

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR INTERFERON GAMMA DAN ANTIBODI
SPIKE RECEPTOR BINDING DOMAIN SEVERE ACUTE
RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS- 2
PADA PASIEN CORONAVIRUS DISEASE-19**

**ANALYSIS OF INTERFERON GAMMA AND
SPIKE RECEPTOR BINDING DOMAIN ANTIBODY LEVELS
SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME
CORONAVIRUS- 2 IN CORONAVIRUS
DISEASE-19 PATIENTS**

HENNY FAUZIAH

C085171001



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

**ANALISIS KADAR INTERFERON GAMMA
DAN ANTIBODI SPIKE RECEPTOR BINDING DOMAIN
SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME
CORONAVIRUS- 2
PADA PASIEN CORONAVIRUS DISEASE-19**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

HENNY FAUZIAH

C085171001

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR INTERFERON GAMMA DAN ANTIBODI SPIKE RECEPTOR
BINDING DOMAIN SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME
CORONAVIRUS-2 PADA PASIEN CORONAVIRUS DISEASE-19**

Disusun dan diajukan oleh :

HENNY FAUZIAH

Nomor Pokok : C085171001

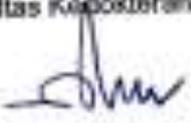
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 22 November 2021
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Penasehat


Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K)
Pembimbing Utama


dr. Ulerg Bahran, Sp.PK (K), Ph.D
Pembimbing Anggota

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Unhas


Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K)
NIP. 196902251999032004


Fakultas Kedokteran Unhas
Prof. dr. Batu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 196812311995031009

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Henny Fauziah
Nomor Pokok : C085171001
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Oktober 2021

Yang menyatakan,



Henny Fauziah

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “**Analisis Kadar Interferon gamma dan antibodi *spike receptor binding domain severe acute respiratory syndrome coronavirus- 2* pada pasien *coronavirus disease-19***” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr.dr.Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan dr.Uleng Bahrn, Sp.PK(K),Ph.D selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr.dr. Alfian Zainuddin, M.KM sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Arif Santoso,PhD,Sp.P(K),FAPSR sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr.Mutmainnah, SpPK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK (K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK (K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung, mendidik, serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehat selama penulis menjalani pendidikan.
3. Guru sekaligus penasehat akademik kami, dr. Ruland DN Pakasi, SpPK(K), yang banyak memberikan bimbingan, arahan, nasihat serta motivasi kepada penulis selama menjalani Pendidikan.
4. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK (K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan.
5. Manajer PPDS FK-UNHAS dr. Ulung Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D, guru sekaligus pembimbing karya akhir ini yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
6. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK Guru kami yang bijaksana, senantiasa memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan memberi nasehat dan semangat serta memberikan masukan kepada penulis

7. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), sekaligus pembimbing karya akhir ini yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
8. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Periode 2015-2017, dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberikan ilmu, bimbingan, arahan, nasihat serta motivasi kepada penulis.
9. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Raehana Samad, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa meluangkan waktu untuk mengajar, memberi bimbingan dan arahan kepada penulis.
10. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Periode 2015-2021, Dr.dr.Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang penuh dengan kesabaran senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
11. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
12. Pembimbing metodologi Dr.dr. Alfian Zainuddin, M.KM yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
13. Dosen-dosen penguji : dr. Arif Santoso, PhD, Sp.P(K), FAPSR dan dr. Mutmainnah, SpPK(K) yang telah meluangkan waktu untuk

memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan karya akhir ini.

14. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
15. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
16. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
17. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
18. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman angkatanku Bilobed : dr. A. Handayani , dr.Lonasis Cabuslay, dr.Ranisa Handayani, dr.Putri HPL, dr. Yunita Rapa, dr.Ratna Delima Hutapea yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan

persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.

19. Senior-senior terbaik selama menjalani pendidikan, The Salmon's, Wintrobe, Grey Zone, Troponin, teman-teman sejawat PPDS Patologi Klinik Pansitopenia, Glukosa, D-dimer, NS-1, Kreatinin, PCR, Convalescence, Interleukin-8 terima kasih telah banyak membantu dan mendukung penulis selama menjalani pendidikan
20. Nurilawati, SKM atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
21. Seluruh pasien yang bersedia menjadi subjek penelitian ini
22. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Aminullah, Ibunda Ety Juniati, Bapak mertua Alm Abdul Gaffar, dan Ibunda mertua Batari atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun materi selama ini. Terima kasih kepada saudara saya tercinta Arief Fauzan, Muh. Edward Said yang telah memberikan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.

Khusus kepada suami tercinta, Muh. Ridwan Gaffar dengan penuh kecintaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan,

pengertian, dukungan, kasih sayang, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam menjalani pendidikan. Terima kasih atas kerelaan untuk mengizinkan penulis melanjutkan pendidikan sehingga begitu banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Terima kasih pula untuk kedua ananda tersayang Nasywa Fauziah Ridwan dan Muh. Rafa Azka Ridwan , dengan penuh kecintaan dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam mengikuti pendidikan. Kalian berdua merupakan sumber inspirasi dan semangat terbesar bagi Ummi.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja selama masa pendidikan sampai selesainya karya akhir ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa mendatang.

Makassar, Oktober 2021

Henny Fauziah

ABSTRAK

Henny Fauziah. Analisis Kadar Interferon Gamma dan Antibodi Terhadap *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* Pada Pasien COVID-19 (dibimbing oleh Tenri Esa dan Uleng Bahrn)

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit infeksi saluran nafas yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS CoV-2) yang menyebabkan perubahan baik dari segi jumlah dan fungsi dari sistem imun *innate* dan *adaptive*. Interferon gamma mengatur aktivasi kekebalan sistem *innate* dan memediasi kekebalan sistem imun *adaptive*. Interferon gamma dihasilkan dari beberapa sel yang terinfeksi salah satunya adalah sel T CD8 dan CD4 yang akan mengaktivasi sel B menghasilkan antibodi.

Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* bertujuan melihat korelasi kadar interferon gamma dan antibodi S-RBD SARS CoV-2 pada pasien COVID-19 terdiri dari 41 sampel *non severe* dan 29 sampel *severe* COVID-19. Kadar interferon gamma diperiksa dengan menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) menggunakan *Human IFN gamma Bioassay*, sedang antibodi S-RBD SARS CoV-2 kuantitatif menggunakan metode ECLIA dengan alat COBAS e411 pada saat pasien masuk RS untuk pasien rawat inap dan saat pasien melakukan pemeriksaan pertama untuk pasien rawat jalan. Uji statistik yang digunakan adalah uji *chi square*, uji *Mann-Whitney* dan uji korelasi *Spearman*.

Hasil penelitian ini menunjukkan hubungan bermakna kadar Interferon gamma dengan kasus *nonsevere* dan *severe* ($p = <0,001$). Tidak ditemukan hubungan yang bermakna pada kadar antibodi S-RBD SARS CoV-2 terhadap jumlah subjek *nonsevere* dan *severe* COVID-19 ($p = 0,238$). Tidak ditemukannya korelasi antara kadar interferon gamma dan antibodi S-RBD SARS CoV-2 pada pasien *nonsevere* ($p = 0,081$) dan *severe* ($p = 0,208$).

Kesimpulan peningkatan kadar Interferon gamma lebih tinggi pada kasus *nonsevere* dibanding *severe*, tidak ditemukannya korelasi kadar Interferon gamma dan antibodi S-RBD SARS CoV-2.

Kata kunci: COVID-19, Interferon gamma, antibodi S-RBD SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Henny Fauziah. Analysis Of Interferon Gamma And *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* Antibody levels In Coronavirus Disease 2019 Patients. (Supervised by Tenri Esa and Uleng Bahrn)

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) was a respiratory infection disease caused by Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) that altered number and function of innate and adaptive immune response. Immune response important in virus clearance and elimination with interferon (IFN) as the main defense against virus infection. Interferon gamma (IFN- γ) regulated activation of innate immunity and mediated adaptive immunity. Interferon gamma produced by numerous infected cells included CD4 and CD8 T cell. These responses lead to antibody formation.

This cross sectional study aimed to determined correlation between IFN- γ and S-RBD SARS CoV-2 antibody level in COVID-19 patients with 41 non severe and 29 severe sample. Interferon gamma level examined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method while quantitative S-RBD SARS CoV-2 antibody level with Electro-Chemiluminescence Immunoassay (ECLIA). Statistic test were Chi square, Mann-Whitney and Spearman correlation tests.

The results showed IFN- γ level significantly higher in nonsevere compared to severe COVID-19 patients ($p = <0,001$). There was no significant relationship between the levels of S-RBD SARS CoV-2 antibody levels not in nonsevere and severe patients ($p = 0,238$). Not correlation between interferon gamma and S-RBD SARS CoV-2 antibody level in nonsevere ($p = 0,081$) and severe patients ($p = 0,208$).

Conclusion: Interferon gamma higher in nonsevere patient and not correlation Interferon gamma levels and S-RBD antibody level in nonsevere and severe patient.

Keywords: COVID-19, Interferon gamma, S-RBD SARS-CoV-2 antibody

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
1. Tujuan Umum.....	5
2. Tujuan Khusus.....	5
D. Hipotesis.....	6
E. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. Corona Virus Disease 2019 (COVID-19).....	7
1. Definisi COVID-19.....	7
2. Epidemiologi COVID-19.....	7
3. Virologi virus SARS CoV-2.....	9
4. Siklus Hidup COVID-19.....	12
5. Transmisi COVID-19.....	14
6. Patogenesis COVID-19.....	16
7. Diagnosis COVID-19.....	22
a. Anamnesis dan Manifestasi Klinis COVID-19.....	22
b. Pemeriksaan Fisis COVID-19.....	26
c. Pemeriksaan Penunjang COVID-19.....	27
8. Komplikasi COVID-19.....	32
B. Interferon gamma.....	33
C. Antibodi S-RBD SARS CoV-2.....	39

D. Hubungan Interferon gamma dan Antibodi S-RBD dengan COVID-19	45
E. KERANGKA TEORI	50
F. KERANGKA KONSEP	51
G. Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif	52
BAB III METODE PENELITIAN	54
A. Desain Penelitian	54
B. Tempat dan Waktu Penelitian	54
C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	55
D. Perkiraan Besaran Sampel	55
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	56
F. Izin Subyek Penelitian.....	56
G. Cara Kerja.....	57
1. Alokasi Subyek	57
2. Cara Penelitian	57
H. Prosedur Tes Laboratorium Interferon gamma	58
I. Prosedur Tes Laboratorium Antibodi S-RBD SARS CoV-2	61
1. Analitik.....	63
J. Skema Alur Penelitian.....	66
K. Metode Analisis.....	67
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	69
A. Hasil Penelitian	69
1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	69
2. Hubungan Kadar Interferon gamma Pada Subjek <i>nonsevere</i> dan <i>severe</i> COVID- 19.....	73
3. Hubungan Kadar Antibodi S-RBD SARS CoV-2 Pada Subjek <i>nonsevere</i> dan <i>severe</i> COVID-19	74
4. Korelasi Kadar Interferon Gamma Dengan Antibodi S-RBD SARS-COV-2 pada Pasien Severe dan Nonsevere COVID -19	75
B. Pembahasan.....	76

1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	76
2. Hubungan Kadar IFN γ pada subjek <i>nonsevere</i> dan <i>severe</i> COVID-19.....	81
3. Perbandingan Kadar Antibodi S-RBD SARS CoV-2 Pada Subjek Kasus <i>Nonsevere</i> dan <i>Severe</i> COVID-19	84
4. Korelasi Kadar Interferon gamma dan Antibodi S-RBD SARS CoV-2 Pada Subjek <i>nonsevere</i> dan <i>severe</i> COVID-19	89
C. Ringkasan Penelitian	92
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	93
A. Simpulan.....	93
B. Saran	93
DAFTAR PUSTAKA.....	94

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Coronavirus (Kumar et al., 2020)	10
Gambar 2. Skema spike glikoprotein SARS CoV-2.....	11
Gambar 3. Genome virus COVID-19 (Kumar et al., 2020)	12
Gambar 4. Siklus Hidup virus SARS CoV-2 (Lebeau et al., 2020)	14
Gambar 5. Transmisi virus (El Zowalaty and Järhult, 2020)	15
Gambar 6. Mekanisme respon imun COVID-19 (McGill et al., 2021)	19
Gambar 7. respon imun humoral COVID-19 (Ghaffari, Meurant & Ardakani, 2020).....	20
Gambar 8. Gambaran sistem imunitas kasus severe dan nonsevere COVID-19 (Hasan et al., 2021).....	22
Gambar 9. Gambaran potongan transversal CT-Scan Thorax pada pasien	31
Gambar 10. Gambar struktur interferon (Walter, 2020)	34
Gambar 11. Reseptor interferon (Nice, Robinson & Van Winkle, 2018) ..	36
Gambar 12. Struktur dasar antibodi (Delves et al, 2017)	39
Gambar 13. Kinetika antibodi SARS CoV-2 (Galipeau et al., 2020)	42
Gambar 14. Sel yang memproduksi dan fungsi Interferon gamma (Kelchtermans, Billiau & Matthys, 2008)	47
Gambar 15. Mekanisme aktivasi sel B oleh sel T helper (abbas et al., 2018)	48
Gambar 16. Perubahan isotipe switching immunglobulin (abbas et al., 2018)	49

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian.....	70
Tabel 2. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan derajat penyakit	71
Tabel 3. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan kadar antibodi S-RBD SARS CoV-2	72
Tabel 4. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan kadar IFN γ	73
Tabel 5. Hubungan kadar interferon gamma pada subjek nonsevere dan severe COVID-19.....	74
Tabel 6. Hubungan Kadar Antibodi S-RBD SARS CoV-2 pada jumlah subjek kasus non severe dan severe COVID-19	74
Tabel 7. Korelasi kadar Interferon gamma dan antibodi SARS CoV-2 berdasarkan derajat penyakit	75

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Ethical Clearance	100
Lampiran 2. Naskah Penjelasan untuk mendapat persetujuan dari subjek penelitian.....	101
Lampiran 3. Formulir Informed Consent.....	103
Lampiran 4. Data Dasar Pasien	104
Lampiran 5. Curriculum vitae	107

DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CD4	: <i>Cluster of Differentiation 4</i>
cDNA	: <i>Complementary DNA</i>
COVID-19	: <i>Corona Virus Disease-19</i>
CoVs	: <i>Coronaviruses</i>
Ct	: <i>Cycle threshold</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
dsRNA	: <i>double-stranded RNA</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
HCoV-229E	: <i>Human Coronavirus 229E</i>
HCoV-HKU1	: <i>Human Coronavirus HKU1</i>
HCoV-NL63	: <i>Human Coronavirus NL63</i>
HCoV-OC43	: <i>Human Coronavirus OC43</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IFN1	: <i>Interferon 1</i>
IFN α	: <i>Interferon α/ interferon alpha</i>
IFN β	: <i>Interferon β/ interferon beta</i>
IFN γ	: <i>Interferon γ / Interferon gamma</i>

IFNAR	: <i>Interferon-α/β Receptor / Interferon alpha/beta Receptor</i>
IFNAR-1	: <i>Interferon-alpha/beta receptor 1</i>
IFNAR-2	: <i>Interferon-alpha/beta receptor 2</i>
Ig	: <i>Immunoglobulin</i>
IgA	: <i>Immunoglobulin A</i>
IgG	: <i>Immunoglobulin G</i>
IgM	: <i>Immunoglobulin M</i>
IgE	: <i>Immunoglobulin E</i>
ISG	: <i>Interferon stimulated genes</i>
JAK	: <i>Janus kinase</i>
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MODS	: <i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>
mRNA	: <i>messenger RNA</i>
NF-kB	: <i>Nuclear Factor-kappaB</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
ORF1a	: <i>Open Reading Frame 1a</i>
ORF1b	: <i>Open Reading Frame 1b</i>
ORF	: <i>Open Reading Frame</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RT-PCR	: <i>Real Time-Polymerase Chain Reaction</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2</i>
S-RBD	: <i>Spike Receptor binding Domain</i>

ssRNA	: <i>single stranded RNA</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
STAT-1	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 1</i>
STAT-2	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 2</i>
Th1	: <i>T helper-1</i>
Th2	: <i>T helper-2</i>
TLR	: <i>Toll-Like Receptors</i>
TLR-3	: <i>Toll-Like Receptors 3</i>
TLR-7	: <i>Toll-Like Receptors 7</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembrane Serine Protease 2</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
NK	: <i>Natural killer</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit infeksi saluran nafas yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS CoV-2). Kasus Covid-19 pertama kali dilaporkan pada Desember 2019, di Wuhan, Cina dengan penyebaran kasus yang cukup luas ke berbagai negara. *World Health Organization* (WHO) mendeklarasikan COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 menjadi pandemi pada 11 Maret 2020 (Yuki, Fujiogi & Koutsogiannaki, 2020).

