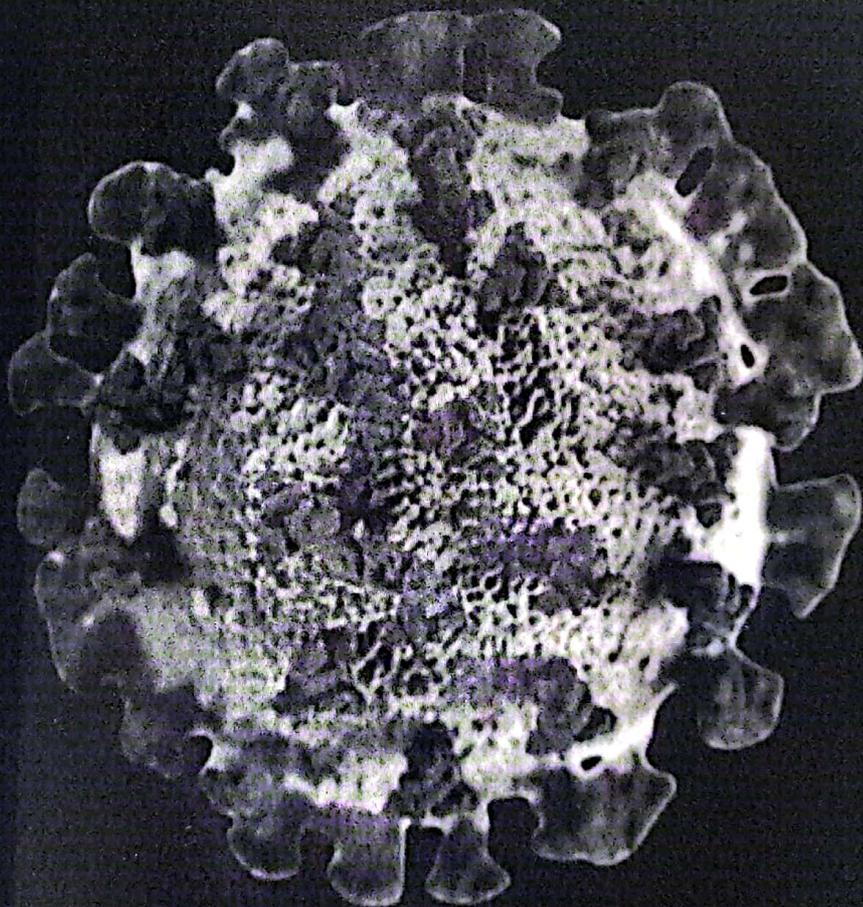
TERAPI SEL DENDRITIK

Sel dendritik (DC) dengan berbagai subpopulasi, juga dikenal sebagai sel dendritik konvensional (cDC) dan sel dendritik plasmacytoid (pDC), memainkan peran penting dalam respons imun bawaan dan adaptif terhadap patogen. Pada saat yang sama, hal ini juga menyediakan layanan penting untuk vaksinasi yang efektif. Lebih jauh lagi, DC yang teraktivasi dapat menyelamatkan sel-sel di dekatnya dari serangan virus melalui sekresi interferon

tipe satu dalam jumlah besar. Perlu diingat bahwa dalam kasus infeksi SARS-CoV-2, DC yang terinfeksi bersama dengan sel endotel seperti alveolar tipe II, dan DC yang terinfeksi mungkin membantu induksi CS pada pasien. Penyelidikan DC pada pasien COVID-19 telah membuktikan penipisan dan pengurangan maturasi pada subset cDC dan pDC dan relokalisasi cDC2 yang diaktifkan di paru-paru. Temuan sebelumnya menyatakan kurangnya respons sel T terhadap virus dan induksi sitotoksitas sel NK terhadap DC yang terinfeksi karena penurunan regulasi molekul MHC-I dan II serta penurunan ekspresi molekul CD80/CD86 pada DC yang terinfeksi MERS. Berdasarkan ketidakcukupan sel T pada pasien COVID-19 dan peran penting DC dalam priming sel T, tampaknya masuk akal untuk memperkuat DC untuk mengaktifkan respons sel T yang kuat pada pasien ini. Telah diketahui bahwa respons sel T spesifik antigen yang distimulasi oleh peptida yang dikirimkan DC adalah 100 hingga 1000 kali lipat lebih efektif dibandingkan stimulasi nonspesifik. Oleh karena itu, ada upaya besar untuk menginduksi respon imun yang efisien menggunakan DC yang menghadirkan antigen virus spesifik pada infeksi berat seperti human immunodeficiency virus (HIV).

Tujuan terapi DC, ada dua sumber sel utama, termasuk monosit CD14 + dari sel mononuklear darah tepi (PBMC) dan CD34 + sel induk dari tali pusat atau sumsum tulang. Meskipun penerapan sel-sel ini dalam terapi berbasis DC antikanker telah memberikan hasil yang menggembirakan, kekhawatiran serius dalam penggunaan DC untuk mengobati COVID-19 adalah potensi diferensiasi *in vivo* terhadap makrofag inflamasi. Sebagaimana dicatat, makrofag adalah salah satu sumber utama sekresi sitokin pro-inflamasi dan peradangan berbahaya di dalam jaringan yang terinfeksi.

BAB VII VAKSIN COVID-19



Vaksin adalah agen biologis yang menimbulkan respons imun terhadap antigen spesifik yang berasal dari patogen penyebab penyakit menular. Kata vaksin saat ini digunakan pada seluruh preparasi biologis dan produksi material menggunakan makhluk hidup yang meningkatkan imunitas melawan penyakit, mencegah (prophylactic vaccines) atau perawatan penyakit (therapeutic vaccines). Vaksin dimasukkan ke dalam tubuh dalam bentuk cairan baik melalui injeksi, oral, maupun rute intranasal ²⁶.

Edward Jenner mengembangkan vaksin pertama pada 1796 yaitu menggunakan cacar sapi untuk diinokulasi terhadap cacar. Hal tersebut pada akhirnya menjadi suatu agen pemberantas cacar secara global, yang secara resmi dinyatakan pada tahun 1980. Sejak itu, vaksin telah membantu menekan penyebaran beberapa penyakit menular termasuk polio. Vaksin merupakan sesuatu yang dianggap sebagai salah satu kemenangan terbesar dalam sejarah kedokteran. Hingga hari ini, seluruh manusia hidup dalam periode pengembangan vaksin yang paling sukses. Vaksin sudah banyak digunakan untuk mencegah berbagai macam penyakit. Hal tersebut tidak menutup kemungkinan vaksin dapat digunakan untuk mencegah penyebaran SARS-CoV-2, penyakit yang sekarang sedang melanda dunia ²⁶.

JENIS VAKSIN

a. Vaksin Inaktif

Vaksin inaktif digunakan selama lebih dari seabad untuk mendorong perlindungan terhadap patogen virus. Vaksin inaktif mengandung seluruh atau sebagian kecil dari bakteri atau virus yang telah terbunuh. Vaksin inaktif merupakan satu dari tiga vaksin yang berlisensi saat ini. Teknologi inaktif dapat bervariasi berdasarkan strain virus, namun sebagian besar proses pembuatannya menggunakan formaldehid, betapropiolactone (BPL) atau iradiasi ultraviolet ²⁶.

Salah satu vaksin yang menggunakan pendekatan teknologi ini adalah vaksin influenza. Secara komersial produk vaksin tersebut dihasilkan dari virus influenza hidup yang ditumbuhkan di telur ayam berembrio. Selain itu, teknologi ini telah berhasil dikembangkan untuk flavivirus lain seperti Virus demam kuning dan virus penyakit radang otak atau Japanese encephalitis. Teknologi ini juga telah digunakan dalam pengembangan vaksin inaktif untuk SARS-CoV. Beberapa kelompok mengevaluasi vaksin inaktif untuk SARS-CoV dan hasilnya menunjukkan bahwa semua vaksin menginduksi serum antibodi penawar dan pengurangan yang signifikan SARS-CoV²⁶.

b. Vaksin yang Dilemahkan

Sebagian besar vaksin telah dikembangkan untuk meningkatkan respons antibodi penawar anti-S, salah satunya adalah vaksin virus hidup yang dilemahkan. Vaksin yang dilemahkan termasuk ke dalam vaksin yang berlisensi saat ini, selain vaksin inaktif. Vaksin yang dilemahkan secara langsung sangat efektif dalam memberikan perlindungan terhadap penyakit dan menghentikan penyebaran epidemi virus patogen. Salah satu contoh paling sukses, vaksin antipolio Sabin, telah digunakan untuk memberantas poliomyelitis. Selain itu, teknologi vaksin yang dilemahkan telah diaplikasikan dalam pembuatan vaksin influenza, yaitu dengan memanfaatkan telur ayam berembrio yang dimurnikan dengan ultrasonografi gradient sukrosa. Teknologi ini sudah dikembangkan dengan baik, namun jika digunakan untuk virus jenis lain, maka harus ada pembaruan. Pembaruan tersebut beresiko mengubah komposisi produk vaksin. Rekayasa teknologi ini juga telah digunakan dalam pengembangan genetika arahbalik untuk virus corona termasuk SARS-CoV dan MERS-CoV. Dengan metodologi ini akan terjadi penghapusan protein amplop²⁶.

