

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN 2 DAN
ANTIBODI *SPIKE RECEPTOR BINDING DOMAIN SEVERE
ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2* PADA
PASIEEN *CORONAVIRUS DISEASE-19***

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

ANDI HANDAYANI

C085171002



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

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN 2 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

ANDI HANDAYANI

C 085171002

Kepada

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

KARYA AKHIR

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

Disusun dan diajukan oleh :

ANDI HANDAYANI

Nomor Pokok : C085171002

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

Menyetujui
Komisi Penasehat

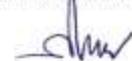


Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K)
Pembimbing Utama



dr. Uleng Bahrun, 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



Prof. Dr. Budi, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : ANDI HANDAYANI

Nomor Pokok : C085171002

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

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

Makassar, Oktober 2021

Yang menyatakan,


AF2AJX530573840
Andi Handayani

PRAKATA

Segala puji dan syukur yang tak terhingga penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang Maha Kuasa, Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN 2 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 Ilmu Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih sangat jauh dari kesempurnaan sehingga dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari berbagai pihak. Penulis menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi dari berbagai pihak, sehingga dalam kesempatan ini, penulis dengan segenap hati menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bimbingan, perhatian, dan kesabaran yang tulus dari Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasehat/Pembimbing Utama dan Ketua Tim Penilai dan dr. Ulung Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D selaku Anggota Komisi Penasehat/Sekretaris Tim Penilai, Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM sebagai Anggota Komisi Penasehat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik dan Anggota Tim Penilai, dr. Arif Santoso, Sp. P(K), Ph.D, FAPSR dan dr. Hj. Darmawaty, Sp.PK(K) yang telah memberi kesediaan waktu dan saran mulai saat pengembangan minat terhadap pelaksanaan penelitian dengan segala permasalahan sampai dengan selesainya tesis ini.

Penulis sangat menyadari bahwa selesainya pendidikan dan penulisan tesis ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak, karena itu,

pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setulus-tulusnya kepada :

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, Bapak dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) bersama Ibu dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang bijaksana dan selalu menjadi panutan kami, yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan penulis.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K) M.Kes, guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama selama penulis menjalani Pendidikan.
4. Manajer PPDS FK-UNHAS dr. Ueng Bahrin, Sp.PK (K), Ph.D merupakan guru sekaligus pembimbing karya akhir yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr.dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
6. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K) merupakan guru sekaligus pembimbing karya akhir yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.

8. dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K), Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2015-2017, atas bimbingan dan arahan pada masa-masa awal pendidikan penulis serta selalu memberi nasihat dan motivasi selama pendidikan.
9. Dr. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp. PK(K), Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2015-2021, atas bimbingan dan arahan pada masa-masa awal pendidikan penulis serta selalu memberi nasihat dan motivasi selama pendidikan.
10. Guru sekaligus penasehat akademik Alm. dr. Benny Rusli Sp.PK(K) yang banyak memberikan bimbingan, arahan, nasehat serta motivasi kepada penulis selama menjalani pendidikan.
11. Seluruh guru dan supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik yang senantiasa memberi arahan, bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
12. Pembimbing metodologi penelitian Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM yang telah meluangkan waktu untuk membimbing penulis dalam hal metode penelitian dan statistik selama penyusunan karya akhir ini.
13. Dosen-dosen penguji: dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FASPR dan dr. Hj. Darmawaty, Sp.PK(K) yang telah meluangkan waktu untuk memberikan ilmu dan saran 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. Direktur RS Universitas Hasanuddin beserta staf yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan dan mengumpulkan sampel di rumah sakit tersebut.
16. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS-UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium

RS. Ibnu Sina, Kepala UTD PMI, Kepala UPTD Transfusi Darah Dinas Kesehatan Makassar, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.

17. Koordinator Unit Laboratorium Penelitian Rumah Sakit Universitas Hasanuddin (RS-UNHAS) beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel penulis.
18. Teman-teman sejawat PPDS Ilmu Patologi Klinik, teman angkatan periode Juli 2017 (BILOBED) : dr. Henny Fauziah, dr. Lonasis Cabuslay, dr. Ratna Delima Hutapea, dr. Ranisa Handayani, dr. Yunita Rapa', dr. Putri Hidayasyah P.L yang senantiasa selalu ada, dalam suka maupun duka selama menempuh pendidikan, semoga persaudaraan dan silaturahmi kita tetap selalu terjalin.
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, penulis mengucapkan terima kasih telah banyak membantu dan mendukung penulis selama menjalani pendidikan.
20. Nurilawati, SKM atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
21. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan yang luar biasa kepada penulis.

Akhirnya penulis menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua tercinta, Mama Hj. Andi Nilakandi Pakki dan Bapak Dr. H. Andi Mansyur Tanra, MS, kedua mertua Almh. Ibu Hj. Andi Suryani Mongkang, SH dan Alm. Bapak H. Andi Pananrangi Amier atas doa tulus, perhatian, kasih sayang, dukungan moril dan materil selama menjalani pendidikan. Terima kasih kepada saudara-saudari saya, serta seluruh keluarga besar atas doa yang tulus, kasih sayang dan dukungan yang selalu mengiringi penulis selama masa

pendidikan. Terima kasih khususnya kepada suami tercinta Andi Alfaidi P, ST. dan anak-anak tercinta Andi Siti Nur Azizah dan Andi Muh. Hadi Dzaki atas segala kasih sayang, pengorbanan, kesabaran, kesetiaan, dukungan dan doa yang tulus yang mengiringi penulis dalam menjalani pendidikan.

Melalui kesempatan ini pula perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf yang sedalam-dalamnya atas kesalahan dan kekhilafan yang telah dilakukan di luar niat, maupun tidak sengaja, selama masa pendidikan hingga selesainya tesis ini. Penulis berharap semoga tesis ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian kita. Aamiin Yaa Rabbal Alamin.

Makassar, Oktober 2021

Andi Handayani

ABSTRAK

Andi Handayani. Analisis Kadar Interleukin 2 dan Antibodi *Spike Receptor Binding Domain Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* Pada Pasien *Coronavirus Disease-19* (dibimbing oleh Tenri Esa dan Uleng Bahrun)

Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19) disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2)*. Penyakit ini memiliki spektrum klinis yang beragam yang dipengaruhi oleh banyak faktor. Respon imun sel *host* berperan dalam *clearance* virus dan prokteksi yang diperankan oleh imun alami dan imun adaptif. Interleukin 2 yang di hasilkan oleh sel T yang teraktivasi akan meningkatkan diferensiasi dan proliferasi dari sel T menjadi sel T efektor akan mengaktivasi sel limfosit B untuk memproduksi antibodi spesifik.

Penelitian dengan desain *cross sectional* ini bertujuan untuk mengetahui korelasi kadar Interleukin 2 dan Antibodi S-RBD SARS CoV-2 kuantitatif pada pasien COVID-19 berdasarkan derajat penyakit yaitu *non severe* dan *severe*. Jumlah sampel dalam penelitian sebanyak 70 sampel yang terdiri dari 40 *non severe* dan 30 *severe*. Interleukin 2 diperiksa menggunakan metode *enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)* dan Antibodi S-RBD SARS-CoV-2 kuantitatif diperiksa menggunakan metode *Electro-Chemiluminescence Immunoassay (ECLIA)*. Data dianalisis secara statistik dengan uji *Man Whitney*, uji *Chi Square*, dan uji korelasi *Spearman*.

Hasil penelitian menunjukkan kadar IL-2 secara bermakna lebih tinggi pada *non severe* di banding *severe* ($p=0,001$). Ditemukan hubungan bermakna pada kadar antibodi S-RBD SARS CoV-2 yang tinggi lebih banyak pada *non severe* di banding *severe* ($p=0,002$). Hasil uji *spearman* di peroleh korelasi positif kuat antara kadar IL-2 dan antibodi S-RBD SARS CoV-2 pada pasien *non severe* ($r=0,642$; $p=<0,001$). Kesimpulan: Kadar Interleukin 2 lebih tinggi pada *non severe* dan jumlah subjek *non severe* memiliki kadar antibodi S-RBD yang tinggi. Ditemukan korelasi positif kuat antara kadar Interleukin 2 dan Antibodi S-RBD pada *non severe*.

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

ABSTRACT

Andi Handayani. Analysis Of Interleukin 2 And Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Antibody Levels In Patients With Coronavirus Disease-19 (Supervised by Tenri Esa and Uleng Bahrn)

Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19) caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2). This disease had variety clinical spectrum that influenced by numerous factors. Host immune response responsible in virus clearance and protection through innate and adaptive immunity. Interleukin 2 produced by activated T cell increased differentiation and proliferation T cell to efector T cell that activated B cell to produced specific antibody.

This cross sectional study aimed to determined correlation between IL-2 and S-RBD SARS CoV-2 antibody levels in COVID-19 patients based disease severity namely non severe and severe. Seventy subjects involved in this study with 40 non severe and 30 severe. Interleukin 2 level examined using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method and quantitative S-RBD SARS CoV-2 antibody level with Electro-Chemiluminescence Immunoassay (ECLIA) method. Data were analyzed statistically using Man Whitney, Chi Square and Spearman correlation tests.

The results showed IL-2 level significantly higher in non severe compared to severe COVID-19 patients ($p=0,001$). There was a significant relationship between the levels of the SARS CoV-2 S-RBD antibody which was high antibody level of S-RBD SARS CoV-2 more in non severe than severe patients ($p=0,002$). Spearman test showed strong positive correlation between IL-2 and S-RBD SARS CoV-2 antibody levels in non severe patients ($r=0,642$; $p=<0,001$). Conclusion: IL-2 level higher in non severe patients, in non severe subjects had high level of S-RBD antibody and there was correlation between IL-2 and S-RBD antibody in non severe patients

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

DAFTAR ISI

Prakata	v
Abstrak	ix
Abstract	xi
Daftar Isi	xii
Daftar Tabel.....	xv
Daftar Gambar	xiv
Daftar Lampiran	xvii
Daftar Singkatan	xviii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	6
1. Tujuan Umum.....	6
2. Tujuan Khusus	6
D. Hipotesis	6
E. Manfaat Penelitian	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	8
A. COVID-19	8
1. Definisi.....	8
2. Epidemiologi	8
3. Etiologi.....	10
4. Transmisi	14
5. Siklus Hidup.....	15
6. Patogenesis.....	17

7. Diagnosis.....	25
a. Manifestasi Klinis	25
b. Pemeriksaan Fisis	28
c. Tes Laboratorium.....	28
d. Pencitraan	32
B. Interleukin 2	33
C. Antibodi S-RBD SARS CoV-2	38
D. Hubungan Interleukin 2 dan Antibodi SARS CoV-2.....	45
E. Kerangka Teori	48
F. Kerangka Konsep.....	49
G. Definisi Operasional.....	50
BAB III. METODE PENELITIAN.....	51
A. Desain Penelitian	51
B. Tempat dan Waktu Penelitian	51
a. Tempat Penelitian.....	51
b. Waktu Penelitian.....	51
C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	52
D. Perkiraan Besar Sampel	52
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	53
a. Kriteria Inklusi.....	53
b. Kriteria Eksklusi	53
F. Izin Subjek Penelitian	54
G. Cara Kerja	54
a. Alokasi Subjek.....	54
b. Cara Penelitian	54

H. Prosedur Tes Interleukin 2	56
a. Tahap Pra Analitik	56
b. Tahap Analitik.....	57
c. Tahap Pasca Analitik	60
I. Prosedur Antibodi S-RBD SARS CoV-2	60
a. Tahap Pra Analitik	62
b. Tahap Analitik.....	65
c. Tahap Pasca Analitik	66
J. Alur Penelitian	67
K. Metode Analisis.....	69
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	69
A. Hasil Penelitian	76
B. Pembahasan.....	86
C. Ringkasan Penelitian	88
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	88
A. Simpulan.....	88
B. Saran	88
Daftar Pustaka.....	89
Lampiran	95

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Interpretasi hasil antibodi S-RBD SARS CoV-2.....	64
2. Karakteristik subjek penelitian.....	70
3. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan derajat penyakit ..	71
4. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan kadar Antibodi S-RBD SARS CoV-2	72
5. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan kadar IL-2	73
6. Hubungan Kadar Interleukin 2 pada pasien severe dan non severe COVID-19.....	74
7. Hubungan Kadar Antibodi S-RBD SARS CoV-2 pada jumlah subjek kasus severe dan non severe COVID-19.....	74
8. Korelasi Kadar IL-2 dan Antibodi S-RBD SARS CoV-2 pada pasien severe dan non severe	75