Indonesia melaporkan kasus pertama COVID-19 pada tanggal 2 Maret 2020 dan jumlah kasus terus bertambah . Kasus meningkat dan menyebar dengan cepat di seluruh wilayah Indonesia, hingga tanggal 26 Maret 2021, Kementerian Kesehatan melaporkan 1.51 juta kasus konfirmasi COVID-19 dengan 40.754 kasus meninggal. Angka kematian tertinggi ditemukan pada usia diatas 60 tahun dan memiliki komorbid. (Kemenkes, 2021).

Penyebaran virus SARS CoV-2 dari manusia ke manusia menjadi sumber transmisi utama dan penyebaran menjadi lebih agresif melalui droplet saluran napas saat batuk dan bersin. Gejala klinis COVID -19 bervariasi mulai dari asimtomatik, ringan dan bisa berlanjut menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), *Multiple Organ Dysfunction*

Syndrome (MODS) hingga kematian. *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) menginfeksi sel alveolar tipe-2, sel jantung, ginjal, endotel, sel usus dan sel lainnya yang mengekspresikan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2). Setelah virus masuk dalam sel *host* akan mengaktifkan sistem imun *innate* yaitu makrofag dan sel-sel imun *innate* lainnya yang tidak hanya akan memfagositosis virus tetapi juga melepaskan sejumlah besar sitokin dan kemokin, kemudian sistem imun *adaptive* akan teraktivasi oleh *antigen presenting cells* (APC) terutama oleh sel dendritik (Fara *et al.*, 2020).

Infeksi virus COVID -19 dapat menyebabkan perubahan segi jumlah dan fungsi baik dari sistem imun *innate* dan *adaptive* terutama pada kasus yang parah (*severe*). Disfungsi respon imun menjadi penyebab terjadinya ARDS pada infeksi COVID-19 berupa 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) . Respons imun yang berlebihan ini dapat menyebabkan kerusakan paru dan fibrosis sehingga terjadi disabilitas fungsional (Ni *et al.*, 2021).

Interferon gamma merupakan bagian yang sangat penting dari sistem imun, mampu mencegah replikasi virus secara tidak langsung dan merangsang protein tertentu yang menyebabkan penghancuran sel yang terinfeksi. Interferon gamma terlibat dalam regulasi hampir semua fase

respon imun dan inflamasi, baik dalam sistem imun *innate* dan *adaptive* termasuk aktivasi dan diferensiasi sel T, sel B, sel NK, makrofag dan lainnya. Oleh karena itu IFN γ sering disebut sebagai *cytokin immunoregulatory distinct* (Kate schroder, et al.,2020 ;Lee & Ashkar, 2018).

Beberapa penelitian telah melaporkan gangguan respon IFN tipe I dan II terjadi pada pasien COVID-19 yang parah (myung et al., 2020). Penelitian yang dilakukan Kathim et al., (2020) menyatakan terjadi peningkatan yang signifikan dari marker IL 6, IL 10, IFN γ dan CRP pada pasien COVID-19. Penelitian yang dilakukan oleh Liu et al.,(2020) terjadi peningkatan kadar IL-6, IL-10, IL-2 dan IFN γ pada kasus yang parah dibandingkan dengan kasus ringan (Liu et al., 2020; Kathim et al., 2021).

Interferon gamma dapat bertindak sebagai penghubung utama respons imun *innate* dan aktivasi respons imun *adaptive* yang berperan dalam imunitas seluler dan humoral (Lee and Ashkar, 2018). Peran IFN γ dalam imunitas seluler sebagai sitokin sitotoksik bersama dengan *granzyme B* dan *perforin* memulai apoptosis. Beberapa referensi menyatakan bahwa peran langsung IFN γ dalam imunitas humoral membantu dalam proses aktivasi sel B yang memicu pembentukan antibodi (Chowdhury et al., 2020). Antibodi *spike receptor binding domain* (S-RBD) berasal dari respon imun humoral setelah terpapar dengan virus SARS CoV-2, peran antibodi spesifik terhadap S-RBD tersebut dapat mencegah virus pada paparan berikutnya dengan menghambat pengikatan reseptor ACE2 sehingga replikasi tidak terjadi dan infeksi dapat dihentikan (Wang

et al., 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Cervia et al., (2020) pasien dengan COVID-19 berat menunjukkan peningkatan yang sangat signifikan dari titer serum IgA dan IgG spesifik SARS-CoV-2 setelah onset gejala. Titer yang sangat tinggi dari serum IgA spesifik SARS CoV-2 berkorelasi dengan sindrom gangguan pernapasan akut yang parah. Imai et al., (2020) dalam penelitiannya menyatakan bahwa respon antibodi lebih kuat terjadi pada pasien COVID-19 yang parah dan tingkat serokonversi antibodi yang rendah terhadap N dan S1 pada kasus ringan (Imai *et al.*, 2020); Cervia *et al.*, 2021).

Penelitian yang dilakukan oleh Luo et al., (2021) menyatakan bahwa terdapat korelasi antara antibodi spesifik SARS CoV- 2 dan sitokin, khusus untuk sitokin IFN γ , IL-13, IL-2R α , Eotaxin, MIP-1 α , MIP-1 β , CTACK, GRO- α , M-CSF, MIG, SCF , SCGF- β berkorelasi positif dengan subkelas utama IgG, IgG1, atau IgG3. Beberapa penelitian berkenaan antibodi pada pasien COVID-19 telah banyak dilakukan, akan tetapi penelitian mengenai respon sel T khususnya sitokin IFN γ dengan respon antibodi yang dihasilkan masih kurang, sementara penelitian mengenai COVID-19 masih terus berkembang dan berlanjut . Peneliti berkeinginan menganalisis kadar IFN γ dan antibodi SARS CoV-2 pada pasien COVID-19 dikarenakan peneliti melihat bahwa IFN γ dan antibodi memiliki peran dalam respon imun yang kuat serta merupakan pertahanan utama terhadap virus COVID-19. Diharapkan peran imunitas antibodi dapat dipertahankan dalam jangka waktu yang panjang sebagai memori imunitas dan dapat memberi

kekebalan perlindungan terhadap infeksi SARS CoV-2 dimasa mendatang, serta memperjelas respon imunologi humoral selama infeksi SARS CoV-2. Hal inilah yang menjadi dasar bagi peneliti untuk melihat korelasi antara kadar IFN γ dan antibodi SARS CoV-2 pada pasien COVID-19 berdasarkan tingkat keparahan penyakit.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: “ Apakah terdapat korelasi antara kadar IFN γ dan antibodi S-RBD SARS CoV-2 pada pasien Covid-19 ?”

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara kadar IFN γ dan Antibodi S-RBD SARS CoV-2 pada pasien *nonsevere* dan *severe* COVID-19.

2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya kadar IFN γ pada pasien *nonsevere* dan *severe* COVID-19.
- b. Diketuainya kadar antibodi S-RBD SARS CoV-2 pada pasien *nonsevere* dan *severe* COVID-19.

- c. Diketuainya korelasi antara kadar IFN γ dan antibodi S-RBD SARS CoV- 2 pada pasien *nonsevere* dan *severe* COVID-19.

D. Hipotesis

- a. Kadar IFN γ lebih tinggi pada kasus *severe* dibanding *nonsevere*
- b. Semakin meningkat kadar IFN γ maka semakin meningkat pula kadar antibodi S-RBD SARS CoV-2 pada COVID-19

E. Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi pengembangan Ilmu

- a. Menambah wawasan dan pengetahuan tentang IFN γ dan antibodi S-RBD terhadap SARS CoV-2 pada COVID-19
- b. Dapat digunakan sebagai bahan rujukan untuk pengembangan penelitian yang sejenis.

2. Manfaat bagi aplikasi Klinis

- a. Interferon gamma dan antibodi S-RBD SARS CoV-2 dapat dijadikan pertimbangan untuk target terapi di masa mendatang untuk mencegah kasus *severe* COVID-19
- b. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah bagi klinisi mengenai peranan IFN γ dan antibodi S-RBD SARS CoV-2 dalam kasus *severe* dan *nonsevere* COVID-19

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)

1. Definisi COVID-19

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Severe acute respiratory coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang berasal dari family yang sama dengan dengan virus penyebab *Severe acute respiratory syndrome* (SARS) dan *Middle east respiratory syndrome* (MERS). Penyakit ini memberikan manifestasi klinik berupa gejala ringan hingga sedang dan sembuh tanpa memerlukan perawatan khusus namun dapat berkembang menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Penyebaran COVID-19 dianggap dimulai melalui transmisi zoonosis yang terkait dengan pasar makanan laut di Wuhan, Cina. Kemudian penularan dari manusia ke manusia memainkan peran utama dalam wabah berikutnya kemudian dinyatakan sebagai pandemi oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada 12 Maret 2020 (Yuki, Fujiogi & Koutsogiannaki, 2020).

2. Epidemiologi COVID-19

Kasus pneumonia pertama kali dilaporkan di Wuhan, Provinsi Hubei pada Desember 2019. Tanggal 18 Desember hingga 29 Desember 2019, terdapat 5 pasien yang dirawat dengan *Acute Respiratory Distress*

Syndrome (ARDS). Sejak 31 Desember 2019 hingga 3 Januari 2020 kasus ini meningkat pesat, ditandai dengan dilaporkannya sebanyak 44 kasus. Awalnya kebanyakan laporan datang dari Hubei dan provinsi di sekitar, kemudian bertambah hingga ke provinsi-provinsi lain dan seluruh China. Pada 11 Maret 2020, WHO mengumumkan COVID-19 sebagai pandemik (Rothan & Byrareddy, 2020).

Tanggal 15 Mei 2020 COVID-19 sudah merambah ke berbagai negara didunia dengan total kasus lebih dari 4,3 juta dan berujung kematian pada lebih dari 297 kasus. Thailand merupakan negara pertama di luar China yang melaporkan adanya kasus COVID-19. Setelah Thailand, negara berikutnya yang melaporkan kasus pertama COVID-19 adalah Jepang dan Korea Selatan yang kemudian berkembang ke negara-negara lain. Menurut laporan mingguan WHO per 7 Maret 2021 melaporkan Lebih dari 2,7 juta kasus baru dilaporkan, mengalami peningkatan 2% dibandingkan minggu sebelumnya . Peningkatan kasus global terjadi di Mediterania Timur (10%), Kawasan Afrika (10%), dan Eropa (4%), sementara penurunan kecil terlihat di Amerika (-2%), Asia Tenggara (-2%) dan wilayah Pasifik Barat (-6%) (WHO, 2021a; WHO, 2021b).

Secara global, sekitar separuh negara mengalami penurunan sementara separuh lainnya mengalami peningkatan jumlah kasus baru. Kasus Kematian secara global menunjukkan tren penurunan hingga 6% sejak awal Februari 2021, akan tetapi hal tersebut berbeda dengan Mediterania Timur melaporkan tingkat kematian hingga 9%, Amerika dan

Eropa menyumbang sekitar 80% kasus baru dan kematian baru yang dilaporkan secara global. Jumlah kasus baru tertinggi dilaporkan dari Amerika Serikat 427.233, Brazil 413.597, Prancis 143.622 kasus baru, Italia 138.937, dan India 114.068 (WHO, 2021b).