c. Vaksin Subunit

Vaksin subunit mencakup satu atau lebih antigen (RBD, S1, dan S2) dengan imunogenisitas kuat yang mampu menstimulasi sistem imun inang secara efisien. Secara umum, jenis vaksin ini lebih aman dan lebih mudah untuk diproduksi, tetapi seringkali membutuhkan penambahan bahan pembantu untuk memperoleh respon imun protektif yang kuat. Sejauh ini, beberapa lembaga telah memprakarsai program vaksin subunit SARS-CoV-2, dan hampir semuanya menggunakan protein S sebagai antigen. Dilaporkan bahwa vaksin subunit protein virus S untuk SARS-CoV menghasilkan titer antibodi netralisasi yang lebih tinggi dan perlindungan yang lebih lengkap daripada vaksin SARS-CoV yang dilemahkan, protein S panjang penuh, dan vaksin protein S berbasis DNA. Tidak mengherankan, sekitar setengah dari paten berfokus pada vaksin protein yang terdiri dari vaksin subunit protein S dan vaksin yang secara khusus menargetkan domain pengikatan reseptor (RBD) dari subunit S1 protein S virus ²⁶.

d. Vaksin Berbasis Vektor Virus

Vektor virus dianggap sebagai teknologi potensial untuk terapi gen dan vaksin. Terapi gen pada penyakit genetik bertujuan untuk mengganti gen yang hilang atau rusak secara permanen dan hanya dapat dicapai jika sistem kekebalan menoleransi pembawa dan produk transgenik. Sedangkan tujuan vaksin adalah untuk mengekspresikan suatu antigen yang memunculkan kekebalan adaptif yang kuat secara sementara terhadap antigen dengan dukungan dari respons inflamasi yang disebabkan oleh pembawa. Vaksin berbasis vektor virus memberikan ekspresi protein tingkat tinggi dan stabilitas jangka panjang, dan memicu respon imun yang kuat. Vaksin berbasis vektor ini salah satu vaksin yang berlisensi. Konsep vaksin vektor virus berbeda dengan vaksin subunit, karena vaksin vektor membantu mencegah penyakit menular dengan menimbulkan respons humoral ²⁶.

e. Vaksin Berbasis DNA

Vaksin DNA merupakan teknologi yang berkembang pesat dan menawarkan pendekatan baru untuk mencegah beberapa penyakit baik yang berasal dari bakteri ataupun virus. Teknologi ini melibatkan pengenalan asam nukleat ke dalam sel inang yang kemudian mengarahkan sintesis polipeptida yang dikodekan dan menstimulasi respon imun. Vaksin DNA telah dievaluasi secara luas dalam banyak model hewan penyakit menular dan tidak menular dengan keberhasilan yang umumnya baik dalam memunculkan tanggapan poten terhadap antigen yang disandikan, yang telah berkisar dari epitop sel T atau B diskrit hingga kompleks poliprotein besar. Pada umumnya vaksin tersebut berbasis DNA plasmid. Pada manusia, bukti konsep untuk induksi respon antibodi dan sel T telah ditunjukkan untuk berbagai indikasi dalam beberapa uji klinik. Namun, respons imun yang ditunjukkan lebih rendah dibandingkan dengan penggunaan vaksin konvensional seperti vaksin inaktif dan vaksin virus yang dilemahkan ²⁶.

f. Vaksin Berbasis RNA

Vaksin berbasis asam nukleat telah lama dijanjikan sebagai vaksin yang dapat diproduksi dengan cepat sebagai respons terhadap keadaan darurat kesehatan masyarakat, aman, dan memperoleh respons imun protektif. Namun sejauh ini, masih belum ada vaksin berbasis asam nukleat yang berlisensi untuk digunakan oleh manusia. Untuk mengatasi kesenjangan waktu antara munculnya patogen dan lisensi vaksin, maka diperlukan teknologi vaksin baru. Salah satu kandidatnya adalah vaksin RNA. Vaksin berbasis RNA merupakan salah satu teknologi vaksin berbasis asam nukleat yang sedang dikembangkan untuk SARS-CoV-2. Vaksin berbasis RNA merupakan kandidat yang menjanjikan karena kecepatannya dalam memperoleh urutan data patogen sehingga dapat diproduksi dengan cepat dan aman. Vaksin antivirus berbasis mRNA juga meminimalkan potensi risiko infeksi dan

mutagenesis yang disebabkan insersi karena degradasi alami mRNA dalam lingkungan mikro seluler⁴⁶. Khasiat imunogen yang tinggi karena modifikasi structural mRNA yang direkayasa meningkatkan stabilitas dan kemanjuran penerjemahannya. Vaksin ini berpotensi tinggi dapat menghasilkan imunoglobulin penetral antivirus yang kuat dengan hanya satu atau dua imunisasi dosis rendah dapat menginduksi respon imun yang kuat dengan mengaktifkan sel T Cluster of Differentiation 8+ T cells (CD8+T cells) dan Cluster of Differentiation 4+ T (CD4+T) ²⁶.

VAKSIN COVID-19

Vaksin adalah obat biologis yang memaparkan dan melatih sistem kekebalan tubuh sehingga dapat melawan penyakit yang belum pernah ditemui sebelumnya. Vaksin juga berkontribusi terhadap kekebalan kelompok - penyakit ini akan semakin sulit menyebar jika cukup banyak orang yang menerima vaksinasi. Pengembangan vaksin rata-rata membutuhkan waktu sepuluh hingga 15 tahun. Namun, vaksin COVID-19 yang diizinkan untuk digunakan tercakup dalam jalur persetujuan yang dipercepat yang mengurangi jangka waktunya menjadi sepuluh hingga 18 bulan. Ada teori yang menyatakan bahwa kandidat vaksin yang paling mungkin adalah komponen struktural SARS-CoV-2. Vaksin berbasis protein S untuk melawan SARS dan MERS menunjukkan respons imun yang kuat dan efek perlindungan dalam uji pra-klinis dan fase I.

Uji klinis sebelum mendapat persetujuan regulasi, calon vaksin biasanya menjalani uji coba dalam 3 tahap. Ada beberapa perbedaan antara fase pengembangan obat dan vaksin. Dalam uji klinis obat-obatan, sebagian besar partisipannya adalah mereka yang mengidap penyakit tersebut, namun untuk uji coba vaksin, sebagian besar partisipannya adalah subjek yang sehat. Pada Agustus 2021, terdapat sembilan puluh dua vaksin COVID-19 yang sedang dikembangkan dan dua puluh satu vaksin yang diizinkan untuk digunakan secara global. Selain itu, pada Februari 2021, 3

vaksin telah menerima izin penggunaan darurat (EUA) di AS untuk SARS CoV-2, namun vaksin ini masih dalam uji coba fase III. Setelah fase III berhasil diselesaikan dan setelah produk dilisensikan, fase IV, yang juga disebut sebagai studi pengawasan pasca pemasaran (PMS), digunakan untuk terus memantau keamanan dan efektivitas vaksin pada populasi yang lebih besar.

Titik akhir klinis parameter uji coba tahap I meliputi evaluasi keamanan vaksin dan imunogenisitas. Selain itu, regimen dosis dan jadwal vaksinasi yang berbeda dipelajari sebagai variabel sekunder. Fase II terdiri dari batasan yang sama dengan Fase I dalam populasi yang lebih besar dan berdasarkan jalur persetujuan yang dipercepat, fase I dan II dapat digabungkan. Titik akhir Fase III mencakup 1 atau kombinasi hal berikut: infeksi COVID-19, infeksi COVID-19 sedang, infeksi COVID-19 parah, infeksi COVID-19 bergejala atau tanpa gejala. Panduan dari Badan Pengawas Obat dan Makanan AS (FDA) merekomendasikan kriteria keberhasilan minimal fase III untuk persetujuan vaksin adalah perkiraan pengurangan setidaknya 50% pada titik akhir primer ketika membandingkan kelompok vaksin vs kelompok placebo.