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Struktur dari SARSCoV-2	12
2. Genom dari SARS CoV-2	13
3. Rute penularan SARS CoV-2	14
4. Mekanisme masuk dan siklus hidup dari SARS CoV-2.....	16
5. Respon antivirus	17
6. Mekanisme infeksi SARS CoV-2	22
7. Respon imun pada infeksi SARS CoV-2	25
8. Gambaran foto toraks dan CT Scan pasien COVID-19	33
9. Struktur IL-2	34
10. Homeostasis IL-2	35
11. Persinyalan IL-2	35
12. Peranan IL-2	37
13. Struktur Antibodi	38
14. Subkelas Immunoglobulin dan strukturnya	39
15. Karakteristik Antibodi SARS CoV-2	43
16. Antibodi anti S-RBD IgG SARS CoV-2	44
17. Interaksi IL-2 dan Antibodi pada infeksi SARS CoV-2	47

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Persetujuan Etik	92
2. Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan.	93
3. Formulir <i>Informed Consent</i>	95
4. Data Penelitian.	96
5. <i>Curriculum Vitae</i>	99

DAFTAR SINGKATAN

ACE 2	:	<i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
APC	:	<i>Antigen Presenting Cell</i>
ARDS	:	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CD	:	<i>Cluster of Differentiation</i>
CFR	:	<i>Case Fatality Rate</i>
COVID-19	:	<i>Coronavirus disease 19</i>
CTL	:	<i>Cytotoxic T lymphocyte</i>
CT-Scan	:	<i>Computed tomography scanning</i>
DAMPs	:	<i>Damage Associated Molecular Patterns</i>
DIC	:	<i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
ELISA	:	<i>Enzyme-linked Immunosorbent assay</i>
FKUH	:	Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
<i>Fab</i>	:	<i>Fragment antigen binding</i>
<i>Fc</i>	:	<i>Fragment crystallizable</i>
GGO	:	<i>Ground glass opacification</i>
GM-CSF	:	<i>Granulocyte macrophage colony-stimulating factor</i>
GP	:	Glikoprotein
IFN- γ	:	Interferon- γ
IL-2	:	Interleukin-2
IL- 2R	:	interleukin 2 reseptor
IL-2R α	:	Interleukin 2 reseptor alfa (α)
IL-6	:	Interleukin-6

IL-8	:	Interleukin-8
IL-17	:	Interleukin-17
Ig	:	Immunoglobulin
IRF	:	<i>interferon regulatory factor</i>
KEPK	:	Komisi Etik Penelitian Kesehatan
LDH	:	<i>Lactate Dehydrogenase</i>
NF-κB	:	<i>Nuclear Factor κB</i>
MCP1	:	<i>Monosit chemoattractant protein-1</i>
MHC	:	<i>Mayor Histocompatibility Complex</i>
MERS	:	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MyD88	:	<i>Myeloid Differentiation Primary Response Protein 88</i>
NAAT	:	<i>Nucleus Acid Amplification Test</i>
NCov	:	<i>Novel coronavirus</i>
NK	:	<i>Natural Killer</i>
PAMPs	:	<i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
RBD	:	<i>Receptor Binding Domain</i>
RNA	:	<i>Ribonucleic acid</i>
RT-PCR	:	<i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
RS-UNHAS	:	Rumah Sakit Universitas Hasanuddin
SARS	:	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS COV-2	:	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
TCGF	:	<i>T Cell Growth Factor</i>
Th1	:	<i>T helper 1</i>

Th2	:	<i>T helper 2</i>
Th17	:	<i>T helper 17</i>
Treg	:	<i>T regulatory</i>
TNF- α	:	<i>Tumor necrosing factor α</i>
TLR	:	<i>Toll-like receptor</i>
TMPRSS2	:	<i>Transmembrane Serine Protease 2</i>
VL region	:	<i>variable region</i>
WHO	:	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pertama kali dilaporkan di kota Wuhan provinsi Hubei Cina pada akhir Desember 2019. Penyakit ini berkembang sangat pesat dan telah menyebar ke berbagai provinsi lain di Cina, bahkan menyebar hingga ke Thailand dan Korea Selatan dalam kurun waktu kurang dari satu bulan oleh karena transmisi yang cepat dari manusia ke manusia. (Chen et al., 2020; Zhu et al., 2021) Penyakit pernafasan akut ini disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS CoV-2) berasal dari genus *betacoronavirus*, yang merupakan genus yang sama dengan agen penyebab *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS). Virus dapat melewati membran mukosa, terutama mukosa nasal dan laring, kemudian memasuki paru-paru melalui traktus respiratorius dan selanjutnya menuju organ target. (Zirui Tay et al., 2019; Wang et al., 2021)

World Health Organisation (WHO) menyatakan sebagai pandemi pada 11 Maret 2020 karena telah menginfeksi lebih 195 negara dengan 77 juta kasus di seluruh dunia dan lebih 1,7 juta kematian. Laporan kasus COVID-19 di Indonesia pertama kali ditemukan pada 2 Maret 2020 dan hingga 17 September 2021 telah dilaporkan 4.185.144 orang terkonfirmasi positif COVID-19 dan 140.138 kematian (*Case Fatality Rate*

(CFR): 3,4%) dan 3.976.064 pasien yang sembuh. (Kemenkes, 2021) Sulawesi Selatan pada 2 Juni 2021 dilaporkan jumlah kasus konfirmasi 61.419 dan kasus kematian 931, persentase pasien yang sembuh sebanyak 90,9% dan persentase pasien meninggal sebanyak 1.5%. (Dinkes SulSel, 2021)

Perjalanan infeksi SARS CoV-2 ke sel *host* terjadi setelah berikatan dengan reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) yang terdistribusi luas pada berbagai jaringan seperti sel *pneumocyte* tipe-2, sel-sel jantung, podosit ginjal, endotel, sel enterosit dan sel imun. Spektrum klinis pasien COVID-19 adalah mayoritas kasus ringan (81%) yang ditandai demam, batuk, dan myalgia, dengan 14% berkembang menjadi pneumonia dan 5% berkembang menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), *disseminated intravascular coagulation* (DIC), sepsis, dan *multisystem organ failure* (MOF). (Ma et al., 2021; Yang et al., 2021)

Respon protektif terhadap SARS CoV-2 diperankan oleh respon imun *innate* dan *adaptive*. Respon imun *innate* merupakan pertahanan pertama terhadap infeksi virus dengan memproduksi antivirus yang diperankan oleh interferon α dan β untuk menghambat replikasi virus namun respon ini dapat tertunda maupun menurun sehingga menghambat *clearance* virus dan menginduksi inflamasi. Respon imun *adaptive* bersifat spesifik terhadap infeksi virus dengan mengaktivasi sel T naif yang ada di organ limfoid diikuti sekresi sitokin interleukin (IL)-2 dan reseptor IL-2 (rIL-

2). Sekresi IL-2 akan meningkatkan ekspansi dan diferensiasi sel T efektor CD4+ dan CD8+ untuk membantu aktivasi sel limfosit B menghasilkan antibodi dan aktivasi makrofag dan sel-sel imun lain untuk menghilangkan infeksi dengan mengeluarkan sitokin serta meningkatkan sitotoksitas. (Abbas, 2016; Guo et al., 2021; Tjan et al., 2021)

Respon imun humoral pada pasien COVID-19 ditandai dengan antibodi yang dihasilkan oleh sel plasma sebagai respon terhadap infeksi SARS CoV-2 berupa *neutralizing antibodies* dan *non-neutralizing antibodies*. Antibodi terhadap protein *spike* bekerja dengan cara berikatan dengan protein *spike* dari SARS CoV-2 sehingga mencegah ikatan antara protein *spike* dengan reseptor ACE-2 yang berefek pada *clearance* virus. (Valcourt *et al.*, 2021) Respon antibodi yang kuat terhadap SARS CoV-2 berkorelasi dengan antigen virus yang berbeda (protein *spike* dan nukleokapsid) dan kelas antibodi immunoglobulin (Ig) A, IgG, IgM dan antibodi netralisasi. Antibodi akan mulai terbentuk 4-5 hari setelah onset gejala dan puncak antibodi dicapai dalam 3 minggu sejak masuk rumah sakit. Respon imun humoral dapat juga dipicu oleh *Antibody Dependent Cell Mediated Cell* (ADCC) dapat langsung membunuh virus secara langsung (Marchi et al., 2021).

Kasus COVID-19 berat menginduksi pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-2, IL-6, IL-7, G-CSF, MCP1, MIP1 α sehingga menginduksi badai sitokin dan limfopenia terutama penurunan jumlah Sel T CD4+ dan CD8+ sehingga menekan produksi IL-2 oleh sel T CD4+ yang berkorelasi

dengan tingkat keparahan. (Lopalco et al., 2019) Chu *et al* melaporkan bahwa pada infeksi MERS CoV, SARS CoV-1 dapat menginfeksi Sel T dari darah tepi dan dari organ limfoid manusia dan menginduksi apoptosis pada sel T, yang melibatkan aktivasi jalur apoptosis ekstrinsik dan intrinsik. Temuan ini dapat menjelaskan limfopenia yang diamati pada pasien yang terinfeksi *coronavirus*. (Chu, et al; 2016)

Costela ruia *et al* dan Huang *et al* melaporkan peningkatan kadar IL-2 atau IL-2R pada pasien dengan COVID-19 dan dilaporkan bahwa peningkatan ini berbanding lurus dengan tingkat keparahan penyakit. (Costela-Ruiz et al., 2020; Huang et al., 2020) Penelitian Long *et al* menemukan kadar IL-2 lebih tinggi pada pasien simtomatik dibandingkan asimtomatik. (Long et al., 2020) Penelitian oleh Liu *et al* menunjukkan bahwa pasien COVID-19 yang parah memiliki konsentrasi IL-6, IL-10, IL-2 dan IFN- γ yang lebih tinggi dalam serum dibanding kasus ringan, yang menunjukkan bahwa besarnya badai sitokin dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit. (Liu et al., 2020) Penelitian oleh Tjan *et al* menemukan peningkatan IL-12 dan IL-2 pada pasien asimtomatik atau penyakit ringan dibanding pasien penyakit berat. Kadar serum interleukin 2 (IL-2) secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan penyakit ringan dibanding pada pasien penyakit berat COVID-19. (Tjan et al., 2021)

Titer Antibodi ditemukan berkorelasi kuat dengan tingkat sel T CD4+ tetapi tidak dengan sel T CD8+ oleh karena pelepasan virus yang terus-menerus dan interaksi yang lama untuk produksi antibodi.

(Trabattoni et al., 2020) Penelitian Guo *et al* dilaporkan titer antibodi netralisasi, IgA dan IgG-S yang lebih tinggi pada pasien dengan gejala berat hal ini akibat *viral load* yang tinggi akan menghasilkan respon antibodi yang kuat. (Guo et al., 2021) Pasien COVID-19 yang asimtomatik memiliki titer IgM yang rendah, sedangkan titer antibodi IgA dan IgG yang muncul pada 9-15 setelah onset gejala lebih tinggi pada penyakit ringan dan berat. (Scourfield et al., 2021; Wang et al., 2020)

Penelitian oleh Beltran *et al* dilaporkan bahwa pasien COVID-19 derajat penyakit berat kadar sitokin dan kemokin yang sangat meningkat yaitu IL-6, IL-8, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), interferon (IFN)- γ , CCL2,CXCL10, dan sPD-L1. Sebaliknya, pada pasien derajat penyakit ringan ditemukan peningkatan sitokin dan kemokin seperti IFN- α , IL-2, IL-4, IL-15,IL-7, CCL3 dan CCL5. Serta ditemukan adanya hubungan antara sitokin proinflamasi IL-1 β , IL-2 dan IL-5 terhadap potensi produksi antibodi netralisasi. (Garcia-Beltran et al., 2021)

Penelitian mengenai sitokin proinflamasi telah banyak diidentifikasi pada SARS CoV-2, tetapi penelitian masih terbatas tentang interaksi antara produksi sitokin dan respon antibodi selama infeksi SARS CoV-2. Hal ini menjadi dasar bagi peneliti untuk meneliti korelasi antara kadar IL-2 dan antibodi SARS CoV-2 pada pasien COVID-19 berdasarkan tingkat keparahan penyakit.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut, maka dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat korelasi antara kadar IL-2 dan antibodi S-RBD SARS CoV-2 pada pasien COVID-19 ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Diketahui korelasi antara kadar IL-2 dan antibodi S-RBD SARS CoV-2 pada pasien *severe* dan *non severe* COVID-19

2. Tujuan Khusus

1. Diketuinya kadar IL-2 pada pasien *severe* dan *non severe* COVID-19.
2. Diketuinya kadar antibodi S-RBD SARS CoV-2 pasien *severe* dan *non severe* COVID-19.
3. Diketuinya korelasi antara kadar IL-2 dan antibodi S-RBD SARS CoV-2 pada pasien *severe* dan *non severe* COVID-19

D. Hipotesis

1. Terdapat perbedaan kadar IL-2 dan antibodi S-RBD SARS CoV-2 pada pasien *severe* dan *non severe* COVID-19
2. Terdapat korelasi antara IL-2 dan antibodi S-RBD SARS CoV-2 pada pasien *severe* dan *non severe* COVID-19

E. Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi pengembangan ilmu

Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar interleukin 2 dan antibodi S-RBD SARS CoV- 2 pada COVID-19.