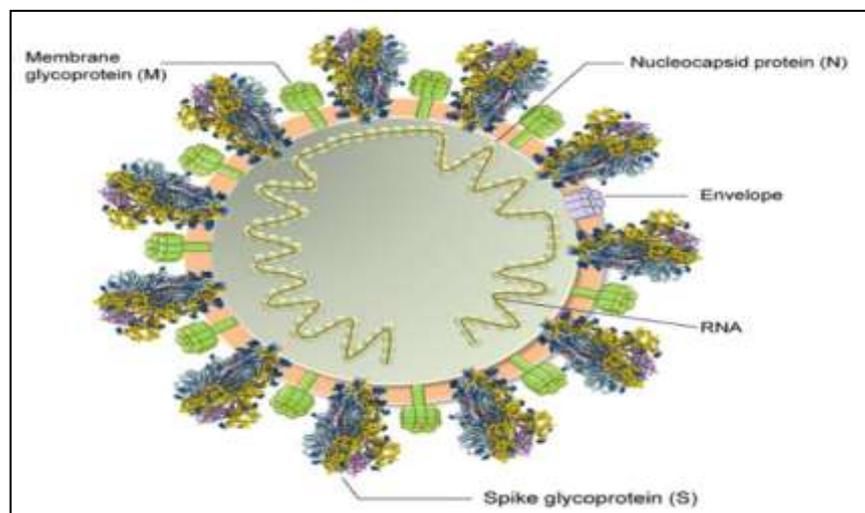
Indonesia melaporkan kasus pertama COVID-19 pada tanggal 2 Maret 2020 dan jumlah kasus terus bertambah. Sampai pada tanggal 30 Juni 2020. Kementerian Kesehatan melaporkan 56.385 kasus yang terkonfirmasi COVID-19 dengan 2.875 kasus meninggal (CFR 5,1%) yang tersebar di 34 provinsi. Kasus meningkat dan menyebar dengan cepat di seluruh wilayah Indonesia, hingga tanggal 26 Maret 2021, Kementerian Kesehatan melaporkan 1.51 juta kasus konfirmasi COVID-19 dengan 40.754 kasus meninggal (CFR 4,8%). Provinsi DKI Jakarta menjadi provinsi dengan kasus terbanyak, sedangkan Makassar menduduki peringkat ke 4 setelah Jawa Timur dan Jawa Barat. Angka kematian tertinggi ditemukan pada usia di atas 60 tahun, dan adanya penyakit sistem organ lain seperti memiliki penyakit kardiovaskular, obesitas, diabetes, penyakit pernapasan kronis, penyakit kanker dan penyakit ginjal kronis (Kemenkes, 2020; Kemenkes, 2021)

3. Virologi virus SARS CoV-2

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan virus RNA (*Ribonucleic Acid*) berstrand tunggal, termasuk kedalam ordo *Nidovirales*, terdiri dari famili *Coronaviridae*, *Roniviridae*, *Mesoniviridae* dan

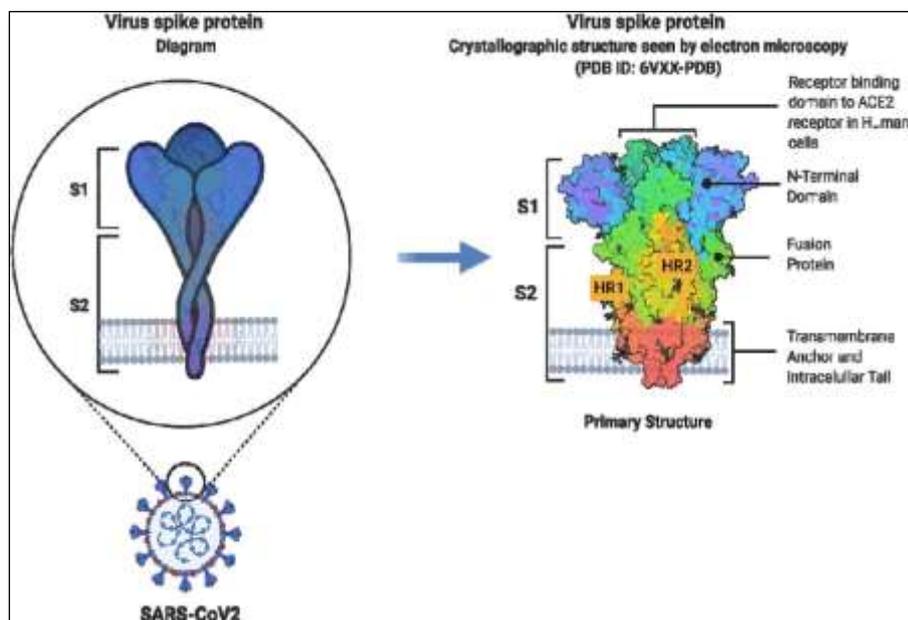
Arteriviridae. Famili *Coronaviridae* dibagi menjadi dua subfamili yaitu *Coronavirinae* dan *Torovirinae*. Subfamili *Coronavirinae* terbagi menjadi 4 genus yaitu alfa, beta, gamma dan delta. Dua genus yang dapat menginfeksi manusia adalah genus alfa dan beta. Sebelum terjadinya wabah COVID-19, ada 6 jenis coronavirus yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus 229E*, *alphacoronavirus NL63*, *betacoronavirus OC43*, *betacoronavirus HKU1*, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus (SARS-CoV)*, dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)* (Kemenkes, 2020; (Kumar et al., 2020).

Virus COVID-19 memiliki genom virus RNA terbesar, dengan panjang antara 26 hingga 32 kb. Secara struktural, SARS-CoV-2 mengandung empat protein struktural (Gambar 1), yaitu protein *spike* (S), *envelope* (E), *membrane* (M), dan *nucleocapsid* (N) (Gambar 1) (Kumar et al., 2020) .



Gambar 1. Struktur Coronavirus (Kumar et al., 2020)

Setiap S-protein memiliki 2 subunit yaitu S1 dan S2. Subunit S1 terdiri dari *receptor-binding domain* (RBD) yang akan mengikat reseptor target dari sel *host*, sedangkan subunit S2 akan mengatur proses fusi pada membran sel. S-protein ini akan berikatan dengan reseptor ACE2 (*Angiotensin Converting enzyme 2*) pada manusia. S-spesifik antibodi dapat berikatan dengan spike protein spesifiknya S-RBD dari virus SARS CoV-2 sehingga mencegah ikatan antara spike protein dengan reseptor ACE-2 yang berefek pada *clearance* dari virus (Gambar 2). Protein M dan E diperlukan untuk morfogenesis virus, perakitan, dan *budding*. Protein N berperan penting dalam pengemasan RNA menjadi ribonukleokapsid. Nukleokapsid membantu transkripsi dan replikasi virus RNA (Kumar *et al.*, 2020) .



Gambar 2. Skema *spike glikoprotein* SARS CoV-2

Genom virus COVID-19 terdiri dari dua *untranslated regions* (UTR) pada ujung 5' dan 3' dan 11 open reading frames (ORF) mengkode 27 protein dan 9.860 asam amino (Gambar 3). *Open Reading Frame* pertama (ORF1ab) meliputi 2/3 genom virus dan mengkode 16 nonstructural protein (NSP1-NSP16) sementara genom lainnya mengkode empat protein struktural utama, yaitu *spike* (S), *envelope* (E), *membrane* (M), dan *nucleocapsid* (N), serta memiliki enam protein asesoris yaitu ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, and ORF10. ORF1ab adalah gen terbesar dapat mengkode protein replikasi poliprotein1a (pp1a) yang terdiri dari NSP1-NSP11 atau pp1ab yang terdiri dari NSP1-NSP16 (Kumar *et al.*, 2020).



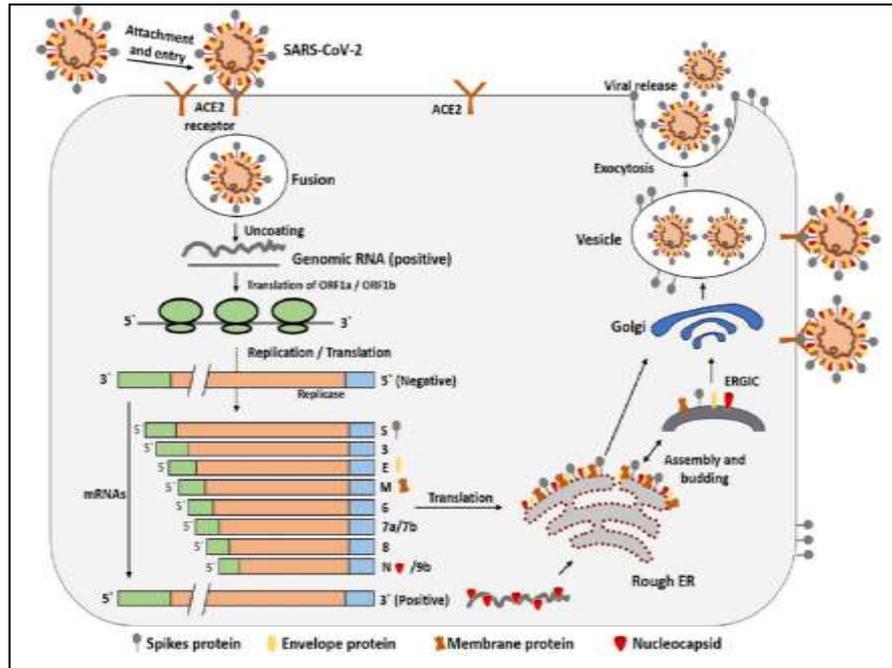
Gambar 3. Genome virus COVID-19 (Kumar *et al.*, 2020)

4. Siklus Hidup COVID-19

Virus SARS CoV-2 hanya bisa memperbanyak diri melalui sel *host*-nya. Setelah menemukan sel *host* sesuai tropismenya yang diawali masuknya virus kedalam sel *host* melalui perantara dari protein S yang merupakan glikoprotein yang terdapat pada *envelope* spike yang kemudian virus akan berikatan dengan reseptor selular berupa *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) yang ditemukan pada mukosa oral dan nasal, nasofaring, paru, lambung, usus halus, usus besar, kulit, timus, sumsum tulang, limpa,

hati, ginjal, otak, sel epitel alveolar paru, sel enterosit usus halus, sel endotel arteri vena, dan sel otot polos. (Beyerstedt, Casaro & Rangel, 2021)

Virus SARS CoV-2 melakukan duplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan, kemudian membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel. Mekanisme SARS CoV-2 menginfeksi manusia dengan cara glikoprotein yang terdapat pada *envelope spike* virus akan berikatan dengan reseptor selular berupa ACE2 pada sel *pneumocyt* 1 di alveolus, *Type 2 transmembrane protease* (TMPRSS2) yang juga terdapat pada permukaan sel akan terikat pada ACE-2 yang telah berikatan dengan protein S virus. TMPRSS2 kemudian akan memecah reseptor ACE dan mengaktifasi protein S. Karena reseptor ACE telah di pecah dan protein S telah teraktivasi maka virus dapat masuk ke dalam sel . Virus SARS CoV-2 masuk ke sel maka virus tersebut akan mengeluarkan RNA atau materi genetiknya. RNA tersebut akan mengalami translasi dan transkripsi sehingga dihasilkan RNA virus yang baru. Nukleokapsid pada virus akan membawa genom RNA dan protein N dalam sitoplasma, diikuti *budding* pada lumen ERGIC (*endoplasmic reticulum (ER)–Golgi intermediate compartment*). Virion-virion kemudian akan dilepas dari sel secara eksositosis. SARS CoV-2 yang telah dilepaskan akan mengaktifasi terjadinya respon imun baik respon imun inate maupun respon imun adaptif (Gambar 4) (Lebeau *et al.*, 2020).



Gambar 4. Siklus Hidup virus SARS CoV-2 (Lebeau et al., 2020)

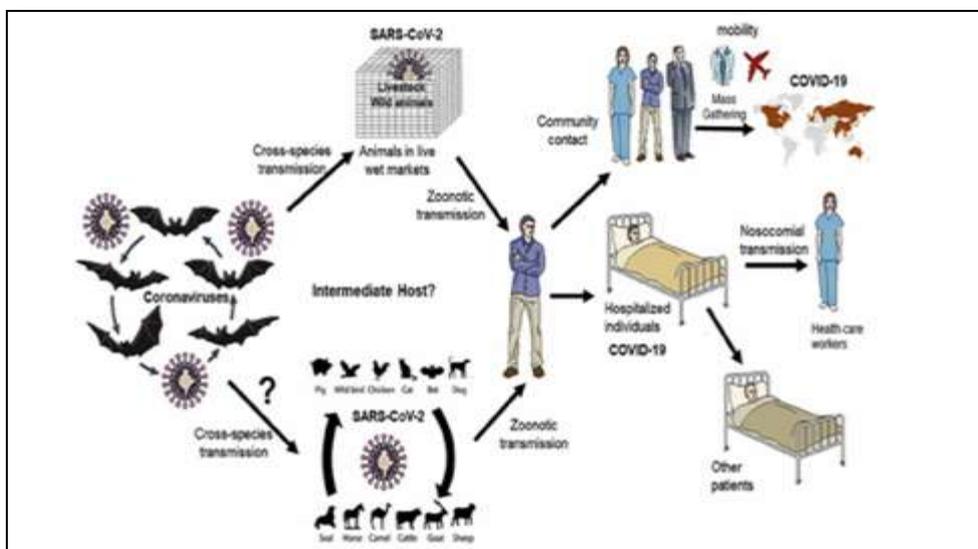
5. Transmisi COVID-19

Coronavirus merupakan virus zoonosis (ditularkan antara hewan dan manusia). Penelitian menyebutkan bahwa SARS ditransmisikan dari kucing luwak (*civet cats*) ke manusia dan MERS dari unta ke manusia. Adapun, hewan yang menjadi sumber penularan COVID-19 ini masih belum diketahui (Gambar 5) (Kemenkes, 2020; El Zowalaty & Järhult, 2020)

Penyebaran COVID-19 dari manusia ke manusia menjadi sumber transmisi utama yang menyebabkan penyebaran lebih cepat. Transmisi COVID-19 dari pasien simptomatik terjadi melalui droplet yang keluar saat batuk atau bersin. Droplet saluran napas memiliki ukuran diameter > 5-10 μm sedangkan droplet yang berukuran diameter $\leq 5 \mu\text{m}$ disebut sebagai *droplet nuclei* atau aerosol. Penularan droplet terjadi ketika seseorang berada pada jarak dekat (dalam 1 meter) dengan seseorang yang memiliki

gejala pernapasan (misalnya, batuk atau bersin) sehingga droplet berisiko mengenai mukosa (mulut dan hidung) atau konjungtiva (mata) (Han & Yang, 2020).

Penularan juga dapat terjadi melalui benda dan permukaan yang terkontaminasi droplet di sekitar orang yang terinfeksi. Oleh karena itu, penularan virus COVID-19 dapat terjadi melalui kontak langsung dengan orang yang terinfeksi dan kontak tidak langsung dengan permukaan atau benda yang digunakan pada orang yang terinfeksi (Kemenkes, 2020; Han & Yang, 2020).



Gambar 5. Transmisi virus (El Zowalaty and Järhult, 2020)

Risiko penularan tertinggi diperoleh di hari-hari pertama penyakit disebabkan oleh konsentrasi virus yang tinggi pada sekret. Orang yang terinfeksi dapat langsung dapat menularkan sampai dengan 48 jam sebelum onset gejala (presimptomatik) dan sampai dengan 14 hari setelah onset gejala. Transmisi melalui udara didefinisikan sebagai penyebaran

agen infeksius yang diakibatkan oleh penyebaran *droplet nuclei* (aerosol) yang tetap infeksius saat melayang diudara dan bergerak hingga jarak yang jauh. Transmisi COVID-19 melalui udara dapat terjadi selama pelaksanaan prosedur medis yang menghasilkan aerosol (prosedur yang menghasilkan aerosol), akan tetapi masih membutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai transmisi melalui udara (Han & Yang, 2020).

6. Patogenesis COVID-19

Sistem imun *innate* merupakan garis pertahanan pertama dalam melawan infeksi dari berbagai patogen termasuk virus. Sel yang termasuk dalam sistem imun *innate* yaitu sel myeloid (monosit, makrofag, sel dendritik (DC) dan granulosit) dan sel limfoid bawaan. Sel ini berfungsi dalam pembersihan dan pemberantasan patogen dan berkontribusi dalam pembentukan respon imun adaptif. Terdeteksinya *Pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) oleh *pattern-recognition receptors* (PRRs) sel imun bawaan menghasilkan transkripsi berbagai gen imun *innate* dan induksi sitokin proinflamasi dan respon kemokin. *Pattern-recognition receptors* merupakan reseptor pengenalan intraseluler yang meliputi *Toll like receptor* (TLR), *lectin receptor type C* (CLRs), dan domain oligomerase pengikat nukleotida (Nod). *Pattern-recognition receptors* diaktifkan oleh *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) dari sel yang rusak melalui pelepasan alarm yang memfasilitasi induksi respon imun (O'Connell and Aldhamen, 2020).