Dalam pengembangannya, vaksin COVID-19 memiliki beberapa metode dalam pembuatannya, diantaranya adalah:

1. Vaksin Asam Nukleat

Vaksin virus berbasis asam nukleat dapat berupa vaksin DNA atau RNA yang berfungsi dengan menggunakan mesin transkripsi dan translasi seluler inang untuk menghasilkan protein virus yang selanjutnya dapat dikenali oleh sistem kekebalan tubuh manusia. Vaksin asam nukleat lebih unggul dibandingkan jenis vaksin lainnya karena relatif mudah untuk dibuat. Vaksin berbasis asam nukleat menarik karena produksinya tidak memerlukan pertumbuhan virus hidup. Membuat konstruksi gen yang mengkode antigen dibandingkan dengan menonaktifkan atau melemahkan patogen atau membuat protein rekombinan lebih mudah dan cepat dibandingkan metode produksi vaksin

lainnya dan menghindari potensi risiko dan kesulitan dalam menangani patogen hidup. Dari sudut pandang penyimpanan dan masa simpan vaksin, vaksin berbasis DNA sangat stabil dan tidak memerlukan pendinginan.

i. Vaksin Virus SARS CoV-2 Berbasis mRNA

Pfizer-BioNTech mengembangkan vaksin mRNA untuk melawan SARS CoV-2 yang disebut BNT162b2, yang menjadi vaksin pertama yang mendapat izin berdasarkan EUA (Desember 2020) dan disetujui (Agustus 2021) di AS untuk digunakan pada manusia. Studi awal mencakup 4 kandidat mRNA dimana 2 di antaranya, BNT162b1 dan BNT162b2 menjalani uji coba fase I dan II. 27 Kandidat vaksin BNT162b1 menyertakan mRNA termodifikasi yang mengkode RBD protein S, sedangkan kandidat vaksin BNT162b2 menyertakan mRNA termodifikasi yang mengkode protein lonjakan panjang penuh. 27 Kandidat BNT162b2 memasuki uji coba fase III karena meskipun kedua kandidat menghasilkan titer antibodi yang serupa pada fase I dan II, vaksin BNT162b2 menginduksi respons sel T yang lebih nyata, sehingga menunjukkan respons imun yang bertahan lebih lama.

BNT162b2 adalah vaksin RNA yang diformulasikan dengan nanopartikel lipid dan dimodifikasi nukleosida yang mengkode protein S full-length COVID-19 yang diprefusi, distabilkan, dan dilekatkan pada membran. 29 Istilah "stabilisasi prefusi" mengacu pada mempertahankan protein lonjakan virus dalam konformasi prefusinya dengan mencegah penataan ulang struktur dan dengan demikian menghambat eksternalisasi permukaan yang secara antigen lebih disukai. 30 Hal ini dicapai dengan merancang kandidat vaksin mRNA sehingga mRNA BNT162b2 menyertakan 2 asam amino prolin melalui mutagenesis spesifik lokasi yang terbukti menstabilkan protein S dalam konformasi prefusi.

Moderna mengembangkan vaksin mRNA berbeda yang disebut mRNA-1273 yang juga mengkode protein SARS-CoV-2 S prefusi yang stabil. Vaksin diberikan dengan konsentrasi 100 µg mRNA dalam 0,5 mL pelarut dalam 2 dosis, dengan dosis kedua diberikan 28 hari setelah dosis pertama. Kekebalan penuh dicapai 7 hari setelah dosis kedua. Uji klinis mRNA-1273 fase III adalah uji coba terkontrol plasebo yang dilakukan secara acak, tanpa pengamat, dan terkontrol yang melibatkan 30.420 peserta dan membagi mereka dalam rasio 1:1 untuk masing-masing kelompok pengobatan dan kelompok plasebo. Seperti vaksin BNT162b2, tujuan utama penelitian mRNA-1273 adalah keselamatan dan kemanjuran pasien, sedangkan tujuan sekundernya mencakup kemanjuran pada infeksi COVID-19 yang parah. Kemanjuran vaksin mRNA-1273 konsisten di sebagian besar subkelompok. Kemanjuran vaksin mRNA-1273 secara keseluruhan adalah 94,1% dan selain dari reaksi lokal dan sistemik sementara, tidak ada masalah keamanan yang teridentifikasi.

Perbandingan Vaksin Pfizer-BioNTech dan Vaksin Moderna, Pfizer-BioNTech dan Moderna mengandung urutan mRNA yang sama, tetapi komposisi eksipiennya berbeda. BNT162b2 dan mRNA-1273 diperkirakan memiliki efek yang bertahan setidaknya selama 90 hari dan sangat reaktogenik yang berarti dapat menyebabkan demam atau nyeri selama pengembangan antibodi. Meskipun vaksin BNT162b2 menunjukkan efikasi yang sama pada semua subkelompok, vaksin mRNA-1273 menemukan efikasi yang serupa pada semua subkelompok kecuali kelompok yang lebih tua (>65 tahun). Berdasarkan uji, vaksin BNT162b2 disetujui untuk diberikan pada orang yang berusia 16 tahun atau lebih, tetapi vaksin mRNA-1273 disetujui untuk diberikan kepada mereka yang berusia di atas 18 tahun.

ii. Vaksin Asam Nukleat Berbasis DNA

Vaksin berbasis DNA terdiri dari DNA plasmid sirkular yang dimurnikan atau vektor virus yang tidak bereplikasi dan mengandung gen yang mengkode antigen virus. Untuk membuat vaksin berbasis DNA, gen penyandi antigen diklon ke dalam plasmid, yang dikirimkan ke inang melalui jalur vaksinasi tradisional. Formulasi vaksin dibuat sedemikian rupa sehingga materi genetik ditranslokasi ke inti sel inang, di mana promotor yang ada dalam struktur vektor diaktifkan, sehingga memicu transkripsi gen yang diperlukan melalui mesin seluler inang. Setelah translasi gen yang ditranslokasi menjadi protein atau fragmen protein, selanjutnya diproses menjadi peptida yang berikatan dengan kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) kelas I atau II sehingga memungkinkan terjadinya aktivasi CD8 + dan sel CD4+T.

Sel T CD4 + menstimulasi antibodi atau imunitas yang diperantarai sel B sehingga menghasilkan produksi respons antibodi peralihan kelas dengan afinitas tinggi, sel plasma berumur panjang, dan sel B memori. Karena penanganan partikel virus menular tidak diperlukan dalam persiapan dan pembuatan vaksin DNA, maka secara teoritis partikel tersebut dianggap lebih aman untuk ditangani dan relatif murah untuk diproduksi. Selain itu, DNA sintetik memiliki stabilitas penyimpanan yang lebih baik dibandingkan vaksin mRNA. Namun, antibodi dan sel T lebih rendah pada vaksin DNA dan karena potensi integrasi dengan genom inang, terdapat kemungkinan mutasi pada jenis vaksin ini.

2. Vaksin Vektor Virus

Vaksin vektor virus menggunakan vektor virus sebagai media untuk memberikan imunogen yang diinginkan. Vektor

mengirimkan gen virus yang digunakan untuk menghasilkan antigen melawan agen infeksi sehingga memungkinkan tubuh untuk meningkatkan respons imun. Misalnya, gen yang mengkode protein SARS-CoV-2 S diintegrasikan ke dalam genom vektor virus lain yang telah direkayasa secara genetik agar tidak menimbulkan penyakit. Misalnya, virus dalam vaksin vektor virus COVID-19 bukanlah virus corona melainkan virus lain, seperti adenovirus (Ad). Namun, vektor virus itu sendiri memainkan peran tambahan yang penting dalam meningkatkan respons imun sehingga menghasilkan reaksi yang lebih kuat dibandingkan jika rangkaian genetik patogen dihasilkan dengan sendirinya.

Vaksin yang divektorkan tidak memerlukan bahan pembantu dan memiliki keunggulan tersendiri dibandingkan vaksin lain karena penyampaiannya yang tepat sasaran dan induksi imunitas seluler yang kuat. Namun, vaksin yang divektorkan virus mempunyai risiko bersifat mutagenik karena vektor virus memerlukan integrasi virus ke dalam genom inang. Selain itu, jika inang sudah terpapar virus dan menghasilkan antibodi penawar terhadap virus sebelum pemberian vaksin, maka kemanjuran vaksin akan menurun.

i. AZD1222

Universitas Oxford dan AstraZeneca mengembangkan vaksin vektor virus adenovirus simpanse yang tidak bereplikasi, AZD1222. Selain titik akhir vaksin mRNA yang telah dibahas sebelumnya, uji klinis AZD1222 mempelajari efek asetaminofen pada perbaikan efek samping yang disebabkan oleh vaksin. Selain itu, uji klinis fase III AZD1222 juga menyelidiki penularan tanpa gejala dan vaksin diuji dengan regimen dosis tunggal atau multidosi. Uji klinis untuk AZD1222 memiliki kekuatan sebagai berikut: ukuran sampel yang besar, pengacakan, penyertaan lokasi vaksinasi yang beragam termasuk ras dan etnis yang berbeda,

standarisasi elemen kunci antar uji coba, keseimbangan karakteristik peserta antar kelompok vaksin, penyertaan semua peserta dalam keamanan penilaian, dan memiliki hasil yang serupa di seluruh kelompok.

Kemanjuran vaksin AZD1222 terhadap infeksi tanpa gejala adalah 59%. Meskipun terdapat hasil positif, pada bulan Maret 2021, penggunaan vaksin AZD1222 dihentikan di tiga belas negara Eropa karena meningkatnya insiden kejadian trombolitik langka pada pasien. Meski demikian, WHO merekomendasikan kelanjutan penggunaan AZD1222 karena manfaatnya lebih besar daripada risikonya, terutama mengingat hambatan dalam produksi dan ketersediaan vaksin COVID.

ii. JNJ-78436725

Janssen, sebuah perusahaan farmasi milik Johnson & Johnson, mengembangkan JNJ-78436725, vaksin vektor virus COVID-19 berdasarkan kerangka vektor adenovirus tipe-26 yang rekombinan, tidak dapat direplikasi, dan mengkode gen lonjakan SARS-CoV-2. Vaksin ini merupakan suspensi yang awalnya ditujukan untuk injeksi intramuskular sebagai dosis tunggal. Namun, kini dosis booster heterolog setelah selesainya vaksinasi primer dengan vaksin COVID-19 resmi lainnya disarankan 28 hari setelah dosis pertama untuk pasien dengan gangguan sistem imun. Selain itu, dosis booster JNJ-78436725 dapat diberikan 2 bulan setelah vaksinasi primer.