2. Manfaat bagi aplikasi klinis

Dapat menjadi alternatif pemeriksaan khususnya dalam membedakan antara derajat penyakit *severe* dan *non severe* COVID-19.

3. Manfaat bagi pengembangan penelitian

Hasil penelitian dapat menjadi data dasar untuk penelitian selanjutnya bagi pengembangan ilmu pengetahuan terutama tentang COVID-19.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. *Coronavirus Disease (COVID-19)*

1. Definisi

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit infeksi saluran pernafasan akut yang sangat menular disebabkan oleh SARS-CoV-2, virus yang termasuk dalam famili *Coronavirus*. *Coronavirus* bersifat *zoonotic* yaitu virus yang ditransmisikan dari hewan ke manusia. Hewan yang dapat membawa patogen dan bertindak sebagai vektor untuk penyakit menular tertentu seperti kelelawar, tikus, musang dan unta. *Coronavirus* dapat memperbanyak diri hanya melalui sel *host* nya. (Kemenkes, 2020; PDPI, 2020)

Infeksi SARS CoV-2 terutama mempengaruhi sistem pernapasan yang menyebabkan penyakit mirip flu dengan gejala seperti batuk, demam, dan dalam kasus yang lebih parah ditemukan kesulitan bernafas. Selain *acute respiratory disease syndrome (ARDS)* dan gagal napas, juga diketahui bermanifestasi sebagai peradangan sistemik yang menyebabkan sepsis, cedera jantung akut, dan gagal jantung serta disfungsi multi organ yang berujung dengan kematian. (Naqvi et al., 2020)

2. Epidemiologi

Pandemi COVID-19 merupakan tantangan kesehatan global yang berat, dan meningkatnya jumlah kematian menuntut upaya pemulihan

yang cepat. Pandemi ini masih menjadi ancaman untuk kesehatan fisik dan mental manusia secara global. (Costela-Ruiz et al., 2020; Rowaiye et al., 2021; Wang et al., 2021)

Epidemi dari sindrom pernapasan parah yang pernah muncul dalam dua dekade terakhir disebabkan oleh *coronavirus* lainnya yaitu SARS-CoV dan MERS-CoV. SARS-CoV dan MERS-CoV memiliki penularan yang rendah tetapi memiliki tingkat kematian yang tinggi, sedangkan SARS-CoV-2 memiliki tingkat penularan yang sangat tinggi dan tingkat kematian yang belum ditetapkan secara global (Lopalco et al., 2019). Data dari WHO melaporkan bahwa COVID-19 memiliki tingkat penularan yang sangat tinggi (RO :4-6,5) dibanding SARS CoV (RO : 2-5) dan MERS CoV (RO: <1), namun mortalitas nya rendah yaitu 3.4% untuk COVID-19, dibanding SARS CoV 10% dan MERS CoV 34%. (WHO, 2020)

Kasus infeksi SARS CoV-2 terbanyak pada laki-laki yaitu 51,5%, rentang usia sering ditemukan pada 45-54 tahun. Laporan statistik menyatakan bahwa mortalitas tinggi pada individu kelompok usia yang lebih tua (> 60 tahun) dan orang dengan penyakit komorbid. (Kemenkes,2020) Proses patologis COVID-19 menunjukkan spektrum manifestasi klinis yang luas mulai dari infeksi tanpa gejala hingga infeksi ringan, sedang, dan berat (~15%). Spektrum luas manifestasi klinis yang ditemukan pada pasien COVID-19 dikaitkan dengan faktor risiko seperti jenis kelamin dan usia. Risiko penyakit parah dan kematian disebabkan

oleh komorbid diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular, atau penyakit yang mempengaruhi sistem kekebalan. Namun, diperkirakan 80% dari semua infeksi tidak dilaporkan karena pasien tidak menunjukkan gejala atau datang dengan gejala yang sangat ringan sehingga tidak terlihat terinfeksi oleh karena viral load yang rendah namun masih menyebarkan virus menyebabkan infeksi pada orang yang rentan yang pada akhirnya akan berkembang penyakit klinis dan bertanggung jawab terhadap *silent epidemics*. (Lopalco et al., 2019)

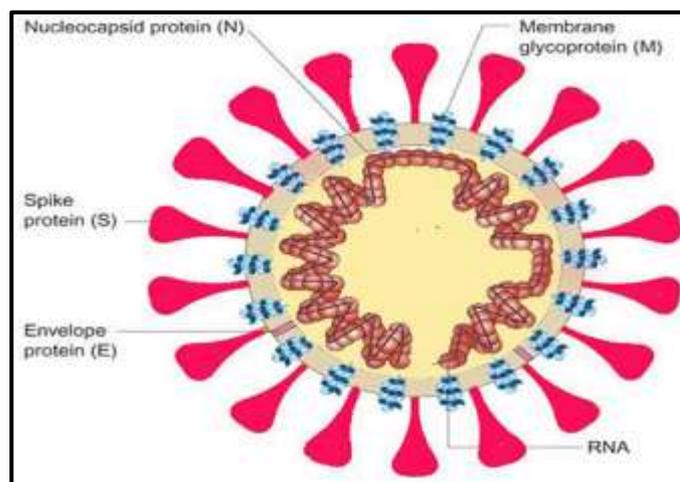
3. Etiologi

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) milik keluarga *Coronaviridae* yang mencakup sejumlah besar spesies yang mampu menginfeksi berbagai hewan liar dan beberapa diantaranya juga mampu menginfeksi manusia. *Coronavirus* berdasarkan genotip dan serologi dibagi menjadi empat genus, yaitu *α coronavirus*, *β coronavirus*, *γ coronavirus*, dan *δ coronavirus*. (Lopalco et al., 2019) Penyebab COVID-19 adalah virus yang tergolong dalam ordo *nidovirales*, famili *coronaviridae*, subfamili *coronavirinae*, genus *β-coronavirus*, subgenus *sarbecovirus*, spesies *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). (Hassan et al., 2020) *Coronavirus* memiliki *single-stranded* positive RNA dengan panjang berkisar antara 26-32 Kilobasa (kb), berbentuk sferoidal, tidak bersegmen, diameternya 50-200 nm. (Marco et al., 2020)

Coronavirus memiliki tujuh jenis virus yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia dan dibagi menjadi *low* dan *high pathogenic*. Empat virus jenis *low pathogenic* yaitu HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, dan HCoV-OC43 menyebabkan penyakit saluran napas ringan, bersifat endemik dan musiman. Tiga virus *high pathogenic* yaitu MERS-CoV, SARS-CoV dan SARS CoV-2 yang dapat bereplikasi di saluran pernapasan bagian bawah dan menyebabkan pneumonia gejala saluran pernafasan yang berat dan berakibat fatal. (Azkur et al., 2020; Zirui Tay et al., 2019)

Susunan protein SARS CoV-2 terdiri atas 4 protein struktural utama yaitu spike (S), envelope (E), membran (M), nukleokapsid (N), dan 16 protein non struktural (nsp1–16). Protein S merupakan protein terglykosilasi kuat yang membentuk spike homotrimerik pada permukaan virus dan satu-satunya protein virus yang bertanggung jawab untuk masuknya virus ke dalam sel host. Protein S glikoprotein trimerik tipe I yang menonjol pada membran virion terdiri 2 subunit yaitu S1 yang berisi *receptor-binding domain* (RBD) yang akan mengikat reseptor target dari sel *host* dan S2 bertanggung jawab atas fusi virion dengan membran sel host. Protein E adalah protein terkecil banyak diekspresikan dalam sel yang terinfeksi, berperan dalam perakitan dan perkembangan virus. Protein M adalah protein paling melimpah dan membentuk protein E, protein M berhubungan langsung dengan nukleokapsid dan bersama-sama mendorong pembentukan protein E dalam virus. Nukleokapsid (N)

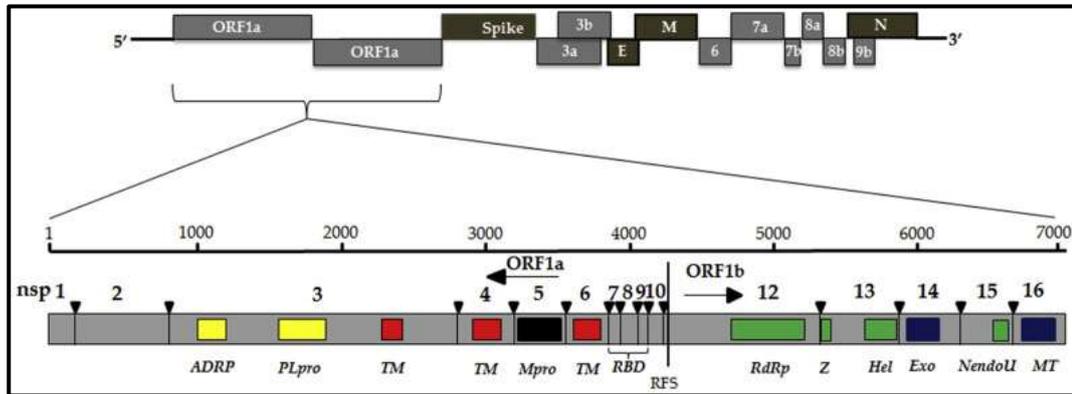
terlihat sebagai ribonukleopartikel (RNP) karena komponennya sesuai dengan genom RNA, yang dilapisi oleh molekul protein nukleokapsid. Protein nukleokapsid berinteraksi dengan genom RNA dan melapisi genom secara luas (Gambar 1). (Duan, 2020; Kumar et al., 2021; Naqvi et al., 2020; Trabattoni et al., 2020)



Gambar 1. Struktur dari SARS CoV-2 (Kumar et al., 2021)

Genom SARS-CoV-2 terdiri dari ujung 5' dan 3' *untranslated region* (5'UTR dan 3' UTR), ujung 5' UTR penting untuk permulaan translasi protein virus sedangkan ujung 3'UTR penting untuk replikasi dari virus dan bagian region yang ditranslasikan yaitu 11 *open reading frame* (ORF) (Wina Nurtias et al., 2020). *Open reading frames* (ORF) mengkode 27 protein dan 9.860 asam amino. *Open reading frame* pertama (ORF1ab) meliputi 2/3 genom virus ORF1ab dapat mengkode protein replikasi poliprotein1a (pp1a) dan pp1ab 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 setidaknya enam protein asesoris, yaitu ORF3a,

ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, dan ORF10. (Gambar 2). (Astuti, 2020; Duan, 2020; Kumar and Al Khodor, 2020)



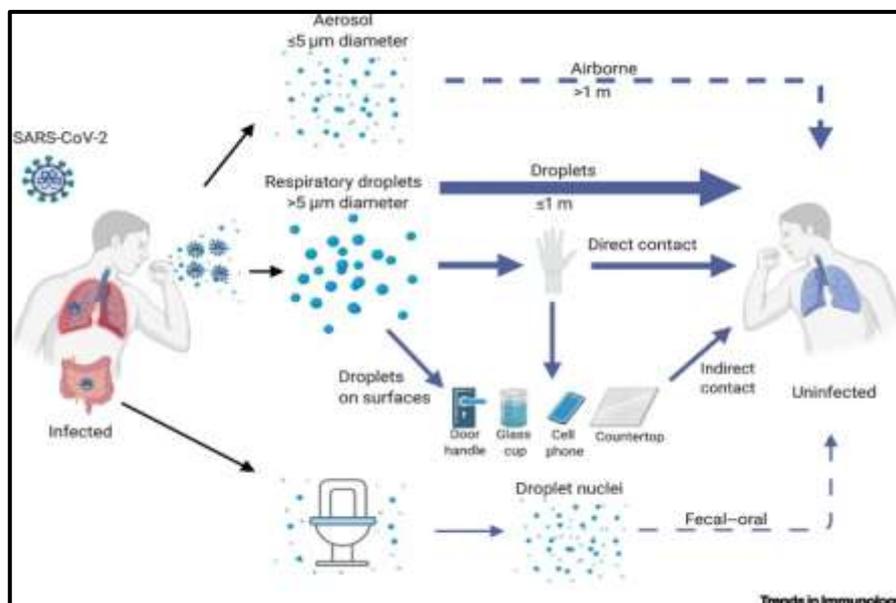
Gambar 2. Genom dan protein non struktural dari SARS CoV-2 (Astuti, 2020)