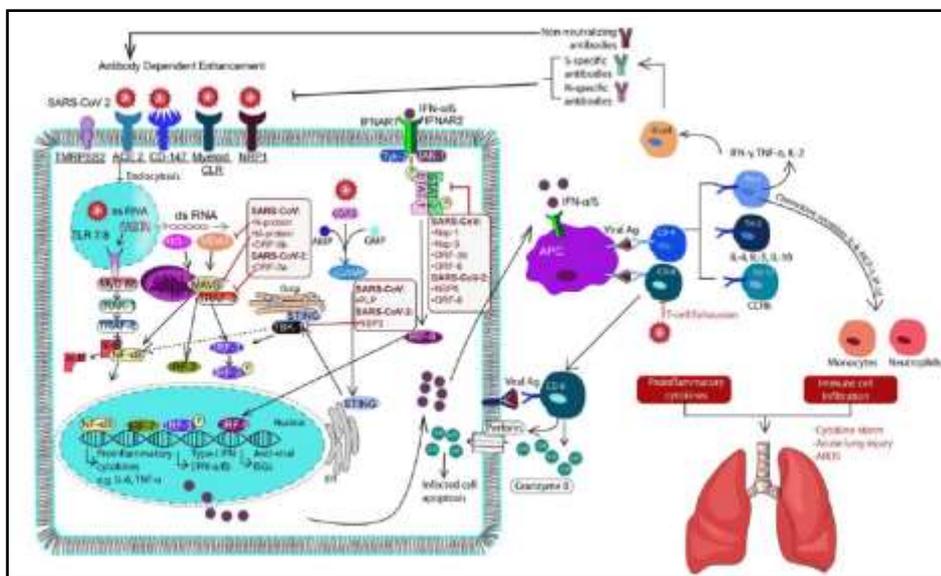
Respon imun *innate* terhadap virus pernapasan (seperti coronavirus, influenza, rhinovirus, *respiratory Syncytial virus* (RSV)) dimediasi oleh mekanisme komunikasi yang kompleks antara sel *innate* (makrofag alveoler, ILC, neutrofil, DC) dan sel epitel saluran napas. Secara khusus pengenalan RNA virus oleh reseptor endosom (TLR3, TLR7, TLR8) dan sensor RNA sitosol (MDA5 dan RIG-1) akan mengaktifkan kaskade persinyalan yang pada akhirnya akan memicu aktivasi berbagai faktor transkripsi (seperti NF- κ B, IRF3, IRF7 dan lain-lain) yang pada gilirannya akan merangsang ekspresi IFN tipe 1 (IFN α /IFN β) dan IFN tipe III (IFN λ) bersama dengan berbagai sitokin dan kemokin pro inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, IL-12, IFN γ , IP10, dan MCP1. Persinyalan oleh reseptor IFN akan memperkuat respon imun *innate*, melalui jalur JAK-STAT dan akan memicu induksi gen yang distimulasi *interferon stimulating gens* (ISG) pada sel yang terinfeksi virus (Bordallo *et al.*, 2020). Interferon dan sitokin yang dihasilkan akan mengkoordinasi respon imun yang tepat dan seimbang dan menginduksi respon antivirus dan menginduksi beberapa jenis sel imun ditempat infeksi virus, IFN γ pada gilirannya memainkan peran penting pertahanan intraseluler yang akan menginduksi aktivasi makrofag dan respon Th1 (Gambar 6). Virus SARS CoV-2 sangat patogen dan menggunakan berbagai strategi untuk menekan respon IFN1. Pada infeksi SARS CoV-2 dan MERS CoV sel dendritik dan makrofag dan IFN1 menunjukkan ekspresi yang rendah. Ketidakseimbangan sistem imun *innate*

menjadi salah satu faktor pemicu proliferasi virus dan disregulasi imun. (Lee & Ashkar, 2018; O'Connell & Aldhamen, 2020) .

Respon imun *adaptive* pada akhirnya akan bertanggung jawab membersihkan infeksi virus dan mencegah infeksi berulang saat virus masuk ke dalam sel, dimana antigen virus akan dipresentasikan ke *antigen presenting cells (APC)*, yang merupakan pusat imunitas anti-virus. Peptida antigenik disajikan oleh *major histocompatibility complex (MHC)* atau *human leukocyte antigen (HLA)* pada manusia dan kemudian dikenali oleh *virus-specific cytotoxic T lymphocytes (CTL)*. Presentasi antigen SARS-CoV-2 terutama bergantung pada molekul MHC I, tetapi MHC II juga berkontribusi dalam presentasinya. Presentasi antigen kemudian merangsang imunitas humoral dan seluler, yang dimediasi oleh spesifik virus sel B dan T (Li *et al.*, 2020) .

Respons imun seluler, dalam tahap akut terjadi penurunan yang bermakna pada sel T CD4+ dan T CD8+. Hal ini sangat mendukung untuk kondisi klinis terjadinya limfopenia. Akan tetapi pada studi yang sama, ditemukan hiperaktivasi dari limfosit T ini yang dibuktikan dengan terdapatnya peningkatan CCR6+ pada sel T CD4+ dan granula sitotoksik dari sel T CD8+ yang berupa perforin dan atau granulin. Th1 memiliki peran yang dominan dalam respons imun seluler sebagai kontrol terhadap infeksi, sel Th1 akan memproduksi sitokin proinflamasi IL1, IL6, IFN γ , IL 12, sedangkan sel Th2 sitokin inflamasi TNF α , IL10, IL2 atau IL4. Peran dari IFN γ pada kasus COVID-19 yaitu memainkan peran penting terhadap

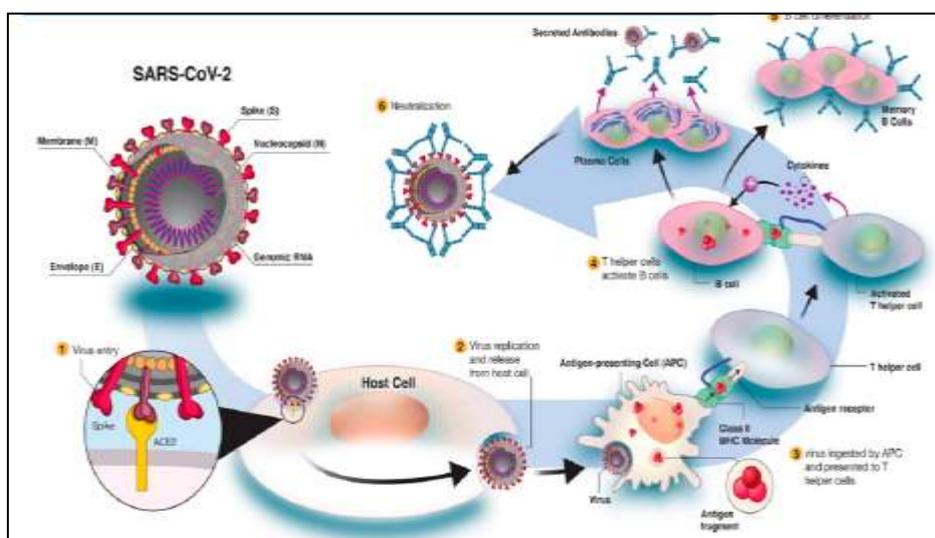
pertahanan intraseluler yang akan menginduksi aktivasi makrofag dan respon Th1(Lee and Ashkar, 2018). Jumlah sel T CD8+ (sitotoksik) mengalami peningkatan secara signifikan, yang menunjukkan bahwa sel limfosit meningkatkan aktivitas sitotoksiknya untuk melawan virus (Gambar 6) (Wasilyastuti & Dhamarjati, 2020). Induksi sitokin T *helper* (Th) 17, akan merekrut monosit dan neutrofil ketempat peradangan atau infeksi yang akan mengaktifkan kaskade kemokin dan sitokin hilir lainnya (Hosseini *et al.*, 2020).



Gambar 6. Mekanisme respon imun COVID-19 (McGill et al., 2021)

Respon imun humoral , sel T akan mengaktifasi sel B sehingga Antibodi diproduksi yang berfungsi untuk menetralkan dan mencegah penyebaran virus lebih lanjut. Aktivasi dimulai pada saat virus COVID-19 memasuki sel *host* dan ditangkap oleh ACE2 , setelah terjadi replikasi dan pelepasan dari sel *host* sebagian virus akan difagositosis oleh sel APC

dalam hal ini makrofag dan dendritik, kemudian antigen akan dipresentasikan ke sel T *helper*. Limfosit B yang spesifik untuk suatu antigen menggunakan reseptor imunoglobulin yang terikat pada membrannya untuk langsung mengenali antigen tanpa memerlukan suatu proses tertentu. Pengenalan antigen memicu jalur sinyal yang mengawali aktivasi sel B. Sel B yang teraktivasi dapat membangkitkan ribuan sel plasma, yang memproduksi banyak molekul antibodi, sampai sejumlah beberapa ribu per jam. Selama proses diferensiasinya, beberapa sel B dapat mulai memproduksi antibodi dengan isotipe rantai berat (atau kelas) yang berbeda, yang memerantari berbagai fungsi efektor yang berbeda dan berspesialisasi untuk memerangi berbagai jenis mikroba yang berbeda. Proses ini disebut perubahan (*switching*) isotipe (kelas) rantai berat dan maturasi afinitas, serta beberapa menjadi sel-sel memori yang bertahan hidup lama untuk merespon lebih cepat dan lebih hebat jika antigen yang sama datang (Gambar 7) (Ghaffari, Meurant & Ardakani, 2020).



Gambar 7. respon imun humoral COVID-19 (Ghaffari, Meurant & Ardakani, 2020)

Sel plasma akan mengeluarkan reseptor spesifik virus COVID-19 dalam bentuk IgM, IgG dan IgE (Ghaffari, Meurant and Ardakani, 2020) . Mirip dengan infeksi virus akut yang umum, profil antibodi terhadap virus SARS-CoV 2 memiliki pola produksi IgM dan IgG yang khas. Antibodi IgM spesifik SARS CoV-2 menghilang pada akhir minggu ke-12, sedangkan antibodi IgG dapat bertahan lama, yang mengindikasikan antibodi IgG mungkin memainkan peran protektif. Antibodi IgG spesifik SARS CoV-2 terutama adalah antibodi spesifik S dan N (Li *et al.*, 2020).

Respon imun disfungsi yang tidak dapat menghambat replikasi virus dan eliminasi sel yang terinfeksi dapat mengakibatkan respon inflamasi yang diperburuk yang mengarah pada *Cytokine Storm* yang merupakan salah satu mekanisme utama terjadinya ARDS. Respon inflamasi akibat pelepasan berbagai sitokin proinflamasi seperti IFN- α , IFN- γ , Interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), dan lain-lain serta pelepasan berbagai kemokin (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, dan lain-lain). Badai sitokin akan memicu serangan hebat oleh sistem imunitas tubuh, menyebabkan ARDS dan kegagalan berbagai organ dan akhirnya menyebabkan kematian pada kasus infeksi SARS CoV-2 yang parah (*severe*) (Gambar 8) (Schultze & Aschenbrenner, 2021; Hasan *et al.*, 2021)

menunjukkan gejala apapun dan tetap merasa sehat, pada kasus berat perburukan secara cepat dan progresif, seperti ARDS, syok sepsis, asidosis metabolik yang sulit dikoreksi dan perdarahan atau disfungsi sistem koagulasi dalam beberapa hari. Pada beberapa penderita, gejala yang muncul ringan, bahkan tidak disertai demam. Kebanyakan penderita memiliki prognosis baik, dengan sebagian kecil dalam kondisi kritis bahkan meninggal (Tsai *et al.*, 2021).

Manifestasi klinis COVID-19 menunjukkan manifestasi klinis yang beragam mulai dari asimtomatik, ringan hingga mengalami perburukan dengan pneumonia berat, ARDS, sampai kegagalan multi organ (Gambar8). Kebanyakan orang yang terinfeksi mengalami gejala demam (58,66%), batuk (54,52%), sesak nafas (30,82%), malaise (29,75%), kelelahan (28,16%) dan batuk berdahak (25,33%). Gejala neurologis (20,82%), manifestasi dermatologis (20,45%), anoreksia (20,26%), mialgia (16,9%), bersin (14,71%), radang tenggorokan (14,41%), rinitis (14,29%), sakit kepala (12,17%), nyeri dada (11,49%) dan diare (9,59%) (da Rosa Mesquita *et al.*, 2020) .

Faktor resiko yang mengalami penyakit parah yaitu usia lebih dari 60 tahun, merokok, penyakit komorbid seperti diabetes, hipertensi, penyakit jantung, penyakit paru-paru kronis, penyakit serebrovaskular, penyakit ginjal kronis, immunosupresi dan kanker telah dikaitkan dengan kematian yang lebih tinggi (Sataloff, Johns & Kost, 2020).

Berdasarkan keputusan menteri kesehatan Republik Indonesia NOMOR HK.01.07/MENKES/4641/2021 Derajat Gejala COVID-19 dapat diklasifikasikan ke dalam tanpa gejala/ asimtomatis, gejala ringan, gejala sedang, gejala berat, dan kritis (kemenkes RI, 2021) :

1. Tanpa gejala yaitu:

Tidak ditemukan gejala klinis.

2. Gejala Ringan :

Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, fatigue, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, hilang penciuman (anosmia) atau hilang pengecap (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan yang sering dilaporkan.

3. Gejala Sedang yaitu :

Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tanpa tanda pneumonia berat termasuk $SpO_2 > 93\%$ dengan udara ruangan.

Pada anak-anak: pasien dengan tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas + napas cepat dan/atau tarikan dinding dada) dan tidak ada tanda pneumonia berat).

Kriteria napas cepat: usia < 2 bulan, ≥ 60 x/menit; usia 2–11 bulan, ≥ 50 x/menit ; usia 1–5 tahun, ≥ 40 x/menit ; usia > 5 tahun, ≥ 30 x/menit

4. Gejala Berat / Pneumonia Berat yaitu :

Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas > 30 x/menit, distres pernapasan berat, atau SpO₂ < 93% pada udara ruangan.

Pada pasien anak: pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas), ditambah setidaknya satu dari berikut ini:

- a. sianosis sentral atau SpO₂<93% ;
- b. distres pernapasan berat (seperti napas cepat, grunting, tarikan dinding dada yang sangat berat);
- c. tanda bahaya umum : ketidakmampuan menyusu atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang.
- d. Napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea: usia <2 bulan, ≥60x/menit; usia 2–11 bulan, ≥50x/menit; usia 1–5 tahun, ≥40x/menit; usia >5 tahun, ≥30x/menit.