Baik AZD1222 dan JNJ-78436725 adalah vaksin vektor adenovirus. Vaksin AZD1222 dan JNJ-78436725 masing-masing menggunakan vektor Ad5 dan Ad26 dan mengkodekan protein S lengkap dari SARS CoV-2. Jumlah peserta uji klinis vaksin JNJ-78436725 lebih besar jika

dibandingkan dengan AZD1222. Kebanyakan orang tidak memiliki kekebalan terhadap virus Ad26 yang digunakan dalam JNJ-78436725, sehingga memungkinkan adanya respons imun yang memadai hanya setelah satu dosis. Di sisi lain, vektor virus Ad5 yang digunakan dalam vaksin AZD1222 berasal dari jenis adenovirus yang lebih umum yang diketahui menginfeksi lebih banyak populasi²⁷. Oleh karena itu, kemungkinan besar kemampuannya untuk menghasilkan respons imun dengan antibodi yang sudah ada pada tingkat tinggi di beberapa populasi menghambat kemanjurannya, sehingga diperlukan lebih banyak dosis atau suntikan booster.

Dalam hal perbandingan yang lebih besar antara vaksin DNA dan mRNA, AZD1222 dan JNJ-78436725 berbasis DNA, sehingga lebih stabil dalam penyimpanan dibandingkan vaksin berbasis mRNA BNT162b2 dan mRNA-1273, sehingga memerlukan persyaratan penyimpanan suhu yang tidak terlalu ketat. Selain itu, produksi AZD1222 dilakukan dengan tujuan nirlaba, dengan menawarkan vaksin secara gratis selama pandemi masih berlangsung, untuk menyediakan vaksin ke negara-negara berkembang. Sebagai perbandingan, vaksin BNT162b2, mRNA-1273 dan JNJ-78436725 harganya 3 kali lebih mahal.

3. Vaksin dari Virus Hidup yang Dilemahkan dan Diinaktivasi

Virus hidup yang dilemahkan adalah vaksin yang mengandung versi virus berbahaya yang dilemahkan dan dibuat dengan memasukkan virus ke spesies "bukan inang" yang tidak dapat bereplikasi dengan baik. Strategi alternatifnya adalah "penerusan sel" berbasis laboratorium, sebuah proses di mana virus dipaksa untuk bereplikasi berulang kali dalam kultur jaringan dan dengan melakukan hal tersebut virus menjadi tidak mampu menyebabkan penyakit, meskipun kemampuannya

untuk berinteraksi dengan sistem kekebalan tubuh tetap ada.

Keunggulan vaksin hidup yang dilemahkan dibandingkan vaksin inaktif antara lain imunitasnya tahan lama dan potensinya tinggi. Kerugian komparatifnya adalah vaksin yang dilemahkan memerlukan pengujian keamanan yang ekstensif sehingga memakan waktu lama dalam proses pengembangannya. Selain itu, vaksin yang dilemahkan tidak dapat digunakan pada pasien dengan sistem imun lemah karena takut berpotensi menyebabkan infeksi yang mengancam jiwa. Seringkali, jenis vaksin ini diberikan dalam dosis tunggal.

Di sisi lain, vaksin yang tidak aktif diproduksi dengan cara panas, iradiasi, atau bahan kimia. Namun, vaksin yang tidak aktif sebagian besar menstimulasi respons imun yang dimediasi humoral atau antibodi. Hal ini karena mereka tidak dapat menginfeksi sel, sehingga tidak menghasilkan imunitas yang diperantarai sel. Selain itu, vaksin yang tidak aktif mempunyai titer produksi yang rendah sehingga memerlukan dosis booster. Pembuatan vaksin yang tidak aktif bisa jadi rumit karena jumlah virus yang perlu ditangani dan integritas antigen perlu dipastikan di laboratorium. Vaksin yang dilemahkan lebih stabil dan lebih aman dibandingkan dengan vaksin virus hidup yang dilemahkan dan dapat digunakan pada pasien dengan sistem kekebalan yang lemah.

Dalam konteks virus corona SARS CoV-2, SinoVac Biotech di Beijing menghasilkan vaksin yang tidak aktif. Vaksin ini dikembangkan dengan terlebih dahulu menumbuhkan SARS CoV-2 pada sel ginjal monyet yang dikultur dalam kondisi laboratorium, diikuti dengan inaktivasi kimia menggunakan β -propiolactone, yang merusak protein S virus, sehingga menonaktifkan SARS-CoV-2 untuk mengikat sel inang. Pada tahap produksi selanjutnya, virus yang tidak aktif dapat dicampur dengan senyawa berbasis aluminium yang merangsang sistem kekebalan untuk meningkatkan responsnya.

SinoVac Biotech melakukan uji klinis fase I dan II secara acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo, di mana peserta dibagi menjadi kelompok pengobatan dan kelompok plasebo dengan rasio 1:1. Dosis tunggal dosis rendah atau tinggi, masing-masing 3 μg per 0,5 mL dan 6 μg per 0,5 mL pengencer aluminium hidroksida per dosis, diberikan kepada peserta dalam kelompok uji. Vaksin dosis rendah ternyata lebih aman. Setelah uji coba fase III selesai, vaksin tersebut diketahui memiliki efikasi sebesar 78%, namun kemudian turun menjadi 50,4% ketika memasukkan kasus COVID-19 yang "sangat ringan". Terakhir, tingkat antibodi terhadap SARS-CoV-2 berkurang secara signifikan pada mereka yang diberi vaksin dibandingkan dengan mereka yang sembuh dari penyakit tersebut.

4. Vaksin Subunit

Vaksin subunit mengandung bagian dari agen infeksi yang diketahui menyebabkan respons imun-antigen. Vaksin subunit dapat berupa komposit dan dapat mengandung 1 hingga dua puluh antigen berbeda. Sangat penting untuk menambahkan bahan pembantu pada jenis vaksin ini untuk memastikan kekebalan jangka panjang. Manfaat vaksin subunit adalah dengan menggunakan antigen esensial saja, efek samping (yaitu hipersensitivitas) dapat dikurangi. Langkah-langkah laboratorium untuk menyiapkan subunit vaksin termasuk menumbuhkan virus (atau agen penular) yang diinginkan, memecahnya, dan mengumpulkan antigen yang diperlukan. Alternatifnya, molekul antigen dapat diperoleh dengan menggunakan teknologi DNA (pengurutan DNA, reaksi berantai polimerase, kloning DNA, dan elektroforesis gel). Berbeda dengan vaksin COVID-19 yang telah dibahas sebelumnya, vaksin subunit yang saat ini sedang diteliti tidak hanya menargetkan protein S tetapi juga protein N dan M.