Penelitian yang dilakukan di Eropa yang melihat viabilitas SARS CoV-2 pada permukaan yang berbeda dan aerosol ditemukan bahwa SARS CoV-2 dalam bentuk aerosol dengan ukuran $<5 \mu\text{m}$ virus tetap viabel selama 3 jam dan setelah 4 jam tidak ditemukan lagi SARS-CoV-2 yang bertahan di tembaga dan juga pada permukaan karton. *Chin et al* melaporkan viabilitas SARS-CoV-2 pada suhu yang berbeda dalam *viral transport medium* (VTM) didapatkan pada suhu 4°C , virus tetap hidup hingga 14 hari dan kemungkinan virus stabil lebih lama dari waktu tersebut. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa SARS CoV-2 dapat bertahan selama 72 jam pada permukaan plastik dan *stainless steel*, kurang dari 4 jam pada tembaga dan kurang dari 24 jam pada kardus. Seperti virus corona lain, SARS CoV-2 sensitif terhadap panas, virus dapat dinonaktifkan oleh sinar ultra violet atau dipanaskan pada suhu 56°C selama 30 menit, dan juga sensitif terhadap sebagian besar

disinfektan seperti dietil eter, etanol 75%, klorin, asam perasetat, dan kloroform. (Shervani et al., 2021; Yi et al., 2020)

4. Transmisi

Penularan SARS CoV-2 secara garis besar dapat dikategorikan menjadi dua jenis yaitu pertama *direct transmission* ditandai dengan kontak langsung dan dekat antara orang sehat dengan pasien asimtomatik COVID-19 atau bergejala, terutama ketika orang sehat melakukan kontak dekat (>2 meter) dan terpapar droplet pernapasan (>5-10 μm) yang dihasilkan dari bersin, berbicara dan aktivitas lainnya. Kedua *indirect transmission* terjadi melalui kontak dengan fomites yang dihasilkan saat bersin dan batuk yang dapat menempel pada pakaian atau permukaan benda seperti meja, gagang pintu, dan lain-lain. Penularan sangat terbatas melalui droplet ukuran < 5 μm (aerosol) dan rute *faeco oral* (Gambar 3) (Harrison et al., 2020).



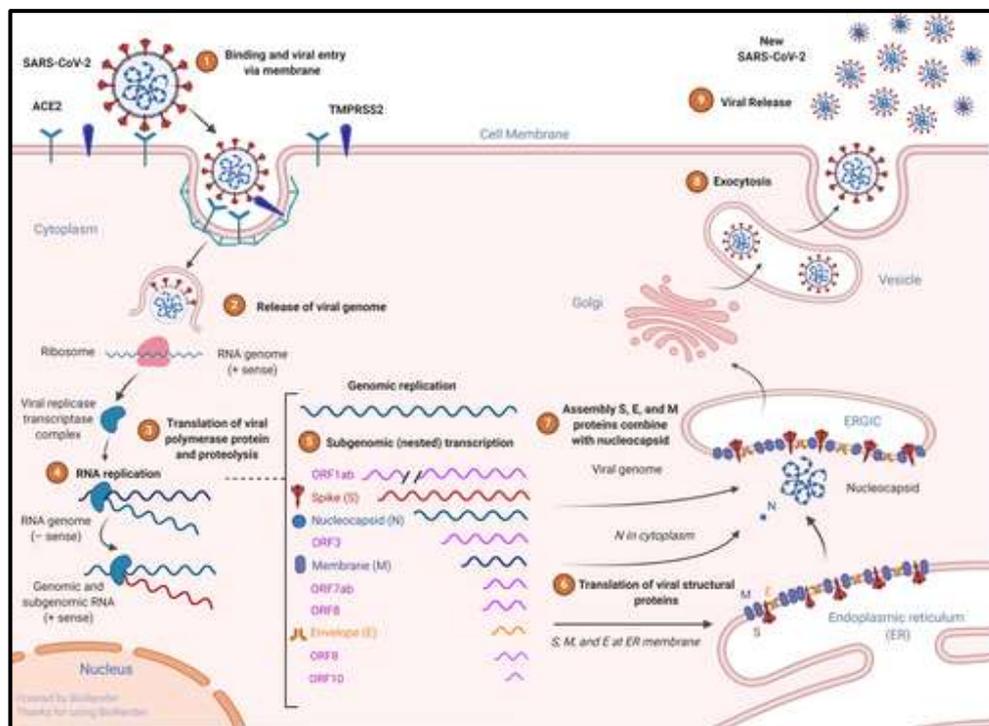
Gambar 3. Rute penularan SARS CoV-2(Harrison et al., 2020)

5. Siklus Hidup

Mekanisme masuknya SARS CoV-2 ke sel *host* melalui reseptornya yaitu ACE-2 yang terdapat di berbagai organ seperti jantung, paru-paru, ginjal, dan saluran pencernaan sehingga memudahkan virus masuk ke sel target. Selain ACE-2 ada juga reseptor potensial lain seperti CD147 dan neuropilin-1 (NRP1) yang masih dalam tahap pengamatan. (McGill et al., 2021; Trabattoni et al., 2020) Proses masuknya *coronavirus* ke dalam sel *host* setelah berikatan dengan protein S pada reseptor ACE-2 di sel *host*. Perlekatan ini terjadi pada *receptor binding domain* (RBD) dari protein S SARS CoV-2 yang terdapat pada residu 331- 524 dan dapat mengikat kuat ACE-2 pada manusia dan ACE-2 pada kelelawar. Proses masuk dan mengikat kemudian diikuti oleh fusi membran virus dan sel *host*. (Astuti, 2020)

Ikatan RDB dan ACE-2 pada sel epitel nasal, khususnya sel goblet/sekretorik dan sel bersilia mengekspresikan ACE-2 tertinggi di seluruh saluran pernapasan akan menyebabkan perubahan konformasi protein S yang mengarah pada pembelahan S1 dan S2 dimediasi oleh *Transmembran Protease Serin 2* (TMPRSS2) memungkinkan S2 untuk memfasilitasi fusi amplop virus dengan membran sel, sehingga memungkinkan masuknya RNA virus ke dalam sitoplasma dari sel target. Materi genomik SARS CoV-2 akan dilepaskan ke sitoplasma adalah RNA dan diterjemahkan di dalam nukleus yang berfungsi sebagai *template* untuk proses translasi poliprotein pp1a dan pp1b yang dipecah menjadi 5-

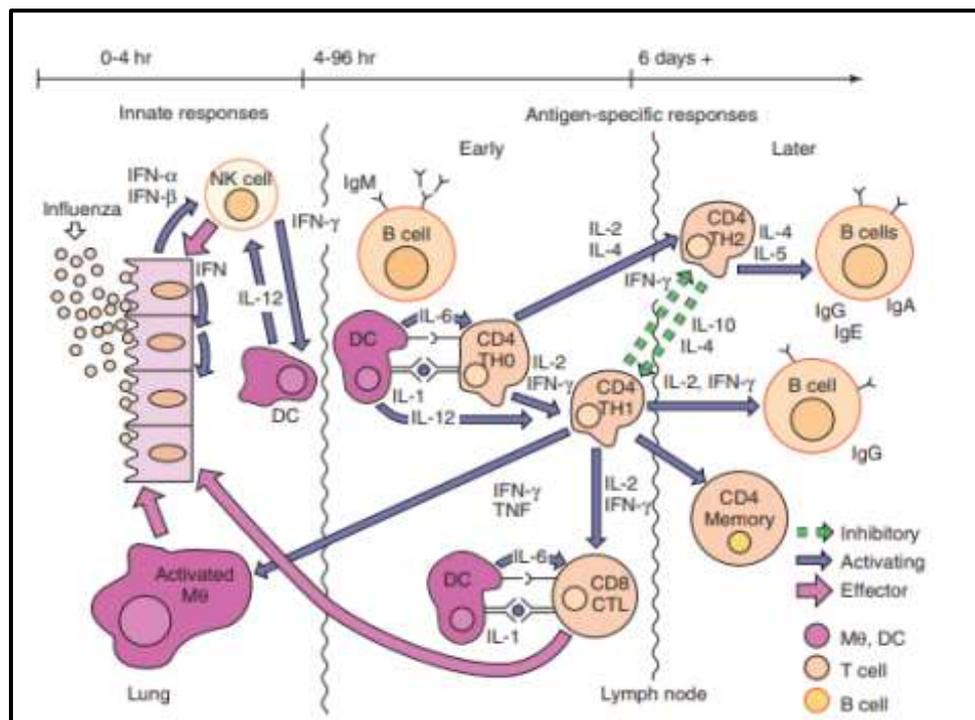
16 protein non-struktural (nsp2-nsp9). Selanjutnya, protein subgenomik ditranslasikan menjadi protein struktural dan asesoris yang di bawa ke dalam retikulum endoplasma dan kemudian dipindahkan ke *endoplasmic reticulum-golgi intermediate compartmen* (ERGIC). Sementara itu, program genom yang direplikasi sebelumnya dapat langsung bergabung dengan protein N untuk membentuk nukleokapsid dan berpindah ke ERGIC. Di kompartemen ini, nukleokapsid akan bertemu dengan beberapa protein struktural lain dan membentuk badan partikel virus untuk dikeluarkan dari sel melalui eksositosis. (Azkur et al., 2020)



Gambar 4. Mekanisme masuk dan siklus hidup dari SARS CoV- 2 (Azkur et al., 2020)

6. Patogenesis

Infeksi SARS CoV-2 akan menginfeksi sel epitel saluran napas, sel epitel alveolar, sel endotel vaskular, dan makrofag di paru-paru. Target utama SARS CoV-2 adalah sel-sel epitel bronkial dan pneumosit tipe II. (Zirui Tay et al., 2019) Proses infeksi virus ini merupakan inflamasi sistemik yang melibatkan respon imun *innate* maupun imun *adaptive*. Mekanisme pertahanan awal utama dari tubuh terhadap patogen diperankan oleh respon imun *innate* yaitu sel yang terinfeksi virus memproduksi interferon $\alpha\beta$ yang efek anti-virusnya mampu menghambat replikasi virus dan dapat menghasilkan *clearance* virus. (Murray et al., 2016)



Gambar 5. Respon antivirus (Murray et al., 2016)

Proses infeksi virus ini merupakan inflamasi sistemik selama infeksi virus, sel T dan *secondary messengers* seperti sitokin memainkan peranan penting dalam progresifitas penyakit. Sistem imunitas *innate* seperti monosit (makrofag dan sel dendritik) mendeteksi pelepasan *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) seperti RNA virus dan *damage associated molecular patterns* (DAMPs) termasuk ATP, DNA dan oligomer ASC melalui *Pattern recognition receptors* (PRRs) seperti: *RIG-like receptors*, *NOD-like receptors*, dan *Toll-like receptors*. (Naqvi et al., 2020)

Respon antivirus oleh sistem imun *innate* diawali dengan pengenalan struktur molekul yang dihasilkan oleh invasi virus yaitu PAMPs. Infeksi SARS CoV-2 merupakan virus RNA dimana PAMPs ditemukan pada virus yang bereplikasi dalam bentuk ssRNA genomik virus atau RNA untai ganda dikenali oleh reseptor RNA endosom, TLR8, dan TLR7 pada ssRNA dan sensor RNA untai ganda oleh *retinoid inducible gene*(RIG)/MDA5. Setelah dikenali, sensor ini merekrut protein adaptor *myeloid differentiation primary response protein 88* (MyD88) dan MAVS yang kemudian menginduksi beberapa jalur pensinyalan dan aktivasi faktor transkripsi, yaitu *nuclear factor κB* (NF-κB), *activator protein 1* (AP-1), *interferon response factor 3* (IRF3), dan IRF7 yang akan mendorong produksi interferon tipe I (IFN-α dan IFN-β), yang penting untuk respon imun *innate* antivirus dan mampu menekan replikasi dan penyebaran virus pada tahap awal. Pada SARS CoV-2 respon terhadap

infeksi virus oleh IFN tipe I ditekan sehingga sel yang terinfeksi virus dapat lolos dari IFN I menyebabkan replikasi virus yang tidak terkontrol. (Rokni et al., 2020)

Nuclear factor κ B (NF- κ B) dan AP-1 merangsang ekspresi gen yang mengkode banyak molekul yang diperlukan untuk respon inflamasi, termasuk sitokin inflamasi (misalnya, *tumor necrosis factor* [TNF] dan IL-1) dan kemokin (misalnya, CCL2 dan CXCL8). Kemokin ini menarik lebih banyak sel imun *innate* (leukosit polimorfonuklear, monosit, sel NK, sel dendritik) yang juga menghasilkan kemokin seperti MIG, IP-10, dan MCP-1 yang mampu merekrut limfosit yang akan mengenali antigen virus yang disajikan oleh sel dendritik. (Lopalco et al., 2019) Selain itu, virus juga mengaktifkan sensor inflammasome NLRP3 menghasilkan sekresi sitokin proinflamasi IL-1 β dan induksi piroptosis. (Invivogen, 2020; Rokni et al., 2020)