5. Kritis yaitu:

Pasien dengan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), sepsis dan syok sepsis.

Berdasarkan beratnya kasus COVID-19 , WHO membedakan menjadi kategori *non severe*, *severe* dan *Critical* (WHO, 2021a).

1. *Non Severe* : Tidak ditemukan kriteria *severe* dan *critical* COVID-19
2. *Severe* :
 - a. Saturasi O₂ < 90% room air

- b. Respiration rate >30x/menit pada dewasa
 - c. Respiration rate >30x/menit pada anak > 5 tahun; 60 x/menit pada anak < 2 bulan; 50 x/menit pada anak usia 2-11 bulan; dan 40 x/menit anak usia 1-5 tahun.
 - d. Adanya tanda distress pernafasan
3. *Critical* : Membutuhkan terapi *life support* (ventilasi mekanik atau terapi vasopressor)
- a. ARDS
 - b. Sepsis
 - c. Syok septik

b. Pemeriksaan Fisis COVID-19

Pemeriksaan fisis sangat membantu dalam penegakan diagnosis COVID-19. Temuan pada pemeriksaan fisis tergantung ringan atau beratnya manifestasi klinis. Pemeriksaan fisis yang didapatkan pada pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yaitu :

1. Tingkat Kesadaran: Compos mentis (sadar penuh) atau penurunan kesadaran).
2. Tanda Vital: frekuensi nadi meningkat, frekuensi napas meningkat, tekanan darah normal atau menurun, suhu tubuh meningkat, saturasi oksigen dapat normal atau turun.
3. Pemeriksaan Toraks: Pada inspeksi didapatkan retraksi otot pernapasan dan tidak simetris statis dan dinamis, pada palpasi *vocal/fremitus* diraba mengeras, pada perkusi redup pada daerah konsolidasi,

dan pada auskultasi terdengar suara napas bronkovesikuler atau bronkial dan juga didapatkan ronki kasar(kemenkes,2020).

c. Pemeriksaan Penunjang COVID-19

1. Laboratorium tes Serologi dan molekuler

Akhir tahun 2020 hampir terdapat 10 juta kasus yang dikonfirmasi dan hampir terdapat 5 juta kasus kematian. Diagnosis laboratorium yang cepat dan dini merupakan salah satu bagian penting dari pengelolaan dan pengendalian dari tingkat keparahan COVID-19. Hal ini akan memfasilitasi pengobatan yang tepat, isolasi yang cepat, dan perlambatan pandemi. Berbagai tes laboratorium dapat mengidentifikasi materi genetik SARS-CoV-2 atau antibodi spesifik terhadap antigen virus dalam darah atau serum. Pemeriksaan laboratorium ada yang bersifat molekuler dan ada yang bersifat serologis (Goudouris, 2021).

Berdasarkan *systematic review* terhadap 19 penelitian dari 2.874 pasien yang berasal dari china (usia rata – rata 52 tahun) diantaranya 88% dirawat di Rumah sakit. Melaporkan peningkatan dari beberapa marker *C-Reactive protein* (CRP) meningkat lebih 60% pasien, *Lactat dehidrogenase* (LDH) meningkat 50 – 60%, *alanin aminotransferase* meningkat 25%, *aspartat aminotransferase* meningkat 33%, sekitar 75% pasien mengalami penurunan albumin. Kelainan hematologi yang paling umum adalah limfopenia (83%), trombositopenia ringan (30%) dan peningkatan nilai D-Dimer (43 – 60%). Namun sebagian besar karakteristik laboratorium ini

tidak spesifik untuk COVID-19 dan sering terjadi pada pneumonia (Wiersinga *et al.*, 2020).

Tes serologi antibodi bertujuan untuk mendeteksi imunoglobulin baik imunoglobulin M (IgM) dan imunoglobulin G (IgG) yang diproduksi oleh sel B *host* yang telah terpapar antigen. Terdapat empat jenis utama tes diagnostik serologis yaitu : tes diagnostik cepat (RDT), uji immunosorben terkait enzim (ELISA), *chemiluminescence immunoassay* (CLIA) dan uji netralisasi. Tes RDT adalah tes sederhana dan cepat dengan metode *lateral flow immunoassay* (LFIA). Pengambilan sampel untuk tes antibodi dapat melalui darah kapiler (ujung jari) dan darah vena (dibagian lengan) , jika didalam tubuh pasien terinfeksi virus maka tubuh akan membentuk antibodi IgM atau IgG dan antibodi tersebut dapat terdeteksi pada pemeriksaan sampel darah pasien. Pemeriksaan antibodi RDT mudah digunakan dan hasil yang didapatkan cukup cepat yaitu 10 – 30 menit, sehingga dapat digunakan dalam survey serologi skala besar (Goudouris, 2021).

Tes ELISA saat ini yang paling umum digunakan, waktu yang digunakan untuk tes ini yaitu 2 – 5 jam. Tes ELISA biasanya menggunakan permukaan yang dilapisi dengan antigen virus tertentu untuk mengikat dan mendeteksi antibodi pasien (IgM,IgG, IgA) dalam sampel darah, plasma atau serum. Untuk metode CLIA hampir mirip ELISA dengan menggunakan probe kimia yang menghasilkan emisi cahaya melalui reaksi kimia untuk menghasilkan sinyal positif, waktu yang dibutuhkan untuk metode ini yaitu

1 – 2 jam. Metode CLIA dan ELISA keduanya merupakan pengujian berbasis laboratorium *throughput* tinggi dengan tingkat tinggi persetujuan analitis. Penentuan antibodi kuantitatif terhadap S-RBD menggunakan protein rekombinan dengan pengujian *sandwich* antigen yang bertujuan untuk menilai respon imun humoral terhadap protein S SARS CoV-2. Uji netralisasi adalah tes berbasis laboratorium yang menggunakan virus hidup dan kultur sel metode untuk menentukan apakah antibodi pasien dapat mencegah infeksi virus secara *in vitro*. Tes ini pasti dilakukan di laboratorium dengan sertifikat keamanan yang ditunjuk untuk membiakkan sel yang terinfeksi SARS-CoV-2 dan memiliki waktu selama 3–5 hari. (Ghaffari, Meurant & Ardakani, 2020).

Tes serologi antigen merupakan salah satu tes cepat yang digunakan untuk mendiagnosis COVID-19. Tes diagnostik Ag-RTD secara langsung mendeteksi protein virus dengan menggunakan sampel swab nasofaring dengan menggunakan metode *lateral flow immunoassay*. Penggunaan Ag-RTD sangat membantu deteksi kasus dini yang pada akhirnya sangat berkontribusi terhadap manajemen pasien dan pengambilan keputusan. Kecepatan dari Ag-RTD ini dapat digunakan dilokasi beresiko tinggi dengan sumber daya yang terbatas. Oleh karena itu WHO merekomendasikan penggunaan Ag-RTD untuk mendiagnosis infeksi COVID-19 jika NAAT (*Nucleic Acid Amplification Test*) tidak tersedia (Ghaffari, Meurant & Ardakani, 2020).

World Health Organisation merekomendasikan pemeriksaan molekuler untuk seluruh pasien yang terduga terinfeksi COVID-19 dan merupakan pemeriksaan *Gold standar* diagnosis COVID-19. Metode yang dianjurkan adalah metode deteksi molekuler / NAAT (*Nucleic Acid Amplification Test*). Jenis NAAT yang digunakan oleh CDC dan WHO adalah *real-time polymerase chain reaction* (RT-PCR). Target molekul untuk tes PCR adalah *glikoprotein spike* (S), *Envelope* (E), *transmembrans* (M), *helicase* (Hel), *nucleocapside* (N). Protein structural aksesori khusus spesies gen yang diperlukan untuk replikasi virus seperti *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp), *hemagglutinin-esterase* (HE), dan *open reading frames* ORF1a dan ORF1b (Touma, 2020).

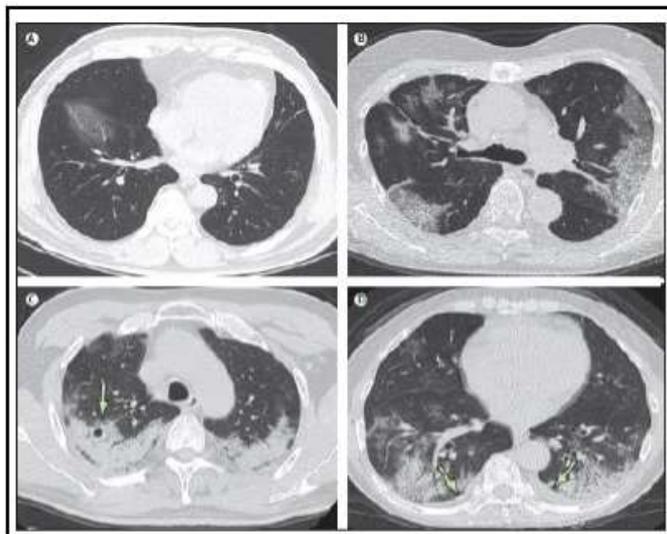
Pemeriksaan RT-PCR mendeteksi materi genetik dari SARS-CoV-2 untuk mengidentifikasi virus atau kuantifikasi dari viral load. Terdapat beberapa primer dan probe yang telah digunakan di beberapa negara di dunia untuk mendeteksi gen SARS-CoV-2. Sampel dikatakan positif (konfirmasi SARS-CoV-2) bila rRT-PCR positif pada minimal dua target genom (N, E, S, atau RdRP) yang spesifik SARS-CoV-2 (Corman *et al.*, 2020).

Keuntungan RT-PCR dapat menilai pada tahap awal infeksi karena ia mendeteksi patogen secara langsung dengan mendeteksi RNA-nya ketika belum terjadi infektivitas dan antibodi belum dibentuk, menilai ketika viral load paling rendah dan dapat membedakannya dari virus serupa lainnya. Spesimen yang digunakan yaitu spesimen pernapasan atas dan

bawah (seperti nasal, nasofaring atau apusan orofaringeal, sputum, aspirasi saluran pernapasan bagian bawah, *lavage bronchoalveolar*, dan pencucian nasofaring / aspirasi atau aspirasi hidung) yang dikumpulkan dari individu yang dicurigai COVID-19 (Touma, 2020).

2. Pemeriksaan Radiologi

Modalitas pencitraan utama yang menjadi pilihan adalah foto toraks dan *Computed Tomography Scan* (CTscan) toraks. Pada foto toraks sering kali menunjukkan gambaran normal pada awal perjalanan penyakit hingga dalam perjalanan penyakit memberikan gambaran opasitas asimetrik difus atau *patchy* seperti gambaran pneumonia. Foto toraks kurang sensitif dibandingkan CT scan, karena sekitar 40% kasus tidak ditemukan kelainan pada foto toraks. Pada pemeriksaan CT-Scan biasanya ditemukan gambaran *Ground glass opacification* (GGO) dengan distribusi perifer atau posterior, terutama pada lobus bawah (Gambar 9) (Shi *et al.*, 2020).



Gambar 9. Gambaran potongan transversal CT-Scan Thorax pada pasien

8. Komplikasi COVID-19

Usia dan jenis kelamin terbukti mempengaruhi tingkat keparahan COVID-19. Tingkat rawat inap dan kematian 0.1% pada anak-anak , meningkat 10% pada pasien yang lebih tua. Pasien pria lebih berpotensi memiliki komplikasi lebih parah dibandingkan perempuan. Pasien kanker dan penerima transplatasi organ lebih beresiko peningkatan komplikasi COVID-19 yang lebih parah karena status immunosupresi mereka. Berikut beberapa komplikasi yang dilaporkan pada pasien COVID-19 yaitu : (Azer, 2020).

- a. Koagulopati, terutama koagulasi intravaskular diseminata, tromboemboli vena, peningkatan D-Dimer dan waktu protrombin yang berkepanjangan
- b. Edema laring pada pasien dengan kasus *severe* COVID-19
- c. Pneumonia nekrosis akibat infeksi yang disebabkan oleh infeksi *staphylococcus aureus*
- d. Komplikasi kardiovaskular, termasuk perikarditis akut, disfungsi ventrikel kiri, cedera miokard akut dan gagal jantung
- e. Sepsis, syok septik dan kegagalan organ
- f. Emboli paru masif yang dipersulit oleh gagal jantung
- g. Resiko kematian yang lebih tinggi ,terutama pada pasien pria dengan kasus parah, adanya cedera jantung dan komplikasi jantung, hiperglikemia dan pasien yang menerima kortikosteroid dosis tinggi.

B. Interferon gamma

1. Definisi Interferon gamma

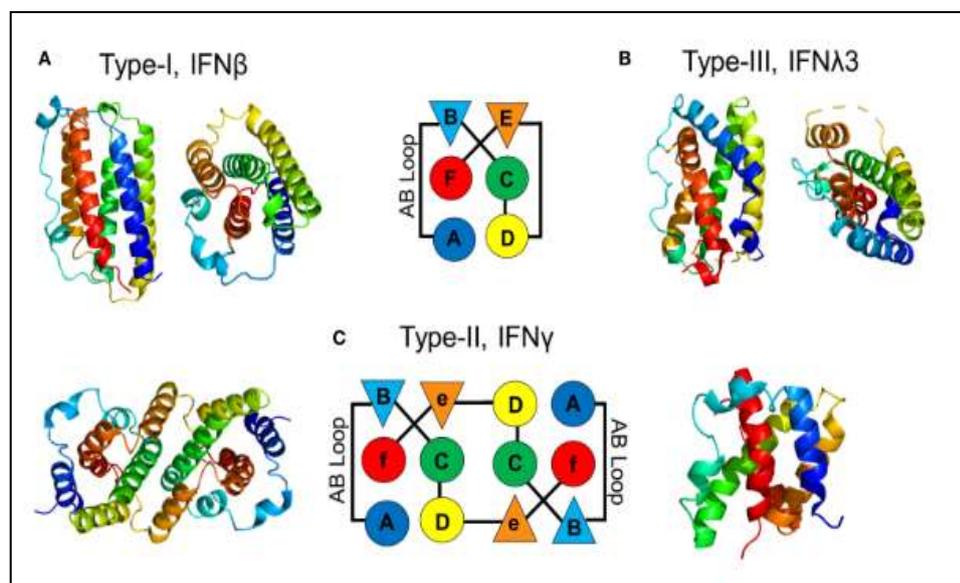
Interferon ditemukan pada tahun 1957 oleh *Isaac* dan *Lindeman* saat melakukan pengamatan pada sel ayam yang diinkubasi dengan virus influenza inaktif, hasilnya ditemukan suatu substansi yang melindungi sel dari infeksi virus yang lain. Interferon merupakan sekelompok sitokin yang berfungsi sebagai pembawa berita antar sel yang memiliki aktivitas sebagai antivirus, antibakteri dan disintesis sebagai respon adanya induksi virus, bakteri, antigen, dan asam nukleat asing. Terdapat tiga jenis interferon (IFN) yang berperan dalam regulasi imunitas yaitu IFN tipe I (IFN α / IFN β), IFN tipe II (IFN γ) dan IFN tipe III (IFN λ) (Lee & Ashkar, 2018).