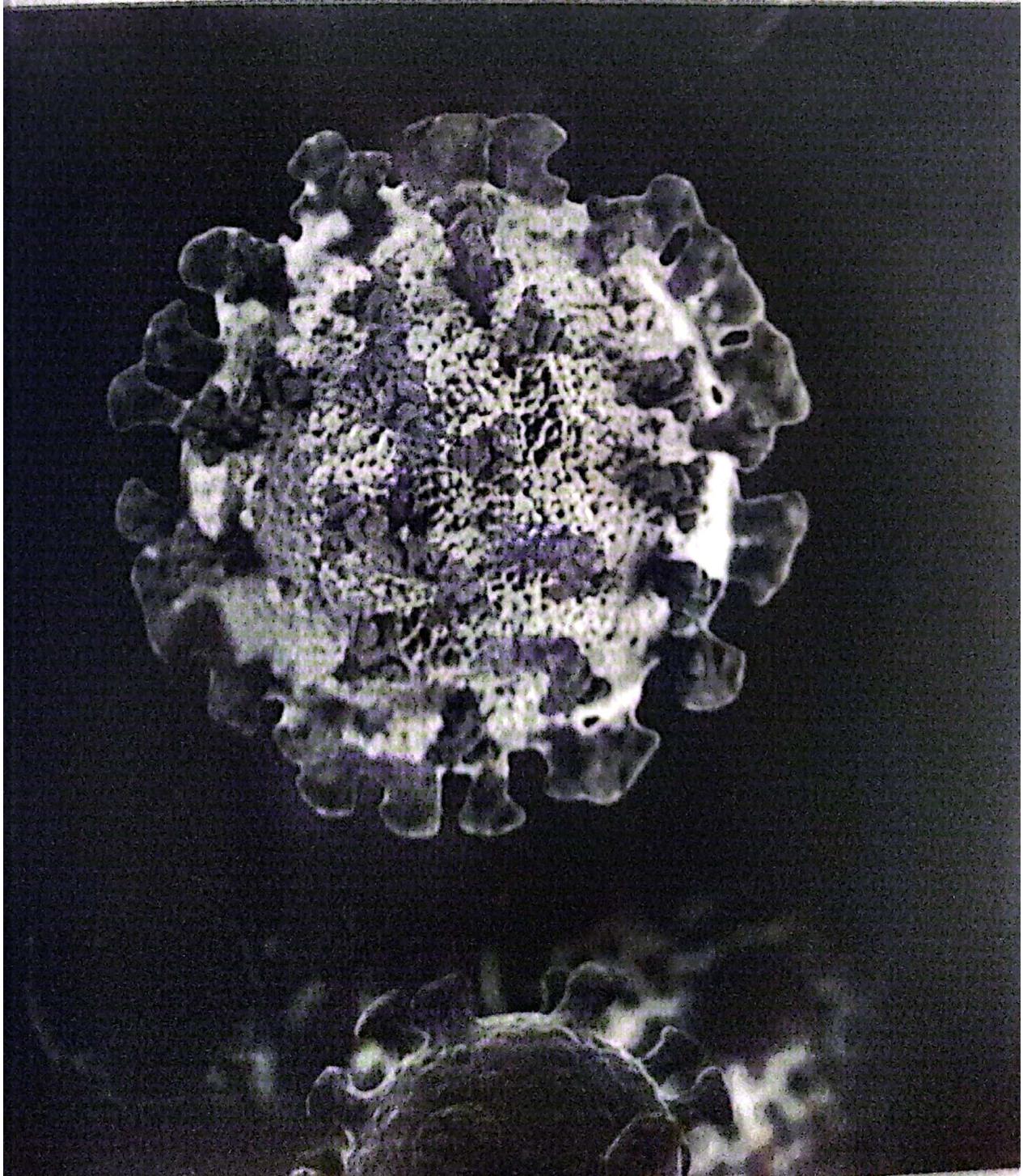
Novavax, sebuah perusahaan pengembangan vaksin, mengembangkan NVX-CoV2373, yang didasarkan pada

protein S dan protein rekombinan adjuvan matriks-M1. Vaksin ini mengandung protein S prefusi lengkap yang dibuat menggunakan teknologi rekombinan. Protein S yang dimurnikan diperoleh dari rangkaian genetik SARS-CoV-2 dan diproduksi di sel serangga. NVX-CoV2373 diberikan dalam 2 dosis 5 µg protein dan 50 µg adjuvan dengan selang waktu 21 hari pada otot deltoid. Dalam studi fase III di Inggris yang melibatkan 16.000 peserta, NVX-CoV2373 menunjukkan efikasi sebesar 89,3% terhadap COVID-19. NVX-CoV2373 dapat ditoleransi dengan baik dan menghasilkan tingkat antibodi yang lebih tinggi dibandingkan orang yang telah pulih dari COVID-19 yang signifikan secara klinis. Penambahan protein rekombinan adjuvan matriks-M1 menyebabkan peningkatan respons imun dan menginduksi respons T helper 1. NVX-CoV2373 terbukti memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan jenis vaksin lain dan meningkatkan jumlah antibodi penetralisir dan IgG spesifik protein S. NVX-CoV2373 harus disimpan pada suhu 2°C hingga 8°C sehingga memerlukan penyimpanan suhu khusus, mirip dengan BNT162b2 dan mRNA-1273.

BAB VIII

RESPON IMUN TERHADAP

VAKSIN COVID-19



Tujuan vaksin adalah mendorong tubuh memproduksi antibodi spesifik patogen sebagai respons imun adaptifnya. Antibodi ini menargetkan antigen yang dibuat oleh patogen. Respons ini dapat diperoleh melalui penggunaan bentuk virus yang dilemahkan atau diinaktivasi atau vektor virus penyandi antigen rekombinan yang merupakan virus pembawa tidak berbahaya dengan transgen antigen. Sebaliknya, vaksin mRNA menggunakan segmen RNA sintetik dan sementara yang mengkode antigen virus. Sel dendritik mengambil potongan mRNA ini melalui fagositosis. Sel dendritik membaca mRNA dan membuat antigen virus yang dikodekan oleh mRNA menggunakan mesinnya sendiri (ribosom). Dalam beberapa hari setelah diperkenalkan, fragmen mRNA didegradasi oleh tubuh. Sel dendritik mengambil butiran mRNA vaksin jauh lebih cepat dibandingkan sel non-imun, yang juga dapat menyerap mRNA vaksin, menghasilkan antigen, dan menunjukkan antigen pada permukaannya. Fragmen mRNA diterjemahkan dalam sitoplasma dan tidak berpengaruh pada DNA genom yang disimpan dalam inti sel.

Setelah sel inang menghasilkan antigen virus, sistem kekebalan adaptif menjalani prosedur khususnya. Proteasome adalah enzim yang memecah antigen. Antigen tersebut akhirnya menempel pada molekul MHC yang mampu berpindah ke membran sel dan mengaktifkan sel dendritik ketika terikat pada antigen (Gambar 1). Sel dendritik berjalan ke kelenjar getah bening setelah aktivasi dan menyajikan antigen ke sel T dan B, menghasilkan produksi antibodi yang menargetkan antigen tersebut.

RESPON BERMANFAAT PADA INDIVIDU SEHAT

Menurut laporan Rumah Sakit Penelitian Anak St. Jude, kekebalan kelompok tidak lebih baik daripada vaksinasi karena keduanya menghasilkan respons sel T yang serupa. Dua jenis sel kekebalan berikut ini diaktifkan: sel B, yang menghasilkan antibodi untuk melawan virus, dan sel T, yang menghancurkan sel yang

terinfeksi. Ketika sistem kekebalan merespons vaksin, tingkat antibodi menurun, namun beberapa sel B dan T tetap berada di dalam tubuh untuk melawan infeksi berikutnya. Kim dkk. melaporkan bahwa semua peserta (43 orang sehat yang diberikan dua dosis vaksin Pfizer-BioNTech) mengembangkan sel memori B melawan protein lonjakan SARS-CoV-2 selama enam bulan setelah vaksinasi. Selain itu, vaksin ini juga dikaitkan dengan IgG pengikat antigen dan antibodi penetralisir.

Vaksin vektor adenovirus dan mRNA merangsang respon imun dengan memproduksi antibodi anti-S dan anti-receptor binding domain (RBD). Mereka menyebabkan produksi antibodi IgA, IgM, dan IgG dini serta memori sel B dan T yang bertahan lama. Antibodi netralisasi terlihat jelas pada semua peserta uji coba fase I setelah dosis kedua vaksin Moderna. Dalam uji coba fase I-IIa, 29 hari setelah dosis pertama vaksin Johnson & Johnson, 90% peserta mengembangkan antibodi penetral terhadap virus tipe liar. Pada peserta berusia antara 18 dan 55 tahun, tanggapan sel T CD4+ terdeteksi pada 76-83% kasus.

Penerima vaksin Sinopharm/BBIBP-CorV diuji antibodi SARS-CoV-2 4 minggu, 2 minggu, dan 12 minggu setelah dosis pertama. Respons antibodi menurun secara signifikan antara 6 dan 16 minggu. Selain itu, untuk kumpulan peptida S1 (peptida 1-130) dan kumpulan peptida S2 (peptida 131-253), sel T dan memori B menunjukkan respons positif dalam pengujian *ex vivo*. Namun, antibodi yang memblokir reseptor ACE-2 menurun secara signifikan pada semua kelompok umur. Respon imunologis terhadap berbagai prosedur vaksinasi divisualisasikan pada grafik waktu.

Dalam penelitian baru-baru ini, lima kelompok tambahan menunjukkan peningkatan sel CD4 yang signifikan setelah dosis kedua vaksin subunit. Sel CD4 memiliki dua subset, TH1 dan TH2; TH1 adalah CD4 yang bertanggung jawab atas sitokin, seperti TNF, yang terkait dengan peradangan, sedangkan TH2 mengeluarkan sitokin, seperti IL-4, yang terkait dengan imunitas humoral. TH1

menunjukkan persentase sel yang sedikit lebih tinggi karena bahan pembantu tawas CpG, sedangkan tawas menunjukkan tingkat TH2 yang lebih tinggi. Selain fakta bahwa bahan pembantu meningkatkan kekebalan, bahan pembantu yang berbeda dapat menghasilkan antibodi yang dapat menetralkan berbagai antigen. Oleh karena itu, vaksin RBD-NP adjuvan meningkatkan kekebalan protektif terhadap SARS-CoV-2.

Dosis ketiga vaksin mRNA (Pfizer/BioNTech atau Moderna) membantu menginduksi respons imun yang mirip dengan imunitas hibrida (perlindungan kekebalan pada mereka yang menerima satu atau lebih dosis vaksin COVID-19 dan pernah terinfeksi SARS-CoV-2 setidaknya satu kali). Peningkatan aktivitas penetralan sebesar 5,82 kali lipat diamati pada peserta yang menerima tiga dosis (SN3) dibandingkan dengan dua dosis (SN2). Selain itu, peningkatan 2,2 kali lipat dalam sekresi antibodi penetralisir oleh limfosit B spesifik S di SN3 dibandingkan dengan SN2 diamati. Lebih jauh lagi, tiga dosis meningkatkan afinitas pengikatan terhadap protein S dan domain pengikatan reseptor dan domain N-terminalnya.