Infeksi SARS CoV-2 mengakibatkan disregulasi sitokin yang mirip dengan SARS-CoV dan MERS-CoV ini terbukti dengan adanya tingkat sitokin anti virus yang rendah secara abnormal. Pasien yang terinfeksi SARS CoV-2 menunjukkan sitokin pro-inflamasi yang tinggi termasuk IL-1, IL-2, IL-6, IL8, IL-17, G-CSF, GM-CSF dan kemokin seperti IP-10 dan MCP-1 dalam serum, dan memainkan peran kunci dalam perkembangan disfungsi paru dengan mengarah ke akumulasi sel-sel imun di dalam paru. Peningkatan *viral load* SARS CoV-2 secara signifikan mencapai puncaknya dalam 5-6 hari, kasus COVID-19 yang parah akan

berkembang menjadi ARDS sekitar 8-9 hari setelah timbulnya gejala. (Zirui Tay et al., 2019) Peningkatan konsentrasi IL-6 dikaitkan dengan peningkatan viral load dan perekrutan monosit inflamasi. (Naqvi et al., 2020) Presentasi virus COVID-19 melalui *Major Histocompatibility Complex* (MHC) I dan II yang akan mengaktifkan CD8+ dan CD4+. Hal ini akan menginduksi terekspresinya interferon (IFN) dan sitokin proinflamasi lainnya seperti Interleukin (IL)1 β , IL-6 dan IL-12. Akumulasi sel imun di dalam paru dapat menyebabkan badai sitokin akibat produksi berlebihan IL-2, IL-7, IL-10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A, dan TNF- α , baik pada penderita SARS maupun COVID-19. Badai sitokin yang berkelanjutan akan meningkatkan risiko hiperpermeabilitas vaskuler, kegagalan multiorgan, dan kematian. (Jose RJ, 2020)(Trabattoni et al., 2020)

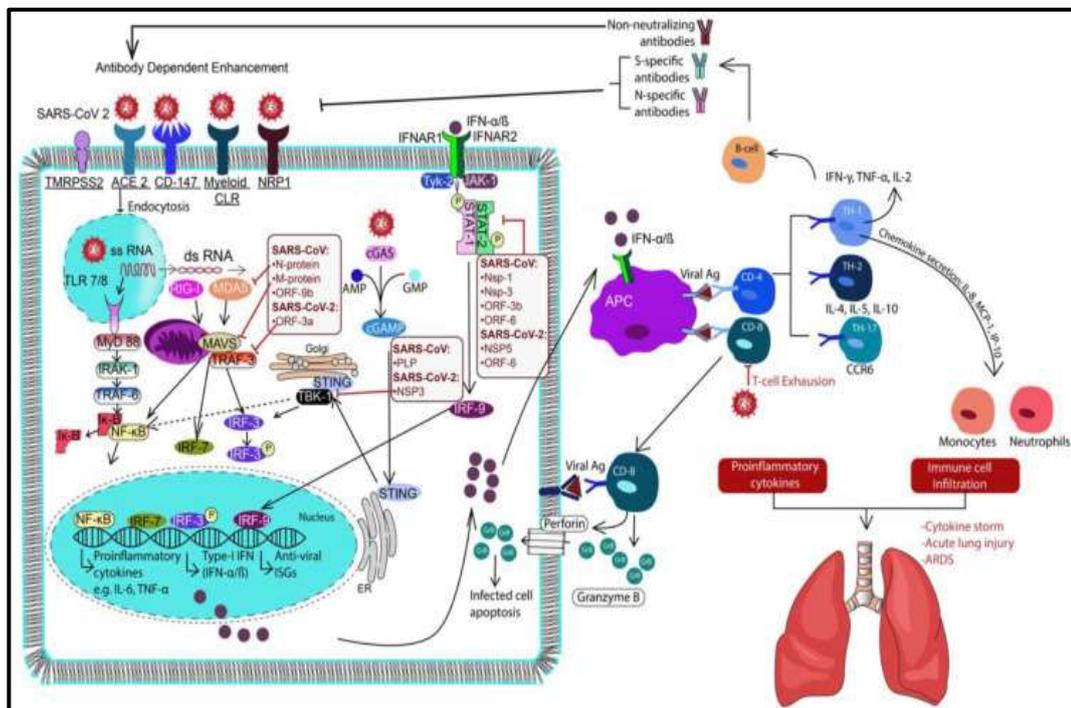
Infeksi SARS CoV-2 menghambat ekspresi ACE-2 sehingga angiotensin II mengikat reseptor AT1aR yang mengakibatkan kerusakan paru-paru. Penurunan regulasi ACE-2 yang diinduksi virus berperan dalam proses penyakit. Penurunan fungsi ACE-2 setelah infeksi virus dapat mengakibatkan disfungsi *renin angiotensin system* (RAS) yang mempengaruhi tekanan darah dan keseimbangan cairan/elektrolit dan meningkatkan peradangan dan permeabilitas pembuluh darah di saluran nafas. (Jose RJ, 2020)

Sel T CD4+ yang teraktivasi mengakibatkan perkembangan sel T *helper* (Sel-Th) menjadi Th1, Th2, Th17 dan sel regulator (Treg). Sel Th-1 akan menghasilkan sitokin interleukin 2, tumor necrosis factor alpha (TNF-

α), IFN- γ , TNF- β , dan *Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor* (GM-CSF) yang menyebabkan differensiasi dan aktivasi lebih lanjut dari sel Th1, *cytotoxic T lymphocytes* (CTL), makrofag dan granulosit. Interleukin-2 yang diproduksi limfosit T CD4+ adalah faktor pertumbuhan yang penting untuk menggerakkan fungsi efektor limfosit CD8+ yaitu aktivitas CTL dan produksi IFN- γ dan dapat menambah ekspansi sel NK, aktivitas lisis, dan sintesis IFN- γ yang diinisiasi oleh IL-12. Sel Th-2 akan menghasilkan sitokin IL 4, IL 5, dan IL 10 untuk merangsang perkembangan sel B untuk menghasilkan antibodi. Sel Th17 berperan dalam tahap awal respon inflamasi dengan menghasilkan sitokin spesifik seperti IL-17F, IL-21 dan IL-22. Sitokin tersebut terlibat dalam produksi defensin dan mobilisasi sel inflamasi seperti neutrofil dan monosit ke sisi infeksi. Sel Treg menekan sejumlah respon imun dengan menghasilkan IL-10 dan TGF- β . (Trabattoni et al., 2020)

Sitokin yang dilepaskan oleh sel yang terinfeksi memodulasi respon imun adaptif dengan merekrut dan mengaktifkan sel-sel kekebalan seperti makrofag, sel B, dan sel T untuk mengatur eliminasi virus. Namun, suatu respon imun yang tidak seimbang dapat menyebabkan hiperinflamasi yang menyebabkan beberapa dari gejala klinis COVID-19 yang parah. (Invivogen, 2020) Respon imun adaptif pada akhirnya akan bertanggung jawab membersihkan infeksi virus dan mencegah infeksi berulang saat SARS CoV-2 masuk ke dalam sel. (Li et al., 2020) Respon imun humoral, memproduksi antibodi penetralisir, berperan protektif dengan membatasi

infeksi pada fase selanjutnya dan mencegah infeksi ulang di masa mendatang. Respon sel B memproduksi IgG biasanya muncul pertama kali terhadap protein nukleokapsid (N). Respon antibodi terhadap protein S ditemukan dalam 4-8 hari setelah onset gejala. Respon antibodi netralisasi terhadap protein S mulai berkembang pada minggu ke-2 dan sebagian besar pasien pada minggu ke-3 dan dengan sebagian besar pasien mengalami serokonversi pada hari ke 14. Puncak IgM spesifik terdeteksi pada hari kesembilan setelah penyakit dan class switching ke IgG terdeteksi pada minggu kedua. (Li et al., 2020; Rokni et al., 2020)



Gambar 6. Mekanisme Infeksi SARS CoV- dan Respon Imun *host* (McGill et al.,2021)

Transisi antara respons imun *innate* dan *adaptive* sangat penting untuk progresi klinis SARS CoV-2. Pada saat yang penting inilah peristiwa regulasi imun yang masih kurang dipahami apakah akan mengarah pada

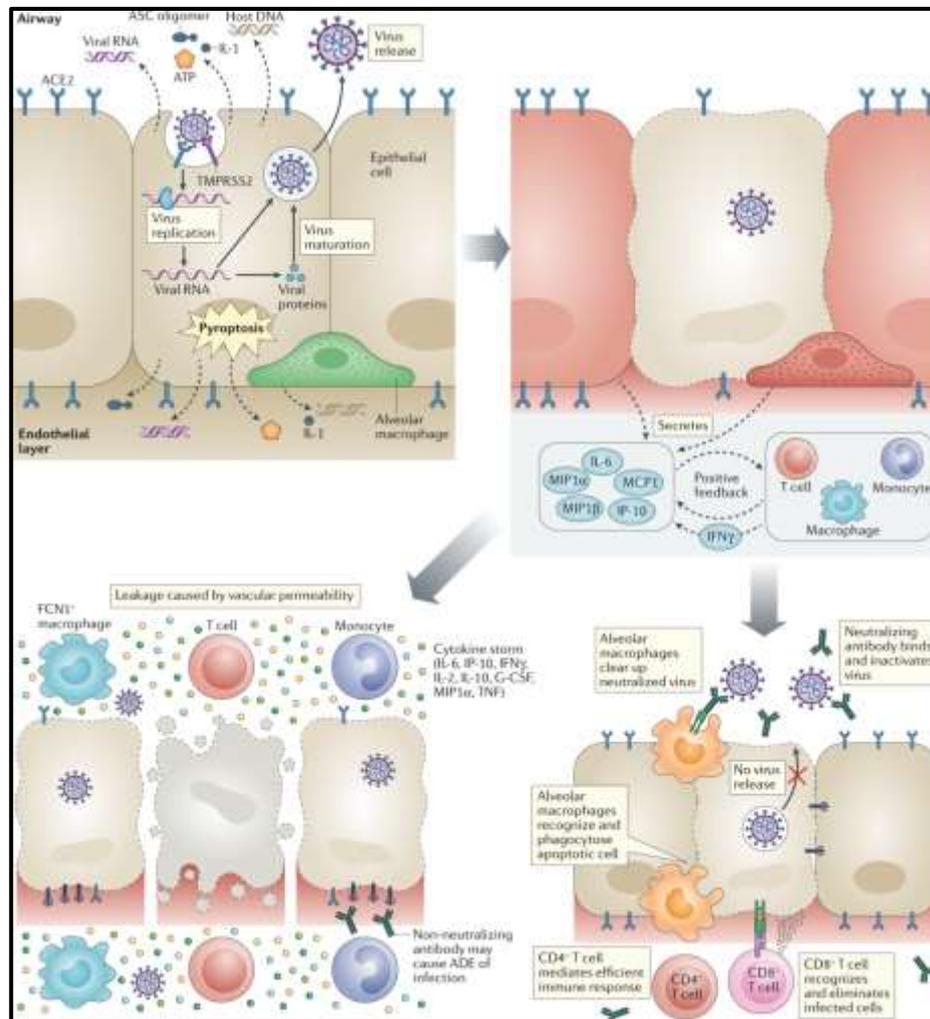
perkembangan respon imun protektif atau eksaserbasi respon inflamasi. Respon imun protektif bergantung pada sel T, dengan CD4+ membantu sel B untuk memproduksi antibodi penetral spesifik dan sel CD8+ sitotoksik yang mampu mengeliminasi sel yang terinfeksi. Respons imun protektif dapat ditemukan pasien dengan infeksi tanpa gejala dan ringan, dan bahkan pada infeksi sedang yang tidak berkembang menjadi penyakit parah. Respon ini harus mampu menghambat replikasi virus dan mengeliminasi sel *host* yang terinfeksi dengan cara menarik sel T spesifik virus ke tempat infeksi di mana mereka dapat menghilangkan sel yang terinfeksi sebelum virus menyebar. Antibodi penetralisir pada individu ini dapat memblokir infeksi virus, dan makrofag alveolar mengenali virus yang dinetralkan dan sel apoptosis dan membersihkannya dengan fagositosis. Secara keseluruhan, proses ini mengarah pada meminimalisir kerusakan jaringan, pembersihan virus dan dan manifestasi inflamasi rendah yang menghasilkan pemulihan. Sebaliknya, respon imun disfungsi pada infeksi berat tidak dapat menghambat replikasi virus dan eliminasi sel yang terinfeksi, dapat mengakibatkan respon inflamasi yang diperburuk mengarah pada badai sitokin yang dimanifestasikan sebagai ARDS yang ditandai kesulitan bernapas dan kadar oksigen darah yang rendah dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC). (Lopalco et al., 2019; Zirui Tay et al., 2019)