2. Struktur Interferon gamma

Interferon gamma merupakan sitokin larut dimerisasi yang merupakan satu – satunya anggota kelas IFN II. Struktur IFN γ terdiri dari protein dimerik dengan subunit 146 asam amino. Protein-proteinnnya mengalami glikosilasi pada 2 sisi. Gen yang mengkode IFN γ terletak pada kromosom 12q24. Secara struktural tidak terikat dengan IFN tipe I, mengikat reseptor yang berbeda dan dikodekan oleh lokus kromosom yang terpisah (Lee & Ashkar, 2018).

Struktur dari semua interferon mengadopsi struktur α heliks dengan topologi *up-up-down-down* yang unik. Setiap IFN terdiri dari enam elemen

struktural sekunder, yang dilambangkan dengan AF, dimana helik A, C, D dan F membentuk bundel empat heliks antiparalel. Elemen *loop* B dan E menunjukkan struktur sekunder yang lebih bervariasi, mulai dari heliks tambahan hingga segmen yang diperpanjang hingga menempel ditepi bundel empat heliks (heliks A, C, D dan F). Heliks α dari IFN tipe I panjang dan lurus dan sejajar dengan yang lain (Gambar 10a). Meskipun terdapat keragaman urutan yang cukup besar (35% - 95%) semua IFN mengadopsi struktur α helik yang sama. IFN tipe III terdiri dari heliks yang lebih pendek yang lebih kusut dan membentuk bundel (Gambar 10b), akibatnya IFN tipe III mengadopsi struktur yang mirip dengan IL 10 . Berbeda dengan IFN tipe I dan III, IFN II mengadopsi struktur dimer berselang, dimana heliks E dan F dari satu rantai bertukar dengan subunit lain dari dimer (Gambar 10c), seperti IFN λ struktur IFN γ mirip dengan IL 10 (Walter, 2020).



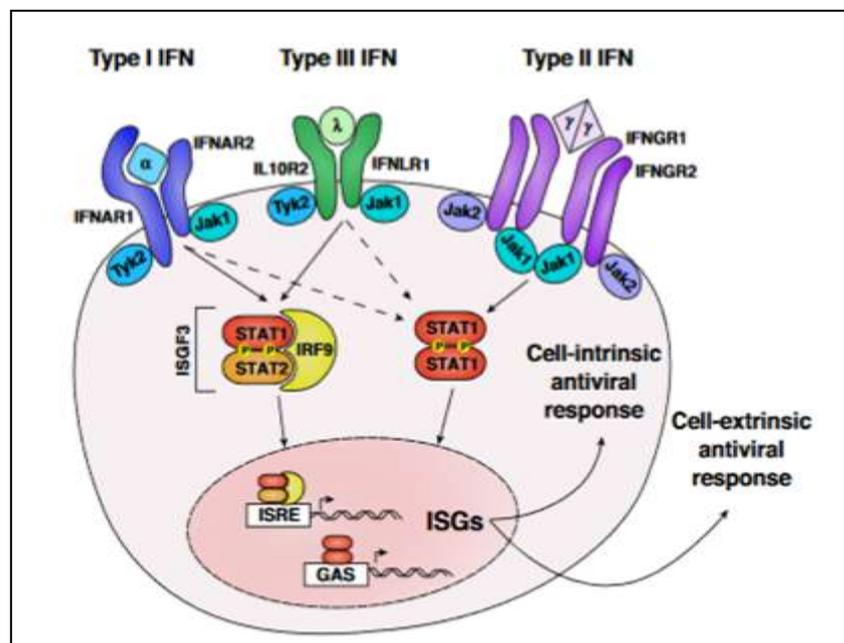
Gambar 10. Gambar struktur interferon (Walter, 2020)

3. Reseptor Interferon gamma

Interferon tipe I ($\text{IFN}\alpha/\text{IFN}\beta$) terdiri dari sekelompok sitokin yang secara struktural mirip dan mencakup 13 – 14 subtipe. Sebagai bagian dari respon antivirus imun inate, sitokin ini diproduksi secara cepat setelah stimulasi oleh PRR. Penelitian saat ini menunjukkan bahwa gelombang $\text{IFN}\alpha/\beta$ diproduksi dan bergantung pada fosforilasi IRF3 dan aktivasi NF κ B. IFN tipe I menginduksi fosforilasi IRF7 dan menghasilkan *loop* umpan balik positif dari peningkatan pelepasan IFN tipe I. Setelah diproduksi, semua sitokin ini memberi sinyal melalui reseptor sama, reseptor IFN tipe I (IFNAR). Reseptor IFN terdiri dari dua subunit yaitu IFNAR1 dan IFNAR2 yang bila terikat ke IFN tipe I akan diendositososis dan mengaktifkan tirosin kinase terkait, Tyk2 dan Jak1. Hasil kaskade persinyalan klasik dalam fosforilasi STAT2 dan STAT1, yang membentuk kompleks dengan IRF9 yang dikenal sebagai faktor gen yang distimulasi IFN 3 (ISF3). Interferon 3 kemudian mengarah pada ekspresi gen yang distimulasi IFN. Diluar ISGF3, IFN tipe I juga dapat menginduksi fosforilasi dan dimerisasi STAT3, STAT4, STAT5 dan STAT6 dan telah terbukti menginduksi aktivasi Rap1, CrKL, Map Kinase, IRS -1 dan 2, Vav, RAC1 dan PI3 jalur kinase transduksi sinyal. $\text{IFN}\beta$ terbukti memberikan sinyal tambahan melalui subunit IFNAR1 *independent* dari IFNAR2 dan membawa melalui jalur persinyalan non-kanonik (Lee & Ashkar, 2018).

Interferon gamma sebagian besar diproduksi oleh sel NK selama respon imun *innate*. Beberapa bukti menunjukkan bahwa IFN tipe I, IL 12, IL

15 dan IL 18 semuanya mampu menginduksi produksi IFN γ dari sel NK. Sel NK IFN γ bergantung pada fosforilasi STAT4 untuk produksinya. Setelah dilepaskan, sinyal IFN γ melalui reseptor IFN γ (IFNGR) terdiri dari subunit IFNGR1 dan IFNGR2. Dalam jalur persinyalan klasik, ligasi IFN γ ke IFNGR mengarah ke aktivasi JAK1 dan JAK2 menghasilkan homodimerisasi dan fosforilasi STAT1 (Gambar 11), namun seperti IFN tipe I, IFN γ juga telah terbukti memberi sinyal melalui jalur alternatif antara lain STAT4, Erk1/2, pyk dan CrkL (Nice, Robinson & Van Winkle, 2018; (Schroder *et al.*, 2004).



Gambar 11. Reseptor interferon (Nice, Robinson & Van Winkle, 2018)

4. Produksi Interferon gamma

Interferon memiliki fungsi biologi masing – masing. Interferon tipe I terkenal karena kemampuannya yang secara langsung menginduksi respon antivirus didalam sel yang terinfeksi dan sekitarnya melalui

peningkatan regulasi molekul yang dapat melawan replikasi virus. Hal ini dikarenakan IFN tipe I terdapat di hampir semua sel sehingga diproduksi lebih awal selama infeksi, IFN ini penting untuk mengaktifkan respon imun *innate* antivirus, seperti fungsi efektor *natural killer cell* (NK) . Interferon tipe III terbatas pada sel epitel, neutrofil, dan sistem imun yang diaktifkan, memiliki peran yang lebih khusus dalam respon imun mukosa dan dalam regulasi respon adaptif. (Jorgovanovic *et al.*, 2020)

Interferon gamma disekresi terutama oleh limfosit yang teraktivasi seperti sel T helper 1 (Th1) CD4 dan sel T Sitotoksik CD8, sel Natural kiler (NK) dan sel penyaji APC. Ekspresinya diinduksi oleh mitogen dan sitokin seperti IL12, IL15, IL18 dan IFN tipe I. Sementara CD8, CD4 merupakan sumber utama IFN γ selama respon imun adaptif. Faktor transkripsi spesifik yang memulai transkripsi IFN γ tergantung pada sinyal induksi dan tipe sel (Jorgovanovic *et al.*, 2020).

5.Fungsi Interferon gamma

Interferon gamma adalah sitokin pleitropik yang memiliki berberapa fungsi yaitu antivirus, antitumor dan imunomodulator, oleh karena itu berperan penting dalam mengkoordinasikan respon imun *innate* dan adaptif. Dalam keadaan inflamasi IFN γ memicu aktivasi respon imun yang merangsang eliminasi patogen, serta mencegah aktivasi berlebihan dari sistem kekebalan dan kerusakan jaringan. Selain itu IFN γ bertindak sebagai

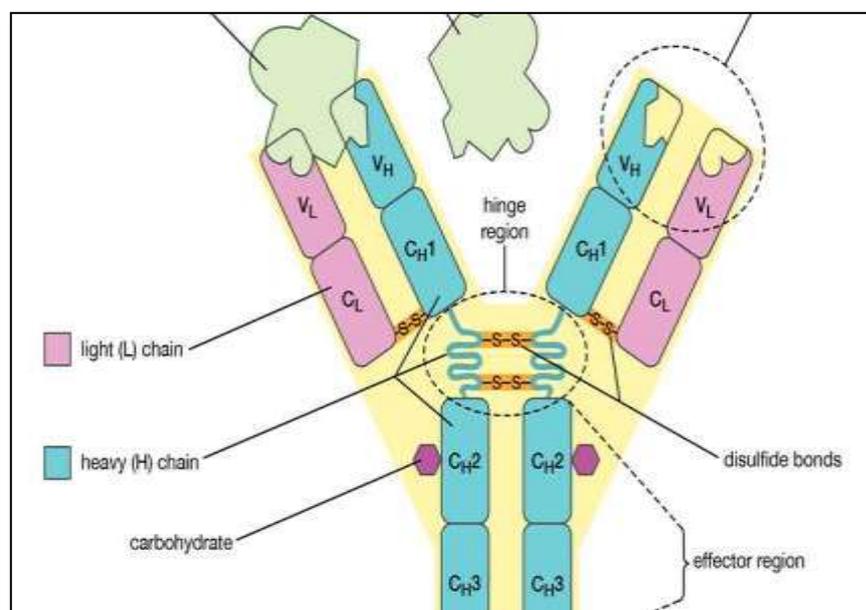
sitokin sitotoksik bersama dengan *granzyme B* dan *perforin* memulai apoptosis (Jorgovanovic *et al.*, 2020).

Interferon tipe II atau dikenal IFN γ , nomenklatur yang mirip dengan IFN tipe I, sinyal melalui reseptor yang berbeda dan memiliki efek yang tidak tergantung dari IFN tipe I. IFN γ merupakan bagian dari respon imun *innate*, yang sebagian besar diproduksi oleh sel NK selama infeksi. Interferon gamma mempromosikan kekebalan antivirus melalui efek pengaturannya pada respon imun inate dan bertindak sebagai penghubung utama antara respon imun inate dan adaptif (Lee & Ashkar, 2018). Interferon gamma dikenal dengan banyak sinonim, diantaranya *antigen induced interferon*, *immune interferon*, *T interferon*, *mitogen induced*, *interferon* dan *pH2-labile interferon*. Biosintesis IFN γ bersifat lebih spesifik jika dibandingkan dengan IFN α (Kelchtermans, Billiau & Matthys, 2008).

Interferon gamma dapat memicu aktivitas pembunuhan sel kanker dengan meningkatkan destruksi intrasel pada sel kanker yang difagositosis, IFN γ dapat meningkatkan kemampuan makrofag untuk membunuh bakteri dan protozoa dengan cara aktivasi makrofag. Aktivasi ini penting untuk perkembangan resistensi terhadap mikroorganisme tertentu seperti *Mycobacterium tuberculosis*, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Brucella abortus*, *Listeria monocytogenes* dan *Salmonella* (Jorgovanovic *et al.*, 2020).

C. Antibodi S-RBD SARS CoV-2

Antibodi (Ab) atau yang dikenal sebagai immunoglobulin (Ig) adalah protein yang beredar dalam sirkulasi yang berperan dalam sistem imun untuk mengidentifikasi dan menetralkan benda asing seperti bakteri dan virus patogen. Virus yang masuk akan ditangkap oleh *antigen presenting cell* (APC) sel dendritik atau makrofag. Jenis antibodi dapat dibagi menjadi lima kelas yang berbeda, berdasarkan perbedaan urutan asam amino di wilayah konstanta *heavy chain*. Semua immunoglobulin dalam kelas tertentu memiliki wilayah konstanta *heavy chain* yang sangat mirip diantaranya yaitu IgG, IgM, IgA, IgD dan IgE. Antibodi juga dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis *light chain* yang dimilikinya yaitu *kappa* dan *lambda* (Gambar 12) (Kladnik, 2012).



Gambar 12. Struktur dasar antibodi (Delves et al, 2017)

Antibodi IgM merupakan antibodi yang paling pertama di ekspresikan selama perkembangan sel B naif, yang terdiri dari sebagian besar antibodi yang diproduksi antara aktivasi sel B dan peralihan kelas. Antibodi IgM menunjukkan afinitas yang relatif rendah dibandingkan dengan IgG karena pematangan afinitas terbatas melalui mutasi somatik. Namun memiliki aviditas yang tinggi karena membentuk pentamer yang memanfaatkan interaksi multimerik dengan antigen target (Kladnik, 2012). Antibodi IgM kebanyakan ditemukan disirkulasi dimana antibodi ini berperan dalam opsonisasi antigen. Studi terbaru menyatakan bahwa peran beragam dari IgM sekretori di mukosa saluran pencernaan dan pernapasan (Sheikh *et al.*, 2019) .