Uji klinis yang mengevaluasi dosis booster dari vaksin yang sama atau berbeda melaporkan peningkatan antibodi penetralisir terhadap sub-garis keturunan Omicron BA.1. Meskipun demikian, tingkat antibodi lebih rendah pada mereka yang pertama kali menerima vaksin vektor adenovirus atau sebagai booster. Tiga bulan setelah peningkatan, tingkat antibodi penetralisir menurun 2,4–5,3 kali lipat di semua kelompok. Dibandingkan dengan sub-garis keturunan BA.1, sub-garis keturunan BA.2.12.1 dan BA.4/BA.5 masing-masing 1,5 dan 2,5 kali lebih tahan terhadap netralisasi. Uji coba dan penelitian tersebut menekankan kemanjuran vaksin dalam menstimulasi sistem kekebalan; namun, pengaruhnya terhadap strain yang berbeda perlu dipelajari lebih baik.

Selain itu, respon imun berhubungan dengan usia, seperti Tazerji et al. melaporkan bahwa kematian pada lansia dikaitkan dengan penurunan fungsi sistem kekebalan tubuh. Secara umum,

vaksin COVID-19 menstimulasi antibodi penetralisir dan IgG, yang keduanya memiliki efek menguntungkan pada sistem kekebalan tubuh.

RESPON BERBAHAYA PADA INDIVIDU SEHAT

Vaksinasi telah menyebabkan beberapa kejadian parah, termasuk reaksi hipersensitivitas vaksin yang dilaporkan pada platform vaksin berbeda. Penyebab utama hipersensitivitas dapat dikaitkan dengan eksipien seperti zat penstabil, pengawet, atau bahan pembantu, dan pada tingkat lebih rendah, karena antigen aktif yang digunakan. Surfaktan PEG diketahui menjadi penyebab alergi pada vaksin mRNA dari Pfizer/BioNTech dan Moderna; individu dengan kelainan kulit dapat rentan terhadap jenis reaksi merugikan ini. Dipercaya bahwa EDTA, bahan pengawet yang digunakan dalam vaksin vektor virus seperti AstraZeneca, bertanggung jawab menyebabkan sensitivitas pada vaksin tersebut. Antigen aktif vaksin dapat menjadi sumber hipersensitivitas lainnya karena tubuh manusia mungkin menganggap antigen fungsional sebagai benda asing dan menimbulkan reaksi alergi.

Selain itu, vaksinasi COVID-19 juga terbukti menyebabkan reaktivasi Herpes Zoster melalui stimulasi reseptor mirip tol (TLR), produksi interferon, dan aktivasi sel kekebalan, yang dapat menyebabkan reaktivasi virus laten. Beberapa faktor berkontribusi terhadap perkembangan herpes zoster (HZ), termasuk penurunan respons imun seluler terhadap virus Varicella zoster (VZV) yang berkaitan dengan usia. Reaktivasi VZV disebabkan oleh kegagalan kompartemen sel T dalam mengendalikan virus; hal ini diperkirakan akan terjadi lebih sering seiring bertambahnya usia karena disfungsi dan penurunan sistem kekebalan tubuh (imunosenescence) yang berkaitan dengan usia.

Tujuh kasus HZ telah dilaporkan setelah pemberian vaksin mRNA (lima kasus dilaporkan dan enam kasus diamati), yang menunjukkan

adanya hubungan sementara antara vaksinasi COVID-19 dan perkembangan HZ. Namun, tidak ada mekanisme spesifik untuk berkembangnya HZ setelah infeksi atau vaksinasi COVID-19. Di AstraZeneca, adenovirus yang digunakan sebagai vektor berikatan kuat dengan faktor trombosit 4 (PF4) dan mengaktifkan trombosit. Selain itu, penelitian sebelumnya menemukan korelasi positif antara reaktivitas serum dan PF4 pada pasien trombositopenia trombositopenia imun yang diinduksi vaksin dengan COVID-19, yang menunjukkan kemungkinan hubungan sebab akibat. Reaksi imun yang merugikan hanya sedikit dan sebagian besar disebabkan oleh hipersensitivitas terhadap formulasi vaksin.

RESPON BERMANFAAT PADA INDIVIDU YANG SAKIT

Sebuah hubungan yang signifikan ditemukan antara penggunaan steroid dan kurangnya respon sel T. Pasien yang menerima obat tertentu dan memiliki tumor padat serta keganasan hematologi tertentu tidak dapat memproduksi antibodi IgG anti-SARS-CoV-2 secara memadai setelah imunisasi. Vaksin mRNA COVID-19 umumnya menghasilkan respons humoral yang sangat baik, namun respons seluler tidak memadai pada pasien dengan kanker padat, sedangkan keganasan hematologi menimbulkan respons humoral dan seluler yang kurang tepat. Kebanyakan pasien kanker tidak dapat memperoleh respons sel T CD8+/CD4+ karena obat immunosupresan.

Dilaporkan terjadi penurunan kapasitas netralisasi sebesar 26,3% pada 1 bulan dan 43,6% pada 3 bulan pada pasien keganasan hematologi. Berdasarkan observasi, terdapat penurunan respons yang seragam pada pasien leukemia, limfoma, dan multiple myeloma. Beberapa terapi antikanker yang ditargetkan menghambat respons imun, namun agen immunomodulasi agen tunggal tidak. Tidak ada perbedaan tanggapan IgG domain pengikatan antireseptor (RBD) antara Odha dengan jumlah CD4+ di atas 250 sel/mm³ dan populasi umum. Sebaliknya, jumlah CD4+ yang kurang dari 250 sel/

mm³ mempunyai respons yang lebih lemah. Lebih lanjut, penelitian lain terhadap orang yang divaksinasi HIV-positif menunjukkan peningkatan tanggapan kekebalan dibandingkan dengan orang dengan jumlah CD4⁺ lebih rendah. Secara keseluruhan, pasien HIV dengan jumlah CD4⁺ ≥ 350 sel/ μ L memiliki titer S-RBD-IgG 2 kali lipat lebih tinggi dibandingkan pasien HIV dengan jumlah CD4⁺ < 350 sel/ μ L. Namun, pasien HIV dengan jumlah CD4⁺ ≥ 500 sel/ μ L memiliki titer S-RBD-IgG 1,25 kali lipat lebih tinggi dibandingkan pasien HIV dengan jumlah CD4⁺ < 500 sel/ μ L.

Pasien Multiple Sklerosis (MS) yang tidak menerima pengobatan mengembangkan respons humoral protektif terhadap SARS-CoV-2 yang serupa dengan orang sehat setelah menerima vaksin COVID-19. Namun, respons imun terhadap vaksinasi COVID-19 bervariasi antara pasien MS yang diobati dengan terapi pemodifikasi penyakit (DMT) dengan kemanjuran tinggi. Dalam penelitian lain, hasil serupa dari respons imun protektif pada pasien MS yang tidak diobati dan kelompok individu sehat dilaporkan. Untuk pengobatan fingolimod, 9,5% mengembangkan respons imun humoral, dibandingkan dengan 3,8% dari temuan artikel yang dibahas sebelumnya. Jumlah limfosit yang rendah pada sebagian besar pasien MS yang menerima fingolimod mungkin berkontribusi terhadap kegagalan produksi antibodi IgG SARS-CoV-2. Sebagian besar penerima transplantasi organ padat yang menerima dua dosis vaksinasi mRNA SARS-CoV-2 memiliki respons antibodi yang terukur setelah dosis kedua. Namun, mereka yang tidak bereaksi terhadap dosis pertama sering kali menunjukkan tingkat antibodi yang rendah.

Sebuah penelitian melaporkan bahwa setelah menerima dua dosis vaksin mRNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), tidak ada penerima transplantasi paru-paru (LTR) yang menghasilkan antibodi anti-SARS-CoV-2, sedangkan 85% melakukannya ketika terinfeksi SARS-CoV-2. Menguji tingkat sel T CD4⁺ dan CD8⁺ tertentu pada pasien dengan gangguan imunitas pasca vaksinasi akan bermanfaat dalam penilaian respons imun. Peningkatan tambahan mungkin diperlukan

untuk mengembangkan respon antibodi pada LTR setelah vaksinasi. Respon imun juga terlihat jelas pada individu yang tidak sehat.