Acute respiratory distress syndrome menyebabkan kegagalan pernapasan secara langsung yang merupakan penyebab kematian pada

70% kasus COVID-19 yang parah hal ini selain kerusakan langsung akibat virus juga disebabkan infiltrasi sel radang yang tidak terkendali memediasi kerusakan di paru-paru melalui sekresi protease dan spesies oksigen reaktif yang berlebihan menghasilkan kerusakan alveolar difus, deskuamasi sel alveolar, pembentukan membran hialin dan edema paru. Kondisi ini membatasi efisiensi pertukaran gas di paru-paru, menyebabkan kesulitan bernapas dan kadar oksigen darah rendah. Paru-paru juga menjadi lebih rentan terhadap infeksi sekunder akibat pelepasan sitokin secara besar-besaran oleh sistem kekebalan sebagai respon terhadap infeksi virus yang menjadi penyebab kematian pada 28% kasus COVID-19 yang parah. Peradangan yang tidak terkontrol menimbulkan kerusakan multi organ yang menyebabkan kegagalan organ terutama jantung, hati dan ginjal. (Zirui Tay et al., 2019)

Pengamatan yang dilakukan pada pasien dengan COVID-19 parah yang membutuhkan perawatan intensif di rumah sakit menunjukkan kadar sitokin plasma darah yang tinggi dari IL-2, IL-7, IL-10, *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF), IP-10, MCP1, MIP1 α dan TNF. Kadar IL-6 pada pasien COVID-19 terus meningkat dari waktu ke waktu dan relatif lebih tinggi pada *non survivor*. Pasien COVID-19 berat terdapat populasi makrofag FCN1+ yang diturunkan dari monosit yang sangat inflamasi dalam cairan *bronchoalveolar lavage* dan persentase monosit inflamasi CD14+ CD16+ lebih tinggi dalam darah perifer dibandingkan pasien dengan penyakit ringan. Sel-sel ini mengeluarkan sitokin inflamasi yang

berkontribusi terhadap badai sitokin, termasuk MCP1, IP-10 dan MIP1 α (Gambar 7).(Zirui Tay et al., 2019)



Gambar 7. Respon imun pada infeksi SARS CoV-2 (Zirui Tay et al., 2019)

7. Diagnosis

a. Manifestasi Klinis

Masa inkubasi COVID-19 yaitu waktu antara pajanan virus dan munculnya gejala rata-rata adalah 5-6 hari, tetapi dapat mencapai 14 hari. Demam, batuk, dan kelelahan adalah gejala yang paling umum

(Rokni et al., 2020). Manifestasi lain pasien dapat mengalami myalgia, hidung tersumbat, pilek, nyeri kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, hilang penciuman dan pengecapan atau ruam kulit. Kasus COVID-19 yang parah sering disertai komplikasi atau penyulit seperti ARDS, sepsis dan syok septik, kegagalan multiorgan, termasuk cedera ginjal akut dan cedera jantung hingga berakibat kematian. (Erlina Burhan, 2020; Zhao et al., 2020). Kriteria dari WHO untuk beratnya kasus COVID-19 dibedakan menjadi *non severe*, *severe* dan *critical*. Non severe jika Tidak ditemukan kriteria *severe* dan *critical* COVID-19. *Severe*: Saturasi O₂ < 90% *room air*, *Respiration rate* >30x/menit pada dewasa, *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, Adanya tanda distress pernafasan. *Critical*: Membutuhkan terapi *life support* (ventilasi mekanik atau terapi vasopressor), ARDS, Sepsis, Syok septik. (WHO,2021)

Keparahan penyakit berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 dibedakan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis (Kemenkes, 2020) :

1. Tanpa gejala

Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala.

2. 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 pembau (anosmia) atau hilang perasa (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Pasien usia tua dan immunocompromised gejala atipikal seperti fatigue, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam.

3. Sedang/Moderat

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

4. Berat /Pneumonia Berat

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 $SpO_2 < 93\%$ pada udara ruangan.

5. Kritis

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

b. Pemeriksaan Fisis

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 (kemenkes,2020):

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, 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.

c. Tes Laboratorium

1. *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT)

Tes diagnostik yang direkomendasikan oleh WHO berdasarkan deteksi sekuens dari RNA virus dengan *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) berbasis *real time reverse transcriptase*

polymerase chain reaction (rRT-PCR) yang merupakan *gold standard* diagnostik rutin saat ini. Tes ini sangat spesifik dan mendeteksi ada tidaknya asam nukleat SARS CoV-2 dengan menggunakan gen target yang terdiri dari gen N, E, RdRP, dan S. (Zayed et al., 2021). Menurut pedoman WHO, untuk mengkonfirmasi diagnosis positif, uji rRT-PCR yang divalidasi minimal menargetkan dua regio pada genom SARS CoV-2 yang dipilih dengan satu spesifik untuk SARS CoV-2. (Kumar et al., 2021)

Spesimen yang digunakan untuk tes ini berasal dari saluran pernapasan atas yaitu swab nasofaring dan swab orofaringeal dan spesimen saluran pernapasan bawah: sputum dan atau aspirasi endotrakeal atau bronkoalveolar. Viral load tinggi pada saluran pernapasan atas dan bawah dapat terdeteksi 5-6 hari dari timbulnya gejala sedang spesimen saluran pernapasan bawah menghasilkan viral load tertinggi untuk diagnosis COVID-19. Spesimen saluran pernapasan bagian atas dengan swab nasofaring memiliki sensitivitas (63%) dibandingkan dengan swab orofaringeal (32%). (Zayed et al., 2021)

2. Tes Antigen

Tes antigen adalah *immunoassays* yang mendeteksi keberadaan antigen SARS CoV-2, yang menyiratkan infeksi virus saat ini. Tes antigen saat ini diizinkan untuk dilakukan pada

spesimen swab nasofaring ditempatkan langsung ke dalam buffer atau reagen ekstraksi uji. Tes cepat antigen tidak dapat menggantikan pemeriksaan NAAT. Rekomendasi pemeriksaan tes cepat antigen hanya dipakai pada kondisi saat pemeriksaan NAAT tidak memungkinkan atau sulit dilakukan. Antigen yang terdeteksi diekspresikan hanya ketika virus secara aktif bereplikasi sehingga tes antigen paling baik digunakan untuk mengidentifikasi infeksi akut atau awal. (pdspatklin; 2020)

3. Tes Antibodi

Tes antibodi bukan pengganti tes virologi dan tidak digunakan untuk menentukan ada tidaknya infeksi akut SARS CoV-2. Deteksi ikatan antibodi ini menunjukkan bahwa individu tersebut telah terpapar virus menghasilkan antibodi termasuk IgM, IgG, dan IgA. Antibodi dapat terdeteksi mulai 5–14 hari setelah onset penyakit mayoritas terdeteksi pada minggu ke 3. Puncak IgM 2 minggu setelah onset gejala dan IgG mencapai puncak sekitar hari ke 25. Metode yang saat ini yaitu *lateral flow immunochromatography*, *Electrochemiluminescence Immunoassay* (ECLIA) dan *Enzyme linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Antibodi mungkin tidak terdeteksi pada hari-hari awal infeksi ketika respons imun adaptif tubuh masih terbentuk. Tes deteksi antibodi netralisasi menentukan kemampuan fungsional antibodi untuk mencegah infeksi oleh SARS CoV-2 secara *in vitro* dengan metode *Plaque reduction*

neutralization test (PRNT), *pseudovirus neutralization tests* (pVNT), dan *competitive neutralization tests* (cVNT). (CDC, 2021; Kumar et al., 2021; Zayed et al., 2021)

4. Tes Laboratorium Rutin

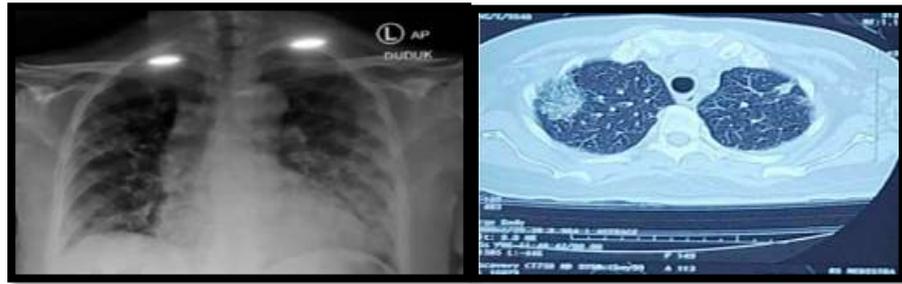
Pemeriksaan hematologi merupakan salah satu pemeriksaan penunjang dalam diagnostik untuk menilai tingkat keparahan penyakit dan memprediksi risiko pada pasien COVID-19. Kelainan hematologi yang diamati pada pasien COVID-19 sebagian besar meliputi limfopenia (89,2%), neutrofilia (74,3%), dan trombositopenia (24,3%). Gambaran limfosit dan leukosit pada masa inkubasi 3-7hari tidak berkurang secara signifikan (normal atau sedikit lebih rendah). Pada fase selanjutnya, yang terjadi sekitar 7-14 hari limfosit menurun secara signifikan, termasuk sel limfosit T dan Limfosit B. (Rokni et al., 2020) Rasio neutrofil/limfosit $>3,13$ berperan sebagai biomarker inflamasi dan prognostik pasien yang terinfeksi SARS CoV-2. Peningkatan jumlah neutrofil disebabkan oleh aktivasi neutrofil yang berkepanjangan dan limfositopenia dapat terjadi karena infeksi langsung SARS CoV-2 pada limfosit, sekuestrasi limfosit di paru-paru, penekanan sel induk hematopoietik. (Rowaiye et al., 2021)

Parameter koagulasi pasien COVID-19 dapat ditemukan peningkatan D-dimer dan pemanjangan *Protrombine Time* (PT) maupun *activated Partial Thromboplastin Time* (aPTT) yang

menunjukkan kondisi hiperkoagulasi dan terkait dengan tingkat keparahan dan prognosis buruk (Du et al., 2021). Peningkatan protein fase akut kadar C-reaktif protein (CRP) (100%), laktat dehydrogenase (LDH) (93,2%), dan *ferritine* (97,1%). Kadar IL-6 yang tinggi (>10 pg/mL) diamati pada semua pasien yang terdeteksi. Semakin tinggi kadarnya ini dapat menjadi petanda kearah prognosis buruk. Kerusakan ginjal pada infeksi SARS CoV-2 dinilai dengan peningkatan serum kreatinin, ureum. Selain itu perlu juga dilakukan pemeriksaan gula darah, SGOT/SGPT, gamma GT, creatine kinase, bilirubin direk, bilirubin Indirek, bilirubin total. (Rokni et al., 2020)

d. Pencitraan

Modalitas pencitraan utama yang menjadi pilihan adalah foto toraks dan *Computed Tomography Scan* (CTscan) toraks. Foto toraks kurang sensitif dibandingkan CT scan, karena sekitar 40% kasus tidak ditemukan kelainan pada foto toraks. Temuan utama pada CT scan toraks adalah opasifikasi *ground-glass* (88%), dengan atau tanpa konsolidasi, sesuai dengan pneumonia viral. Keterlibatan paru cenderung bilateral (87,5%), multilobular (78,8%), lebih sering pada lobus inferior dengan distribusi lebih perifer (76%). Penebalan septum, penebalan pleura, bronkiektasis, dan keterlibatan pada subpleural tidak banyak ditemukan. (Yoon SH et al, 2020)



Gambar 8. Gambaran Foto toraks dan CT Scan Pasien COVID-19 (Yoon SH et al, 2020)