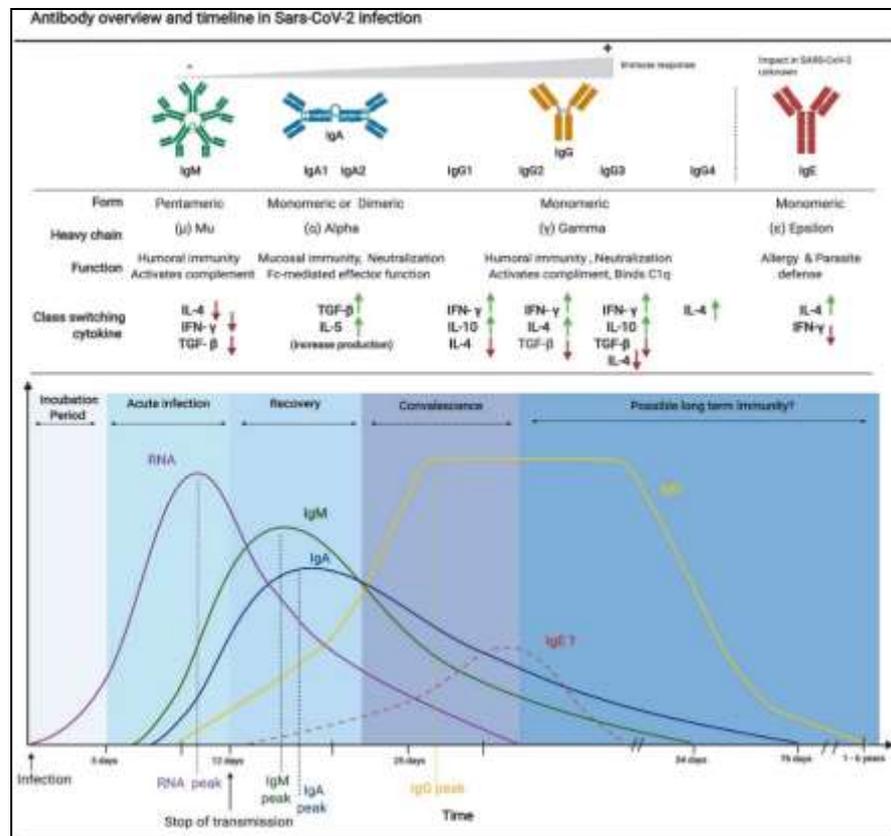
Imunoglobulin IgA terdiri dari subkelas IgA1 dan IgA2, umumnya melebihi kadar IgM dalam serum, dan banyak ditemukan pada permukaan dan sekresi mukosa (air liur, ASI, dll) yang berperan dalam imunitas mukosa. Imunoglobulin IgA membentuk dimer saat sekresi yang berkontribusi terhadap peningkatan aviditasnya. Imunoglobulin IgA disekresi oleh sel plasma ke dalam saluran pernapasan dan memainkan peran kunci dalam imunitas mukosa (Galipeau *et al.*, 2020).

Imunoglobulin IgG kemudian mulai muncul dalam respon imun karena mengalami pematangan afinitas sehingga menghasilkan afinitas tinggi untuk menetralkan antigen. Imunoglobulin IgG bersifat monomer dan mewakili sekitar 75% dari semua antibodi serum dan dikaitkan dengan antibodi yang bertahan lama . Antibodi IgG dibagi menjadi beberapa sub tipe

(IgG1, IgG2, IgG3 dan IgG4) masing – masing IgG tersebut berperan berbeda dalam imunitas humoral. Contohnya IgG1, IgG3 dan IgG4 yang berperan dalam paparan berulang dan disekresikan sebagai respon terhadap antigen protein, sementara IgG2 hampir hanya merespon antigen polisakarida. Immunoglobulin IgE merupakan antibodi yang memediasi reaksi alergi dan respon imun terhadap infeksi parasit dan terdiri dari 0,01% dari semua antibodi total. Antibodi IgE bersifat monomer dan menunjukkan afinitas yang kuat terhadap reseptor FcRI yang diekspresikan pada banyak sel imun (sel mast, basofil, eosinofil) (Galipeau *et al.*, 2020).

Berdasarkan beberapa data yang telah dipublikasikan menyatakan bahwa hampir semua individu yang terinfeksi SARS CoV-2 mulai memproduksi IgM, IgA dan kemudian IgG pada 1 hingga 2 minggu. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Long et al menyatakan bahwa antibodi IgM dapat terdeteksi pada protein N dalam waktu 1 – 7 hari sebanyak 20-40% kasus dan mengalami serokonversi pada hari ke 14. Antibodi IgM menurun dengan cepat sekitar 20 hari dan menjadi tidak terdeteksi pada 60 hari. Mirip antibodi IgM, antibodi IgA diproduksi dalam kurun waktu 1 sampai 2 minggu dan mencapai puncak pada 20 hingga 30 hari. Pada antibodi IgG selama infeksi SARS CoV-2 yang akut, peralihan kelas dari IgM ke IgG terjadi relatif cepat dengan waktu median pendeteksian IgG pada hari ke 7 sampai hari ke 14. Produksi IgG mencapai puncaknya dan jauh lebih lambat menurun dari IgM. Untuk antibodi IgE saat

ini belum ada bukti serologis untuk induksi produksi IgE pada pasien COVID 19 (Gambar 13) (Galipeau *et al.*, 2020).



Gambar 13. Kinetika antibodi SARS CoV-2 (Galipeau *et al.*, 2020)

Antibodi S-RBD SARS CoV-2 merupakan suatu pemeriksaan yang digunakan dalam mendeteksi antibodi terhadap *receptor binding domain* (RBD) dari protein S1. Protein S1 khususnya RBD merupakan target paling umum dari vaksin. Antibodi COVID-19 ini dapat memberikan perlindungan terhadap infeksi dimasa depan, efektivitas antibodi sebagian tergantung dari kapasitas antibodi yang teraktivasi dari antigen virus selama proses infeksi alami atau terhadap vaksin. Antibodi dapat diproduksi secara *de novo* oleh sel B memori dan sel plasma saat terjadi *re-exposure* antigen

virus. Antibodi memainkan peran langsung dalam menetralkan virus yang masuk untuk mencegah infeksi yang berulang. Protein SARS CoV-2 S merupakan glikoprotein transmembrane trimetrik yang terdapat pada permukaan virion yang memediasi masuknya virus kedalam sel *host*. Protein S merupakan target utama dari semua vaksin yang ada saat ini. Protein S dibagi menjadi dua subunit fungsional S1 dan S2. Protein S1 bertanggung jawab untuk mengikat ACE2 melalui *receptor binding domain* (RBD), sedangkan S2 terlibat dalam fusi antara amplop virus dengan membrane seluler saat perlekatan. *Receptor binding domain* S1 sangat penting karena banyak antibodi yang teraktivasi terhadap RBD yang memiliki potensi penetralisir (Wu *et al.*,2020; Gallipeau *et al.*,2020)

Antibodi terbagi menjadi dua berdasarkan efeknya terhadap patogen yaitu : *Neutralizing antibody* (Nab) yaitu antibodi yang bekerja dengan menghalangi ikatan antara patogen dengan sel *host*. Dalam infeksi SARS COV-2, Nab mengacu pada antibodi terhadap subunit RBD dari protein S (S-RBD), yang menghalangi ikatan subunit tersebut dengan reseptor ACE2, namun tidak seluruh antibodi S-RBD memberi efek netralisasi, *Neutralizing antibody* ditemukan dalam bentuk IgG,IgM,IgA. Selain itu *Non neutralizing antibody* (Non Nab) yaitu antibodi yang bekerja dengan mekanisme lainnya (opsonisasi,aktivasi komplemen, antibodi *dependent cellular cytotoxicity* (ADCC). Non Nab ini meliputi antibodi terhadap protein N dan terhadap protein S selain RBD (Galipeau *et al.*, 2020).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Jiang et al.,(2020) melaporkan bahwa antibodi spesifik RBD memiliki potensi besar untuk menetralkan infeksi dan RBD SARS CoV-2 berfungsi sebagai target penting dalam pengembangan NAbs yang kuat dan spesifik (Jiang, Hillyer and Du, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Wu F et al.,(2020) mengemukakan bahwa NAbs dapat terdeteksi pada pasien pada hari ke 4 hingga ke 6 dan mencapai titik puncak pada hari ke 10 hingga ke 15 onset penyakit. Penelitian lain mencatat bahwa tingkat NAbs yang tinggi merupakan konsekuensi dari peradangan yang kuat atau respon imun *innate* pada seorang yang lebih tua memiliki titer NAbs yang lebih tinggi (Wu et al., 2020).

Beberapa penelitian melaporkan faktor yang dapat mempengaruhi respon pembentukan antibodi seseorang yaitu pemberian obat *immunosupresan* (kortikosteroid) yang dapat mengurangi produksi *sequestrasi* dari limfosit T (CD4) yang akan menyebabkan jumlah CD4 menurun dan dapat mempengaruhi penurunan produksi antibodi, selain itu penyakit keganasan seperti kanker dan leukemia dapat mempengaruhi respon antibodi. Akibat dari supresi sel kanker tersebut menyebabkan produksi sel darah menurun termasuk dalam hal ini adalah limfosit yang akan berdampak pada penurunan pembentukan antibodi. Vaksinasi dapat menginduksi sistem imun tubuh dan menstimulasi sel B menghasilkan antibodi yang diharapkan memberikan efek perlindungan jangka panjang

sehingga dapat menurunkan resiko reinfeksi dan mencegah kepada gejala yang lebih berat (Shang *et al.*, 2021& Barshes *et al.*, 2004).

D. Hubungan Interferon gamma dan Antibodi S-RBD dengan COVID-19

Infeksi virus COVID -19 dapat menyebabkan perubahan baik dari segi jumlah dan fungsi dari sistem imun *innate* dan *adaptive*. Pada kasus *severe* gambaran umum yang dapat kita lihat yaitu adanya peningkatan sitokin proinflamasi salah satunya adalah IFN γ yang berperan penting dalam menginduksi dan memodulasi serangkaian respon imun. IFN γ mengatur aktivasi kekebalan sistem *innate* dan memediasi kekebalan sistem imun *adaptive*. Respons seluler terhadap IFN γ dimediasi oleh reseptor permukaan sel heterodimerik (IFNGR), yang mengaktifkan kaskade transduksi sinyal hilir, yang pada akhirnya mengarah pada regulasi ekspresi gen yang secara spesifik berperan sebagai imunitas antivirus intrinsik dan ekstrinsik sel (Schroder *et al.*, 2004). Pada COVID-19, IFN γ meningkat sejalan dengan *viral load*, yang sebelumnya telah dikaitkan dengan keparahan penyakit. Dalam SARS-CoV1 dan MERS-Cov, peningkatan kadar IFN- γ dikaitkan dengan peradangan paru dan kerusakan paru yang luas (Fara *et al.*, 2020).

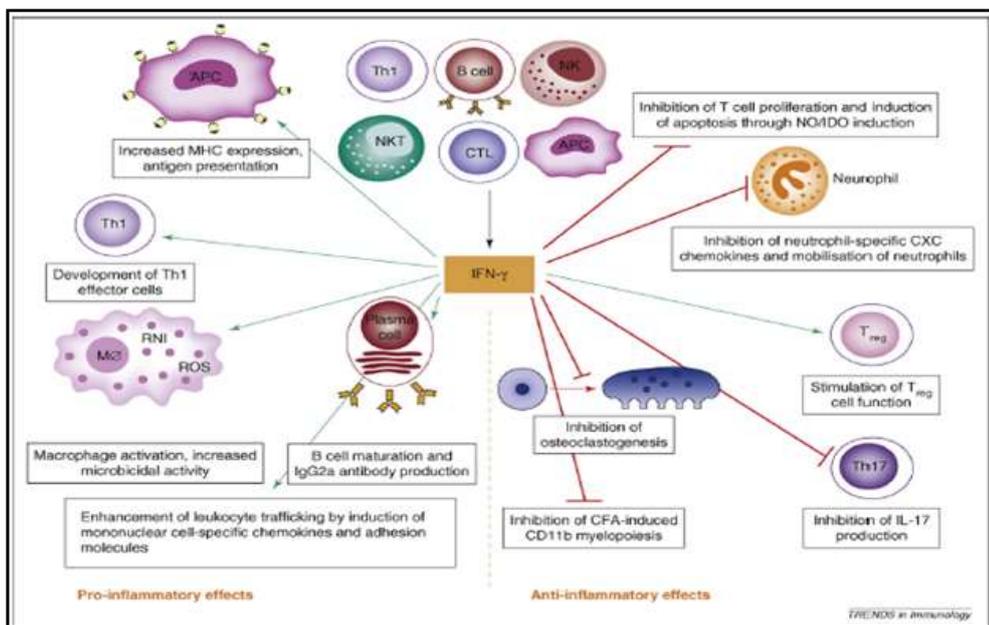
Beberapa teori mengenai IFN γ mengemukakan bahwa Limfosit CD4+ T helper (Th1), CD8+ sitotoksik (sel T sitotoksik), dan sel *Natural Killer* (NK) yang secara khusus memproduksi IFN γ . Seiring dengan

pengembangan penelitian dibuktikan bahwa sel NK dan sel penyaji *antigen presenting cell* (APC) (monosit/makrofag, sel dendritik) memproduksi IFN γ (Ketut, 2014). Sumber utama dalam produksi IFN γ yaitu limfosit T yang berperan dalam respon imun adaptif. Meskipun IFN γ memiliki beberapa aktivitas antivirus, akan tetapi IFN γ kurang aktif peranannya dibanding IFN α/β . IFN γ terlibat dalam regulasi hampir semua fase respon imun dan inflamasi, termasuk aktivasi dan diferensiasi sel T, sel B, sel Nk, makrofag dan lainnya. Oleh karena itu IFN γ sering disebut sebagai *cytokin immunoregulatory distinct* (Kate Schroder, et al.,2003) .

Stimulasi IFN γ akan meningkatkan proses presentasi antigen selama *priming* sel T. Selain itu juga telah terbukti meningkatkan berbagai aspek presentasi antigen , termasuk efisiensi, kuantitas, kualitas dan keragaman peptida ke reseptor MHC1. Bersama dengan MHC I, IFN γ dapat meningkatkan ekspresi MHC II dan pematangan *Cell Dendritic* (DC). Selanjutnya menginduksi ekspresi IL12 dan *Co-stimulasi* CD80 antigen presenting sel , yang merupakan komponen penting dari polarisasi Th1(Lee & Ashkar, 2018).

Interferon gamma menginduksi produksi *nitrit oksida* (NO) yang berpotensi menghambat replikasi virus tetapi menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah untuk menurunkan aliran darah dan memungkinkan peningkatan ekstravasasi sel imun yang direkrut ke tempat infeksi dan peradangan. IFN γ juga meningkatkan fagositosis yang dimediasi reseptor makrofag melalui peningkatan regulasi reseptor komplemen, meskipun hal

ini lebih banyak pada infeksi bakteri daripada infeksi virus. Lebih lanjut IFN γ mendorong polarisasi makrofag menjadi fenotipe M1 dan menjadikan sel tersebut menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IL 12, TNF α , dan IL1 β (Lee & Ashkar, 2018). Selain itu peran dari IFN γ mengatur aktivasi sistem kekebalan bawaan, mengoordinasikan interaksi limfosit-endotel, mengontrol proliferasi seluler dan apoptosis serta membantu dalam proses maturasi sel B yang memicu pembentukan antibodi (Gambar 14) (Kateschroder et al., 2003 ; Kletcherman, Billiau & Matthys, 2008).