RESPON KEKEBALAN TUBUH YANG BERBAHAYA PADA INDIVIDU YANG TIDAK SEHAT

Penelitian sebelumnya melaporkan beberapa pasien dengan serangan penyakit rematik autoimun (AIRD) yang kambuh setelah vaksin COVID-19, yang disebabkan oleh penggunaan tambahan. Ada spekulasi bahwa bahan pembantu vaksin dapat memicu reaksi autoimun yang berbeda dengan menstimulasi produk inflamasi, yang menyebabkan sel T pengamat menjadi aktif; namun mekanisme pastinya masih belum jelas. Selain itu, perlu adanya informasi yang lebih rinci mengenai reaksi sistemik setelah vaksinasi. Misalnya, Campos dkk. mengamati kekambuhan sitopenia autoimun setelah vaksinasi SARS-CoV-2. Mereka menyatakan hal itu terjadi melalui stimulasi sel B yang sudah ada sebelumnya untuk menghasilkan autoantibodi dan melalui mimikri molekuler (struktur molekul yang mempengaruhi pembentukan molekul lain). Oleh karena itu, pemantauan darah dan deksametason dosis tinggi diperlukan bagi pasien tersebut untuk mencegah respons imun yang tidak diinginkan.

Setelah vaksinasi COVID-19, beberapa pasien kanker terdeteksi memiliki kelenjar getah bening aksila yang aktif secara metabolik. Misalnya, pada pria berusia 62 tahun yang didiagnosis menderita kanker prostat, pencitraan menunjukkan bahwa kelenjar getah bening aksila kiri, paratrakeal, para-aorta, subkarinal, dan hilarnya membesar 3 minggu setelah vaksinasi. Imunisasi menyebabkan peradangan lokal di tempat suntikan, mempengaruhi kelenjar getah bening aferen ke tempat suntikan dan otot-otot di sekitar tempat suntikan.

Perkembangan glomerulonefritis (GN) setelah vaksin mRNA menghasilkan respon imun yang lebih kuat. Hal ini mungkin

disebabkan oleh peningkatan regulasi sel T CD4+ dan CD8+ sebagai bagian dari respon yang dimediasi sel dan peningkatan sekresi interferon γ . Dalam situasi di mana imunogenisitas dan reaktivitas silang lebih tinggi, aktivasi kekebalan kemungkinan terjadi secara tidak terduga, membuka kemungkinan atau memicu proses autoimun yang dapat memperburuk, menyamakan, atau memperburuk kondisi yang sudah ada. Dari 13 pasien yang diteliti yang menunjukkan GN, 62% merupakan diagnosis baru, sedangkan 38% kambuh. Diamati bahwa lima pasien mengalami gejala setelah dosis kedua, dan tiga pasien mengalami gejala setelah dosis pertama²⁸.

Pasien dengan lupus eritematosus sistemik (SLE) yang terkonfirmasi setelah vaksinasi memerlukan perubahan pengobatan pada 71% kasus dan rawat inap pada 19% kasus. Respons autoimun dapat dipicu oleh interaksi antara vaksin mRNA dan protein pengikat RNA sitoplasma yang terlibat dalam regulasi mediator inflamasi pasca-translasi. Pada prinsipnya, sebagian besar respons imun berbahaya pada individu yang tidak sehat merupakan kambuhnya kondisi yang sudah ada sebelumnya.

RESPON SEL B DAN ANTIBODI

Sebagian besar vaksin melindungi terhadap infeksi virus melalui induksi respons antibodi pelindung (Ab) yang bertahan lama dari sel B yang teraktivasi. Aktivasi sel B oleh antigen yang disajikan oleh molekul MHC menyebabkan produksi plasmablas (PB) di lokasi ektrafollicular (EF) sebagai bagian dari respon imun jangka pendek. Setelah itu, pusat germinal (GC), lokasi mikroanatomi organ limfoid sekunder, menghasilkan antibodi persisten dan matang afinitas terhadap virus. GC adalah tempat di mana sel B yang teraktivasi mengalami mutasi acak. Ini menghasilkan Abs dengan afinitas yang lebih tinggi terhadap antigen. Sel B dengan afinitas yang lebih kuat dipilih, sehingga menghasilkan konsentrasi sel B yang lebih spesifik dan lebih tinggi.

Proses ini menciptakan sel plasma berumur panjang (LLPC) dengan afinitas tinggi dan sel B memori (MBC). LLPC melepaskan antibodi, beberapa di antaranya adalah antibodi penetralisir (nAbs), yang mungkin berperan dalam mensterilkan kekebalan. LLPC ini penting karena kemampuannya yang bervariasi untuk bertahan hidup selama bertahun-tahun dalam beberapa situasi, mensekresi Abs bahkan tanpa aktivasi antigen tambahan. Jika terjadi pertemuan patogen di masa depan, MBC menjadi aktif dan meningkatkan produksi sel-sel yang mensekresi Ab dengan afinitas tinggi. Oleh karena itu, vaksinasi diperlukan untuk mendorong produksi LLPC dan MBC.

Individu yang terinfeksi SARS-CoV-2 telah terbukti mengembangkan antibodi yang menargetkan protein S SARS-CoV-2 dalam suatu proses yang dapat mengurangi infeksi SARS-CoV-2 secara *in vitro* dan/atau *in vivo*, menurut penelitian terhadap infeksi alami di manusia. Kemanjuran vaksin mRNA SARS-CoV-2 telah ditentukan dalam penilaian praklinis dengan berfokus pada kemampuannya dalam memperoleh pengikatan dan menetralisir respons Ab pada tikus. Yang penting, para peneliti menemukan bahwa respons Ab yang ditimbulkan oleh vaksin mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 (BioNTech/Pfizer), dan CVnCoV (CureVac (Frankfurt, Jerman)) SARS-CoV-2 mampu menetralkan virus secara *in vitro*.

Tingkat nAb yang sesuai diamati lebih dari dua bulan setelah pemberian vaksin mRNA ini. Analisis lebih lanjut terhadap respon Ab terhadap vaksin mRNA menunjukkan bahwa respon Ab meningkat setelah pemberian suntikan booster setelah pemberian priming awal. Dosis vaksin yang lebih tinggi (30 g) tampaknya cukup dengan hanya satu dosis untuk menghasilkan peningkatan respon humoral pada tikus, namun, pada dosis vaksin yang lebih rendah yaitu 1 g atau 2 g, imunisasi putaran kedua diperlukan untuk produksi nAb yang cukup. Secara keseluruhan, temuan dari banyak penelitian pada tikus ini menyiratkan bahwa untuk mencapai tingkat nAb setelah

imunisasi dengan vaksin mRNA SARS-CoV-2, mungkin diperlukan dua dosis atau satu dosis lebih tinggi. Pilihan antigen terbukti memengaruhi produksi Abs dan nAbs karena sebuah penelitian menemukan bahwa vaksin mRNA domain pengikat reseptor (RBD) lebih efisien dalam menghasilkan antibodi pengikat SARS-CoV-2 dibandingkan dengan vaksin mRNA SARS-CoV-2. Respon humoral yang jauh lebih kuat ditemukan dalam penelitian dengan vaksin mRNA yang mengkode protein S full-length.

SARS-CoV-2 memiliki beberapa kekhususan spesies, sehingga membatasi penelitian karena virus tipe liar tidak dapat bereplikasi pada tikus laboratorium. Oleh karena itu, penelitian yang melibatkan primata non-manusia (NHPs) penting untuk menentukan kemanjuran kandidat vaksin. Dua kandidat klinis untuk vaksin SARS-CoV-2, mRNA-1273 (10 atau 100 g) dan BNT162b2 (30 atau 100 g), keduanya menunjukkan kemampuan yang bergantung pada dosis untuk menginduksi produksi antibodi yang menargetkan protein SARS-CoV-2. Secara *in vitro*, nilai NHP yang ditimbulkan oleh BNT162b2 lebih tinggi dibandingkan nilai nAb yang dihasilkan dari serum manusia masa pemulihan SARS-CoV-2. Dosis vaksin mRNA yang lebih besar diperlukan untuk membangkitkan antibodi pengikat S dan RBD dalam jumlah yang cukup ketika hanya satu imunisasi yang digunakan.

Pemanfaatan imunisasi booster menunjukkan bahwa kandidat vaksin ini menghasilkan perlindungan *in vivo* terhadap SARS-CoV-2 pada semua kasus. Meskipun kandidat vaksin ini tidak mencegah replikasi virus di saluran pernapasan bagian atas hewan, virus hanya terdeteksi di area tersebut selama beberapa hari setelah infeksi. Cairan dan usap hidung dari cairan bilas bronkoalveolar pada primata setelah infeksi setelah imunisasi menunjukkan tidak adanya RNA subgenomik SARS-CoV-2 yang signifikan yang memberikan bukti yang menunjukkan bahwa saluran pernapasan bawah primata setelah imunisasi terlindungi dari infeksi virus. Kandidat CVnCoV dievaluasi dengan beberapa dosis yang lebih rendah (0,5 atau 8 g),

dan penelitian menunjukkan bahwa hanya dosis yang lebih tinggi dari dosis yang diuji yang dapat membangkitkan tingkat RBD dan titer IgG pengikat S yang signifikan setelah satu imunisasi, dengan jumlah IgG yang meningkat pada waktu pasca imunisasi. Setelah imunisasi booster, respons nAb kandidat ini terbukti disertai dengan perlindungan *in vivo* terhadap SARS-CoV-2. Uji coba ini juga menunjukkan bahwa dosis vaksin yang lebih tinggi memberikan perlindungan yang lebih baik pada saluran pernapasan bagian atas, namun kedua dosis tersebut memberikan perlindungan yang sama untuk saluran pernapasan bagian bawah.