B. Interleukin 2

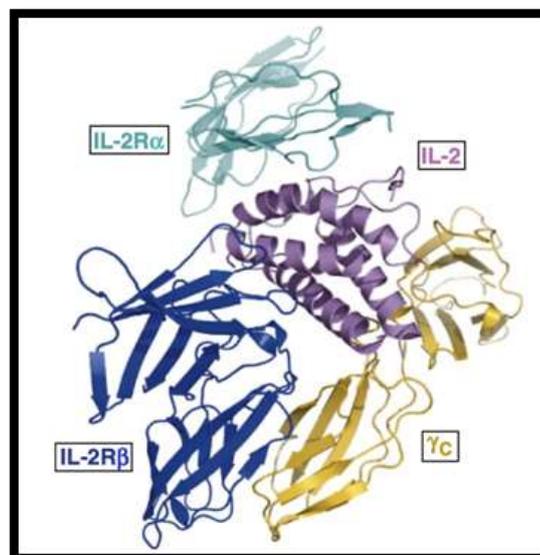
1. Definisi

Interleukin 2 (IL-2) pertama kali diidentifikasi pada tahun 1970 secara *in vitro* melalui *T cell stimulatory capacity* dan dikenal sebagai faktor pertumbuhan sel T pertama atau *T Cell Growth Factor* (TCGF). Interleukin 2 merupakan sitokin pro inflamasi dengan berat molekul sekitar 15 kDa. Interleukin 2 adalah sitokin pleiotropik dengan aktivitas imunostimulator atau imunoinhibitor tergantung pada sel target. (Pol et al., 2020) Interleukin 2 bersifat sebagai sitokin autokrin yaitu bekerja pada sel yang memproduksinya atau parakrin yaitu pada sel yang berdekatan dengan sel yang memproduksinya dan juga memiliki sifat *redundancy*. (Bendickova and Fric, n.d.; Boyman and Sprent, 2012)

2. Struktur dan Sintesis

Interleukin 2 merupakan glikoprotein globular dengan berat molekul sekitar 15 kDa dan merupakan sitokin tipe I rantai pendek. Sitokin tipe I secara spesifik digambarkan sebagai *four α helical bundles*. Interleukin 2

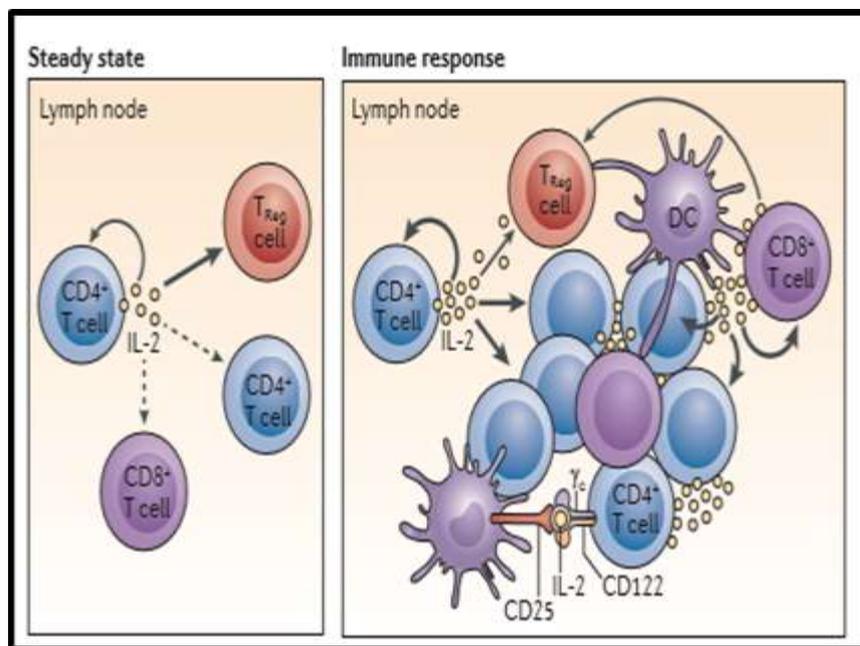
setelah diproduksi akan digunakan oleh sel yang memiliki IL-2R dipermukaannya akan berikatan dan memberi sinyal melalui suatu kompleks reseptor yang meliputi 3 subunit yang berbeda yaitu IL-2R α (CD25), IL-2R β (CD122) dan *common γ -chain* (γ_c /CD132). (Gaffen and Liu, 2004). Ketiga subunit reseptor ini dapat bebas berikatan dengan IL-2 namun hanya afinitas *intermediate* yaitu IL-2R $\beta\gamma$ (dimeric) dan afinitas kuat trimerik IL-2R $\alpha\beta\gamma$ memediasi transduksi intraseluler. (Pol et al., 2020)



Gambar 9. Struktur IL-2 (Gaffen and Liu, 2004)

Interleukin 2 pada kondisi stabil dihasilkan terutama oleh sel T CD4 di organ limfoid sekunder dan dalam jumlah yang terbatas dihasilkan oleh sel T CD8, sel NK dan sel T NK. Sel dendritik yang teraktivasi dan sel mast juga turut menghasilkan IL-2 dalam jumlah sedikit pada kondisi tertentu. (Boyman and Sprent, 2012) Limfosit T naif, keterlibatan TCR dan molekul kostimulator CD28 dalam sinaps imunologi mengaktifkan faktor transkripsi *activator protein 1* (AP-1), NF κ B, dan NFAT sehingga

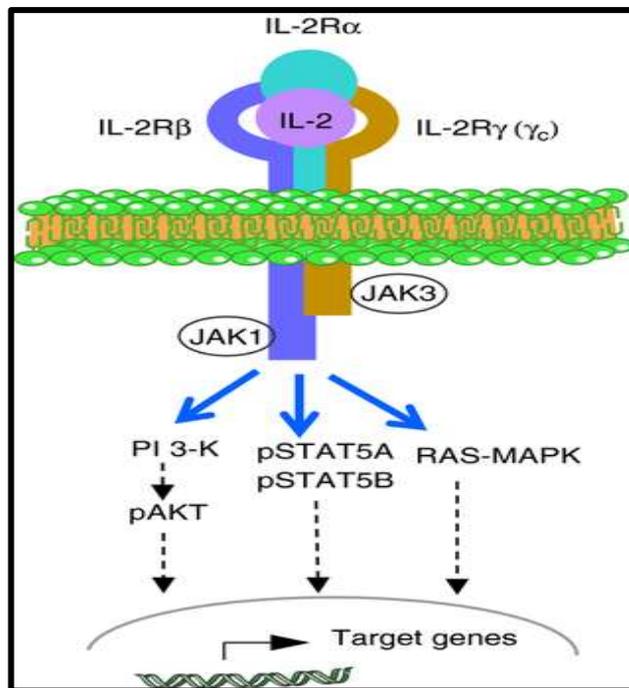
mempromosikan ekspresi gen IL-2. Transkripsi IL-2 terjadi dalam 30 menit setelah stimulasi tetapi bersifat sementara, menurun ke tingkat dasar dalam 24-48 jam. Selain itu, mekanisme regulasi pascatranskripsi semakin membatasi ketersediaan IL-2 mRNA yang biasanya memuncak pada 4-8 jam setelah stimulasi. (Pol et al., 2020) Reseptor IL-2 pada sel T juga cenderung terlokalisasi di sinaps, sehingga sitokin dan reseptornya mencapai konsentrasi lokal yang cukup tinggi untuk memulai respons seluler. (Abbas, 2016; Boyman and Sprent, 2012)



Gambar 10. Homeostasis IL-2 pada kondisi stabil dan respon imun (Boyman and Sprent, 2012)

Interleukin 2 mengaktifkan tiga jalur pensinyalan utama, termasuk jalur *janus kinase (JAK) - signal transducer and activator of transcription (STAT)* (terutama mengaktifkan JAK1, JAK3, STAT5A, dan STAT5B), jalur

mitogen-activated protein kinase (RAS-MAP kinase), dan jalur phosphoinositide 3-kinase (PI 3-kinase)/AKT29. (Mitra et al., n.d.)

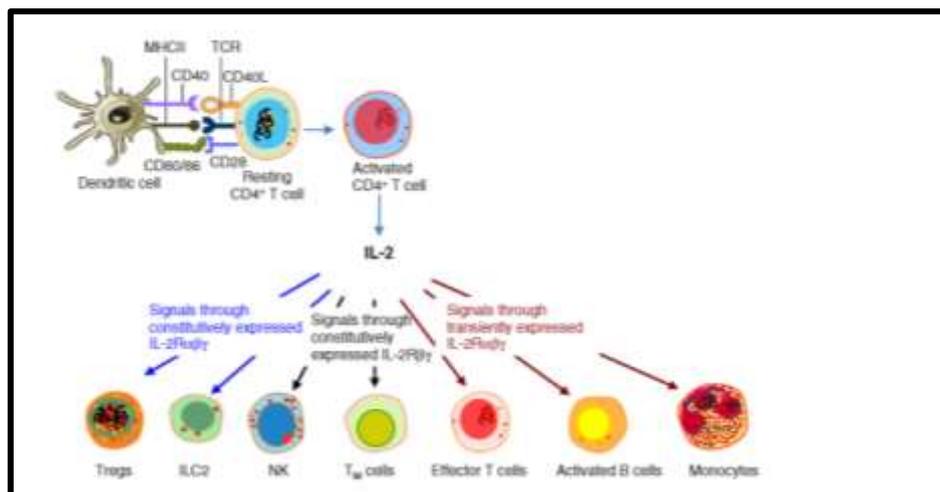


Gambar 11. Persinyalan interleukin 2 (Mitra et al., n.d.)

3. Peranan IL-2

Interleukin 2 adalah sitokin proinflamasi yang disekresikan oleh sel Th-1, dan secara efektif berpartisipasi dalam aktivasi sel T untuk menghasilkan sitokin *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan *interferon gamma* (IFN- γ). Interleukin-2 juga meningkatkan aktivitas sitolitik sel *natural killer* (NK). Oleh karena itu, IL-2 digunakan secara terapeutik untuk merangsang sistem kekebalan. IL-2 juga berkontribusi pada pengembangan sel T regulator yang mengontrol ekspansi dan apoptosis sel T teraktivasi. Selanjutnya, IL-2 mempengaruhi kelangsungan hidup sel, diferensiasi dan pembentukan sel memori dan bertindak sebagai regulator

negatif dari aktivasi sistem imun. (Yazan, 2020) Menurut Soeroso (2007), IL-2 dapat meningkatkan immunoglobulin atau respon imun pada sel T *dependent* maupun sel T *independent*. Penelitian *in vitro* dengan menggunakan sel B poliklonal yang diaktivasi sel T, ditemukan bahwa IL-2 sangat penting untuk merangsang pembentukan immunoglobulin. (Soeroso; 2007)



Gambar 12. Peranan IL-2 (Mitra et al., n.d.)

Interleukin 2 merupakan *growth factor* untuk sel T sehingga sel T akan menghasilkan respon antivirus yang akan membersihkan SARS CoV-2 juga berperan dalam membatasi badai sitokin yang terkait dengan COVID-19. Pemberian IL-2 dosis rendah menyebabkan ekspansi sel T regulator (Treg) dan sel *natural killer* (NK). Defisiensi IL-2 menjadi faktor penting dalam infeksi SARS CoV-2 dan sebagai akibatnya menyebabkan manifestasi serius, seperti respon imun yang lemah melawan virus, ARDS, kegagalan multiorgan, dan kematian pada pasien COVID-19.

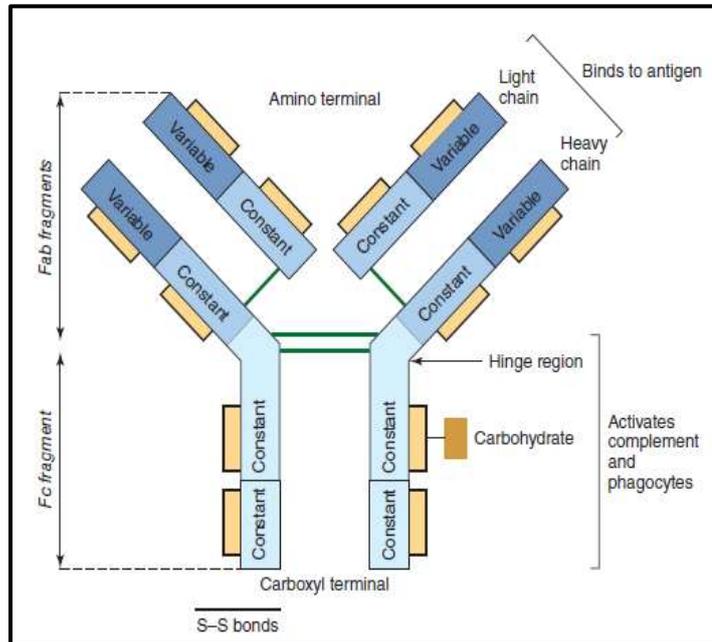
Individu dengan defisiensi IL-2 memiliki kerentanan untuk replikasi SARS CoV-2 yang tidak terkendali virus dan terjadi peningkatan viral load. Manifestasi klinis keparahan pada pasien COVID-19 ditentukan oleh kadar IL-2 sebelum infeksi pada COVID-19. Pasien COVID-19 dengan penyakit parah memiliki tingkat aktivasi sel T yang lebih rendah daripada pasien COVID-19 dengan penyakit ringan. (Yazan, 2020)