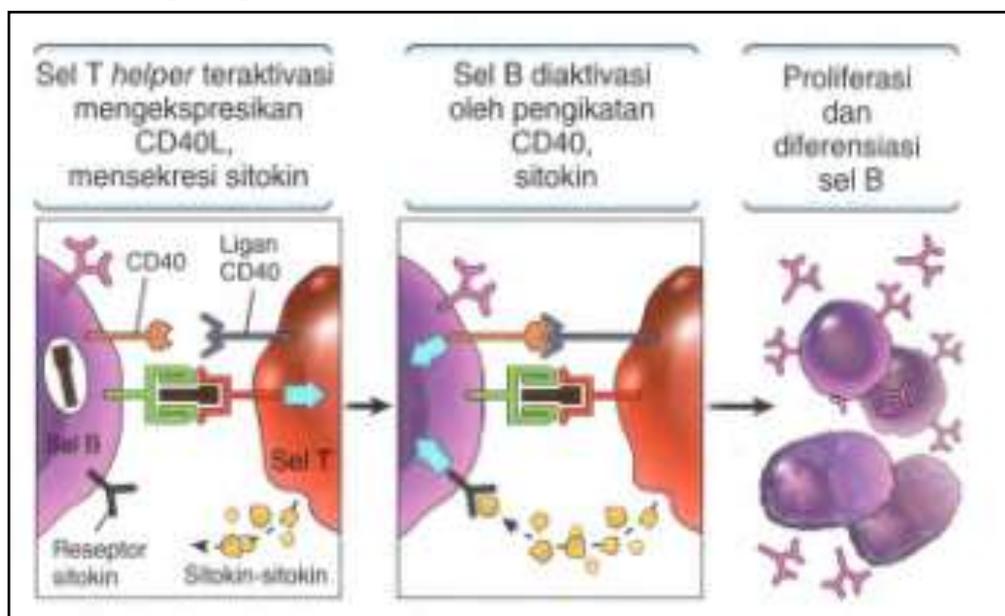


Gambar 14. Sel yang memproduksi dan fungsi Interferon gamma (Kelchtermans, Billiau & Matthys, 2008)

Salah satu fungsi dari IFN γ yaitu mengatur keseimbangan Th1/Th2, menggunakan spektrum aktivitas yang luas dalam mempengaruhi respon sel B, bertindak sebagai faktor pertumbuhan sel B (BCGF) dan menginduksi diferensiasi akhir produksi imunoglobulin (Ig). Interferon

gamma sangat terlibat dalam kontrol diferensiasi ekspresi isotipe, karena dapat meningkatkan produksi IgG dan menekan produksi IgE (Rokiatau et al.,2020).

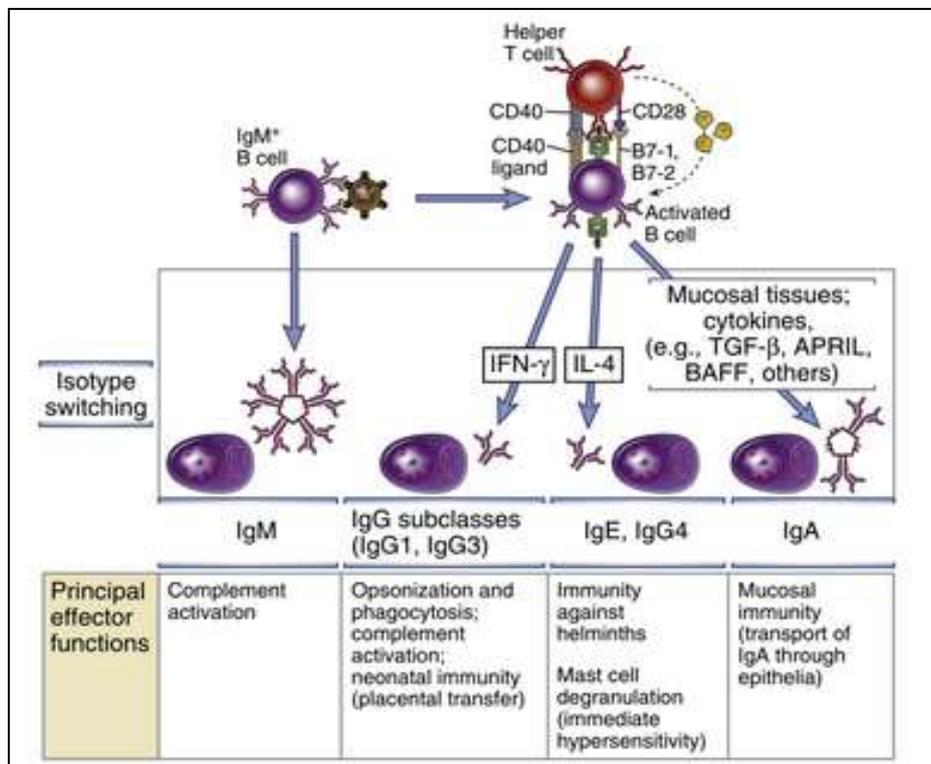
Sel T *helper* dapat memperantarai aktivasi limfosit B dengan cara limfosit T *helper* mengenali antigen yang dipresentasikan oleh sel B menggunakan ligan CD40 (CD40L) dan beberapa sitokin yang disekresi untuk mengaktivasi sel B spesifik antigen. CD40L yang diekspresikan sel T *helper* yang teraktivasi akan berikatan dengan CD40 pada limfosit B. Pengikatan CD40 tersebut dapat mengirimkan sinyal pada sel B sehingga dapat merangsang proliferasi dan sekresi antibodi (Gambar 15).



Gambar 15. Mekanisme aktivasi sel B oleh sel T helper (abbas et al., 2018)

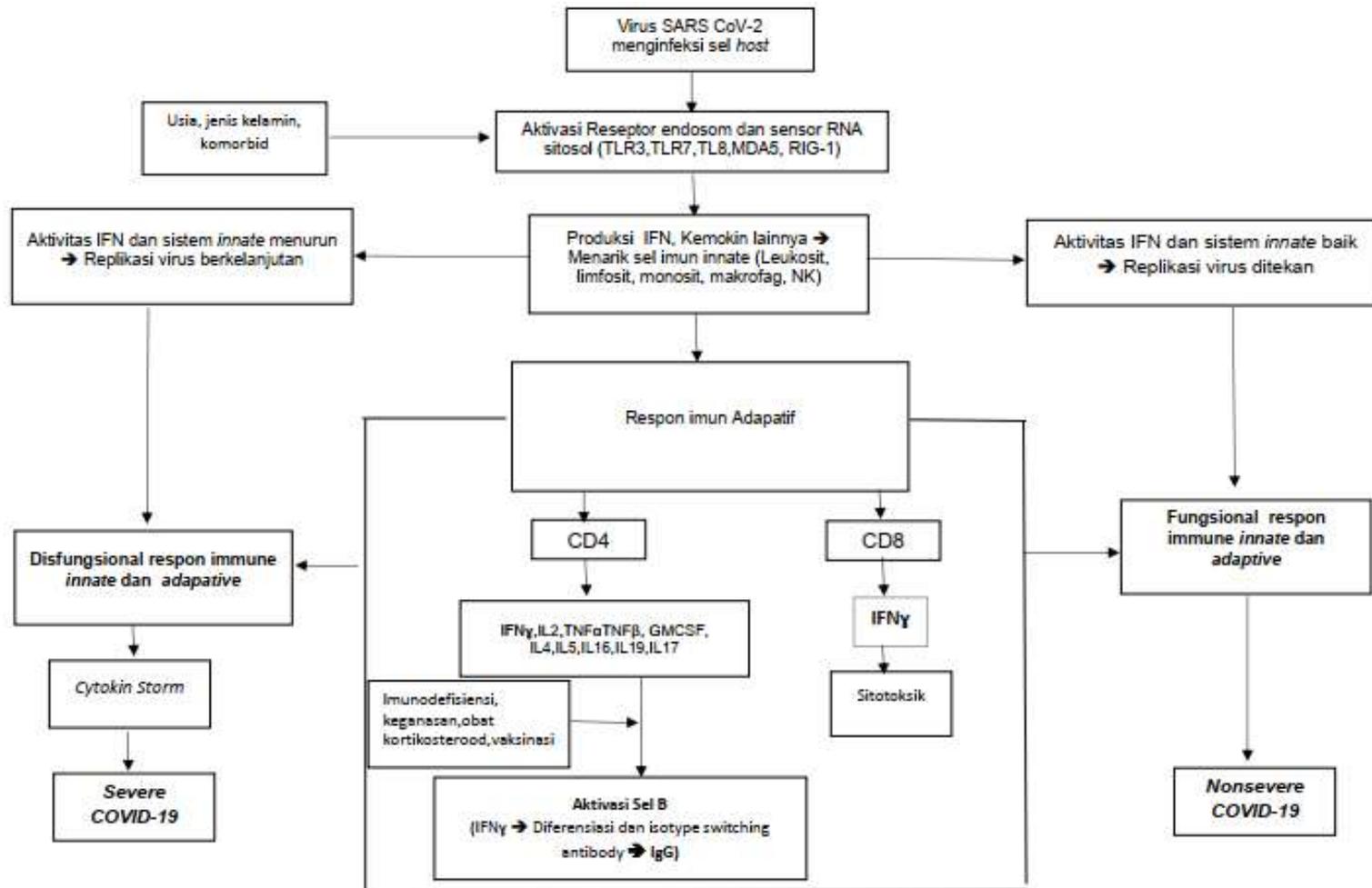
Sitokin yang diproduksi sel T *helper* pada waktu yang bersamaan akan berikatan dengan reseptor sitokin pada limfosit B yang akan merangsang lebih banyak proliferasi sel B untuk menghasilkan *immunoglobulin*. Interaksi awal antara sel T dan sel B yang terjadi pada tepi

limfoid, akan menghasilkan kadar antibodi yang rendah, yang kemudian akan mengalami perubahan isotope. Respon antibodi berkembang lengkap terjadi di pusat germinal yang membutuhkan sel T *helper* khusus. Sel T CD4 yang bermigrasi kedalam folikel yang kaya sel B disebut sel T *helper folikuler* (Tfh). Pembentukan dan fungsi dari Tfh tergantung pada reseptor famili CD28 yang disebut ICOS (*inducible costimulatory*). Sel Tfh mensekresikan sitokin seperti IFN γ , IL4, atau IL17 yang berperan dalam penentuan isotope rantai berat mana yang diproduksi (Gambar 16).

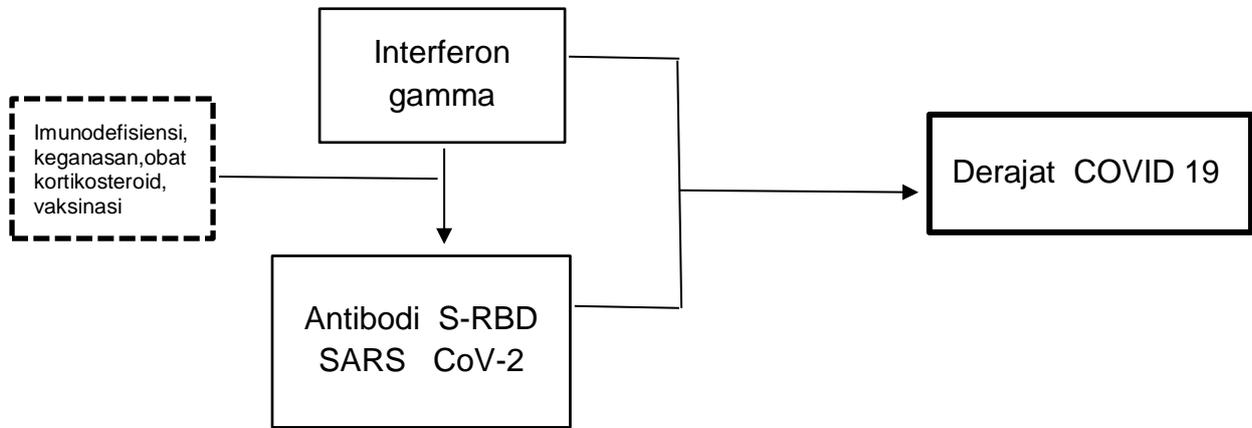


Gambar 16. Perubahan isotope switching immunglobulin (abbas et al., 2018)

E. KERANGKA TEORI



F. KERANGKA KONSEP



Keterangan :



= Variabel Bebas



= Variabel terikat



= Variabel perancu

G. Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif

1) Pasien Covid 19 adalah pasien rawat jalan dan rawat inap yang telah terdiagnosis COVID-19 oleh klinisi di Kelompok Staf Medik Pulmonologi Rumah Sakit Universitas Hasanuddin dan rRT-PCR menunjukkan terkonfirmasi SARS CoV-2 positif Terdiri atas pasien :

- Pasien *non severe* COVID- 19 adalah pasien COVID-19 yang memiliki gejala ringan sampai sedang sesuai dengan kriteria beratnya gejala dari kriteria keputusan menteri kesehatan Republik Indonesia NOMOR HK.01.07/MENKES/4641/2021 dan tercantum dalam rekam medis pasien
- Pasien *severe* COVID-19 adalah pasien COVID-19 yang memiliki gejala berat sampai kritis sesuai kriteria beratnya gejala dari kriteria keputusan menteri kesehatan Republik Indonesia NOMOR HK.01.07/MENKES/4641/2021 dan tercantum dalam rekam medis pasien

2) Umur pasien COVID-19 adalah Usia pasien yang terdiagnosis COVID-19 oleh klinisi di Kelompok Staf Medik Pulmonologi Rumah Sakit Universitas Hasanuddin yang dikategorikan menjadi :

Remaja : Umur 17 – 25 tahun

Dewasa : Umur 26 – 45 tahun

Lansia : Umur 46 – 65 tahun

3) Kadar IFN γ adalah kadar IFN γ yang diperoleh dari sampel serum pasien COVID-19 yang diperiksa pada saat pasien masuk RS untuk pasien

rawat inap atau saat pasien datang pertama kali untuk melakukan pemeriksaan pertama kali di RS untuk pasien rawat jalan dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) menggunakan *Human IFN gamma Bioassay ELISA* (Legend Max Biolegend, USA) dan dinyatakan dalam satuan pg/mL

- 4) Kadar antibodi S-RBD SARS-CoV-2 adalah kadar antibodi S-RBD SARS-CoV-2 yang diperoleh dari sampel serum pasien COVID-19 yang diambil saat pasien masuk rumah sakit untuk pasien rawat inap atau saat pasien datang pertama kali untuk pasien rawat jalan dengan alat *Elecsys Anti SARS-CoV-2 S Cobas e411* metode ECLIA yang dinyatakan dalam U/ml, kadar deteksi terendah adalah $<0,4$ U/mL dan tertinggi >250 U/mL yang dibagi menjadi empat kelompok yaitu:

Kelompok 1 : Dibawah kuartil 1 ($< 0,4$ IU/mL)

Kelompok 2 : Kuartil 1 sampai kuartil 2 (0,4 - 19,7 IU/mL)

Kelompok 3 : Kuartil 2 sampai kuartil 3 (19,7 - 250 IU/mL)

Kelompok 4 : Nilai kuartil 3 keatas (> 250 IU/mL)