Terkait pengembangan vaksin virus corona, ada kekhawatiran nyata mengenai kualitas produksi antibodi. Salah satu kekhawatirannya adalah vaksin SARS-CoV-2 yang diusulkan saat ini dapat menghasilkan antibodi dengan spesifisitas rendah terhadap virus atau Abs yang tidak mampu menghancurkan virus. Saat ini tidak ada bukti yang membuktikan adanya peningkatan signifikan pada Ab-dependent yang terjadi setelah infeksi SARS-CoV-2 pada manusia.

RESPON SEL T

Terdapat tingkat keberhasilan yang beragam untuk efektivitas kandidat vaksin mRNA dalam aktivasi respons sel T CD8+. Sebuah penelitian pada tahun 2020 melaporkan bahwa dosis tunggal mRNA SARS-CoV-2 yang diberikan kepada tikus menghasilkan produksi sel T CD8+ yang menargetkan antigen SARS-CoV-2 spesifik di limpa dan paru-paru. Selain itu, sel T CD+8 yang diaktifkan oleh vaksin mRNA SARS-CoV-2 menunjukkan karakteristik sel T sitotoksik (Granzyme B dan CD107a). Studi lain pada tahun 2020 menemukan peningkatan yang signifikan pada sel T CD8+ spesifik SARS-CoV-2 setelah imunisasi dengan mRNA SARS-CoV-2, sebagaimana dievaluasi oleh produksi IFN pada sel T CD8+ setelah aktivasi lain oleh antigen, dalam sebuah penyelidikan independen. Temuan terbaru menunjukkan bahwa sel T CD8+ mungkin merupakan respon imun utama segera

setelah imunisasi dan dapat diamati pada pasien paling cepat satu minggu setelah vaksinasi²⁹.

Ada juga hasil yang beragam mengenai produksi sel T sitotoksik setelah imunisasi pada model hewan yang diperiksa dalam studi praklinis. BNT162b2 pada tikus mengakibatkan peningkatan keberadaan indikator sel T CD8+, IFN- dan IL-2, pada limpa 12 hari setelah imunisasi, sebuah temuan yang konsisten pada kera rhesus. Sebuah penelitian tahun 2020 mengamati pengamatan serupa pada splenosit CD8+ yang terinfeksi CVnCoV. Penelitian lain pada tahun yang sama juga mampu mendeteksi pertumbuhan besar sel memori efektor CD8+ T pada tikus yang diimunisasi dengan kandidat klinis ARCoV. Namun, dalam penelitian lain pada tahun 2020 yang menggunakan kera, vaksin Moderna mRNA-1273 tidak menghasilkan peningkatan respons sel T CD8+ seperti yang terjadi pada tikus. Situasi serupa terjadi pada manusia karena protein S tidak menginduksi respons sel T CD8+ yang kuat pada semua manusia yang terinfeksi secara alami. Meskipun peningkatan sel T CD8 sitotoksik mungkin bermanfaat, tidak ada bukti bahwa peningkatan tersebut penting untuk keberhasilan perlindungan vaksin SARS-CoV-2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Doherty M, Robertson MJ. Some early Trends in Immunology. *Trends Immunol.* 2004;25(12):623-631. doi:10.1016/j.it.2004.10.008
2. Razmi M, Hashemi F, Gheytauchi E, Dehghan Manshadi M, Ghods R, Madjd Z. Immunomodulatory-based therapy as a potential promising treatment strategy against severe COVID-19 patients: A systematic review. *Int Immunopharmacol.* 2020;88:106942. doi:10.1016/j.intimp.2020.106942
3. Hosseini A, Hashemi V, Shomali N, et al. Innate and adaptive immune responses against coronavirus. *Biomed Pharmacother.* 2020;132:110859. doi:10.1016/j.biopha.2020.110859
4. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang W-C, Wang C-B, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(6):365-388. doi:10.1080/10408363.2020.1783198
5. McKechnie JL, Blish CA. The Innate Immune System: Fighting on the Front Lines or Fanning the Flames of COVID-19? *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):863-869. doi:10.1016/j.chom.2020.05.009

6. Wu S, Wang W, Gao Y. Natural killer cells in hepatitis B virus infection. *Brazilian J Infect Dis*. 2015;19(4):417-425. doi:10.1016/j.bjid.2015.05.006
7. Prastyowati A. Mengenal Karakteristik Virus SARS-CoV-2 Penyebab Penyakit COVID-19 Sebagai Dasar Upaya Untuk Pengembangan Obat Antivirus Dan Vaksin. *BioTrends*. 2020;11(1):1-10.
8. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones*. 2020;7(1):45. doi:10.7454/jpdi.v7i1.415
9. Rizal JG. Update Corona Dunia 15 Maret: 120 Juta Kasus Covid-19 | 10 Negara dengan Kasus Terbanyak. Kompas.com. Published 2021. Accessed March 16, 2021. <https://www.kompas.com/tren/read/2021/03/15/095100365/updatecorona-dunia-15-maret--120-juta-kasus-covid-19-10-negara-dengan>
10. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet*. 2020;395(10224):e35-e36. doi:10.1016/S0140-6736(20)30305-6
11. Katzung., G B. *Farmakologi Dasar Dan Klinik Edisi 10*. EGC; 2012.
12. Masselli E, Vaccarezza M, Carubbi C, et al. NK cells: A double edge sword against SARS-CoV-2. *Adv Biol Regul*. 2020;77:100737. doi:10.1016/j.jbior.2020.100737
13. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *J Clin Med*. 2020;9(6):1753. doi:10.3390/jcm9061753

14. Boechat JL, Chora I, Morais A, Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology – Current perspectives. *Pulmonology*. 2021;27(5):423-437. doi:10.1016/j.pulmoe.2021.03.008
15. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75(7):1564-1581. doi:10.1111/all.14364
16. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;10(2):102-108. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001
17. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295-a016295. doi:10.1101/cshperspect.a016295
18. Sugitha KSL. COVID-19: Respon imunologis, ketahanan pada permukaan benda dan pilihan terapi klinis. *Intisari Sains Medis*. 2020;11(2):791-797. doi:10.15562/ism.v11i2.746
19. Scott DL et al. ELISA Basics Guide. *Valid Pharm Process Third Ed*. Published online 2017:6-10.
20. Gong F, Wei H, Li Q, Liu L, Li B. Evaluation and Comparison of Serological Methods for COVID-19 Diagnosis. *Front Mol Biosci*. 2021;8. doi:10.3389/fmolb.2021.682405
21. M S mulya. *Analisa Instrumental*. Airlangga University Press; 1995.
22. Shafie MH, Antony Dass M, Ahmad Shaberi HS, Zafarina Z. Screening and confirmation tests for SARS-CoV-2: benefits and drawbacks. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2023;12(1):6.

doi:10.1186/s43088-023-00342-3

23. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(1):39-50. doi:10.1038/s41591-021-01643-9
24. Liu Y, Zhou X, Liu X, Jiang X. The immunology and immunotherapy for COVID-19. *Expert Rev Mol Med.* 2021;23:e24. doi:10.1017/erm.2021.30
25. Zawar M, Yahyapoor A, Baghdadi H, et al. COVID-19 immunotherapy: Treatment based on the immune cell-mediated approaches. *Int Immunopharmacol.* 2022;107:108655. doi:10.1016/j.intimp.2022.108655
26. Sari IP, Sriwidodo S. Perkembangan Teknologi Terkini dalam Mempercepat Produksi Vaksin COVID-19. *Maj Farmasetika.* 2020;5(5):204. doi:10.24198/mfarmasetika.v5i5.28082
27. Muhar BK, Nehira J, Malhotra A, Kotchoni SO. The Race for COVID-19 Vaccines: The Various Types and Their Strengths and Weaknesses. *J Pharm Pract.* 2023;36(4):953-966. doi:10.1177/08971900221097248
28. Abufares HI, Oyoum Alsoud L, Alqudah MAY, et al. COVID-19 Vaccines, Effectiveness, and Immune Responses. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15415. doi:10.3390/ijms232315415
29. Bellamkonda N, Lambe UP, Sawant S, Nandi SS, Chakraborty C, Shukla D. Immune Response to SARS-CoV-2 Vaccines. *Biomedicines.* 2022;10(7). doi:10.3390/biomedicines10071464

PROFIL PENULIS



DWISARI DILLASAMOLA

Saat ini sebagai jabatan fungsional dosen di Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Lulusan Fakultas Farmasi Universitas Andalas tahun 2004, kemudian Program Magister Fakultas Farmasi Universitas Andalas tahun 2011 dan Program Doktor Fakultas Farmasi Universitas Andalas pada 2023 Penelitian dan keahlian di bidang Imunologi Farmakologi. Saat ini bekerja sebagai Dosen Farmako-Imunologi dan Farmasi Klinis Fakultas Farmasi Universitas Andalas.