C. Antibodi S-RBD SARS CoV-2

Antibodi (Ab) juga dikenal sebagai immunoglobulin (Ig) adalah protein berukuran besar berbentuk huruf Y yang bersirkulasi dalam darah yang dihasilkan oleh sel B dan sel plasma sebagai respon terhadap paparan antigen asing. Antibodi sangat bervariasi spesifitasnya sehingga dapat mengenal antigen asing dan menjadi mediator primer respon imun humoral. (Schroeder and Cavacini, 2010)

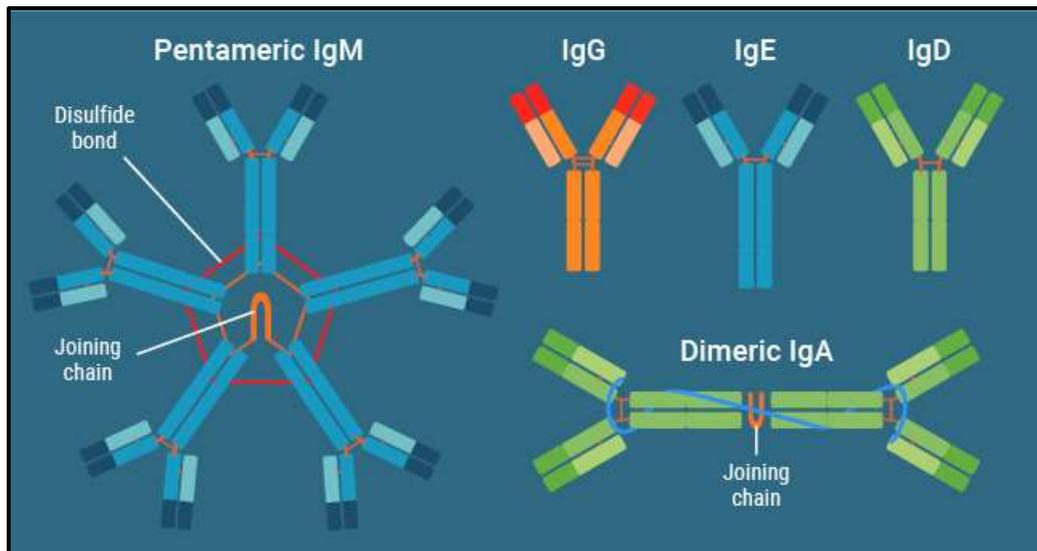
Struktur antibodi dengan dua rantai berat (*heavy chain/ H chain*) dan dua rantai ringan (*Light chain/ L chain*) yang diikat oleh ikatan disulfida sehingga berbentuk huruf Y dimana dua garis di atas adalah bagian *Fragment antigen binding* (Fab) berikatan dengan antigen sedangkan satu garis di bawah adalah *Fragment c* (Fc) berikatan dengan protein komplemen. Rantai ringan terdiri atas dua domain yaitu satu domain *variable region* (VL) dan satu domain *constant region* (CL). Rantai

berat pada *Fab region* terdiri atas satu domain *variable region* (VH) dan satu domain *constant region* (CH1). (Delves et al, 2017)



Gambar 13. Struktur Antibodi (Imunoglobulin)
(Delves et al, 2017)

Antibodi terdiri dari 5 kelas, yaitu Immunoglobulin A (IgA), IgG, IgM, IgD dan IgE. Kelas IgA struktur molekulnya berupa dimerik dibagi menjadi subkelas IgA1 dan IgA2, umumnya melebihi kadar IgM dalam serum dan secara signifikan lebih banyak terdapat pada permukaan mukosa sekretori (yaitu, air liur, ASI, dll.). Meskipun IgA tidak memfiksasi komplemen secara efektif seperti IgM, IgA yang disekresikan oleh sel plasma ke dalam saluran pernapasan memainkan peran kunci dalam imunitas mukosa melalui netralisasi patogen. (Galipeau et al., 2020)



Gambar 14. Subkelas imunoglobulin dan strukturnya

Imunoglobulin M berstruktur pentamerik mewakili sekitar 10% dari semua antibodi dalam serum dan menunjukkan afinitas yang relatif rendah dibandingkan dengan IgG karena pematangan afinitas terbatas melalui mutasi somatik. Namun, antibodi IgM menunjukkan aviditas tinggi untuk antigen target karena mereka membentuk pentamer yang memanfaatkan interaksi multimerik dengan antigen target untuk memfasilitasi netralisasi. Studi terbaru juga mengungkapkan peran beragam untuk IgM sekretori di mukosa saluran pencernaan dan pernapasan. (Galipeau et al.,2020)

Imunoglobulin G (IgG) merupakan antibodi yang pertama kali terbentuk pada saat infeksi, dan banyak terdapat pada darah mengalami pematangan afinitas melalui mutasi somatik, menghasilkan afinitas yang tinggi untuk antigen target dan kapasitas yang meningkat untuk menetralkan patogen. Selain peran mereka dalam menetralkan antigen,

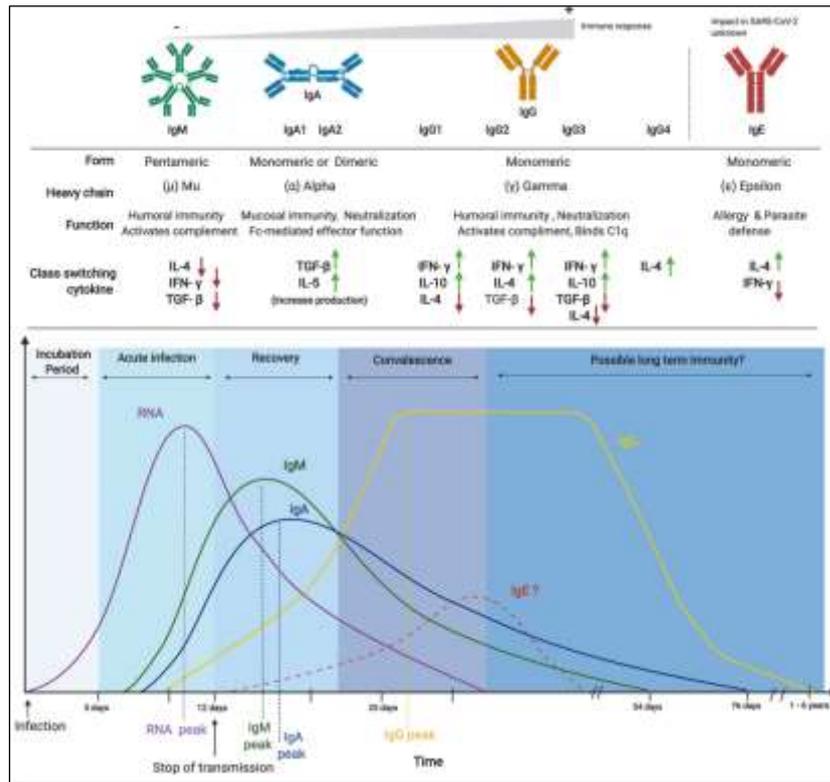
antibodi IgG juga memiliki peran penting lainnya, terutama fungsi efektor yang dimediasi *Fc region* seperti aktivasi sel dan *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC). Immunoglobulin G bersifat monomer dan mewakili sekitar 75% dari semua antibodi dalam serum dan terkait dengan kekebalan yang bertahan lama karena waktu paruh mereka yang lama dalam darah. Antibodi IgG dapat dibagi menjadi beberapa subtipe (yaitu, IgG1, IgG2, IgG3, dan IgG4), masing-masing dengan peran yang sedikit berbeda dalam imunitas humoral. Misalnya, IgG1, IgG3, dan IgG4 (pada paparan berulang) disekresikan sebagai respons terhadap antigen protein, sementara IgG2 hampir hanya merespons antigen polisakarida. Mengingat bahwa patogen yang berbeda memperoleh rasio yang berbeda dari subtipe IgG, ini dapat digunakan sebagai profil karakteristik untuk memantau kemanjuran desain vaksin berkaitan dengan korelasi perlindungan. Kelas antibodi yang terakhir, yaitu IgD terdapat pada permukaan sel limfosit B yang belum matur. Fungsinya belum diketahui dengan jelas, namun pada penelitian terlihat adanya peran antibodi ini dalam proses inflamasi. (Galipeau et al., 2020)

Antibodi mengeliminasi patogen dengan beberapa cara, yaitu netralisasi, opsonisasi dan bekerjasama dengan protein komplemen. Pada netralisasi, antibodi akan mencegah antigen berikatan dengan reseptor pada sel target. Sedangkan pada opsonisasi, antibodi akan membantu proses fagositosis patogen. Antibodi akan bekerja sama dengan komplemen untuk menghancurkan patogen dengan cara merusak sel

patogen dan hal ini akan lebih mengefektifkan fagositosis patogen. Ketiga cara ini dilakukan oleh antibodi untuk merusak patogen dan dapat menghilangkan patogen dari tubuh. (Abbas., 2016)

Produksi antibodi dimulai dalam satu minggu pertama setelah infeksi atau vaksinasi. Sel plasma yang berpindah ke sumsum tulang terus mensekresi antibodi selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun. Bila mikroba kembali mencoba menginfeksi inang, antibodi yang terus disekresi akan menyediakan perlindungan yang segera. Sebagian limfosit B yang dirangsang antigen akan berdiferensiasi menjadi sel memori yang tidak mensekresi antibodi namun siap memberikan respon bila antigen tersebut kembali muncul. Sel-sel memori ini secara cepat berdiferensiasi menjadi sel-sel yang memproduksi antibodi saat berhadapan dengan mikroba, sehingga tersedia banyak antibodi untuk pertahanan yang lebih efektif terhadap infeksi. (Abbas, 2016)

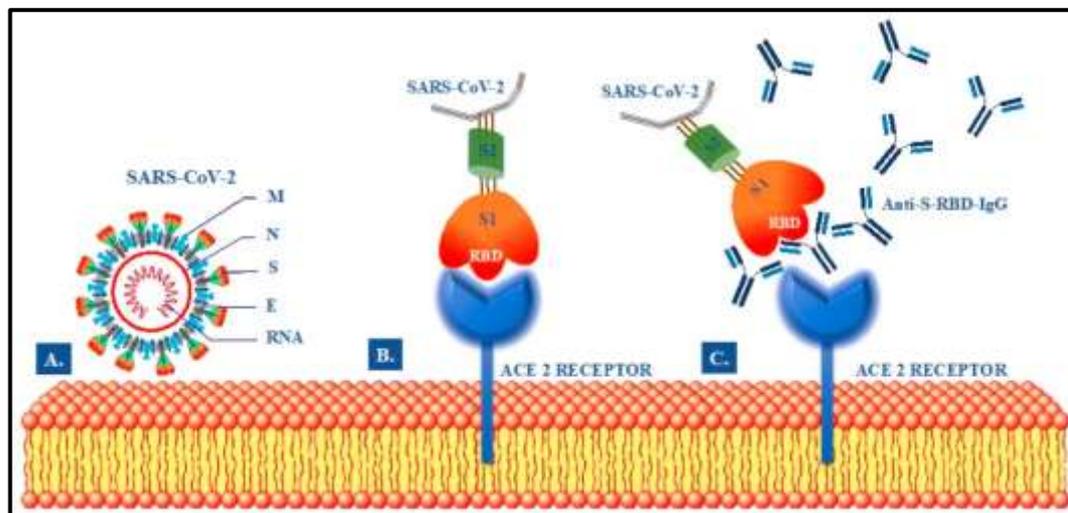
Masa inkubasi sejak terinfeksi SARS CoV-2 dan muncul nya gejala rata-rata sekitar 3-5 hari bahkan ada yang mencapai 14 hari. Fase awal infeksi, pasien dapat mengalami gejala dan pertama kali memproduksi antibodi spesifik virus dan aktivasi sistem imun. Pada awal infeksi IgM dan IgA diproduksi, diikuti oleh IgG, yang meningkat lebih lambat, tetapi tetap di dalam darah untuk waktu yang lebih lama. Fase pemulihan yang ditandai dengan serokonversi, RNA virus berkurang ke tingkat yang tidak terdeteksi. (Scourfield et al., 2021)



Gambar 15. Karakteristik Respon Antibodi (Galipeau et al., 2020)

Infeksi SARS CoV-2 dapat membentuk antibodi terhadap protein S virus (S) dan nukleokapsid (N). Penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien yang mengalami serokonversi pada hari ke 14 setelah onset gejala 94 % akan terdeteksi IgM terhadap protein S-RBD SARS CoV-2 dan 88% terhadap protein N. Antibodi IgM menurun dengan cepat pada sekitar 20 hari setelah onset gejala sampai tidak terdeteksi rata-rata 60 hari setelah onset gejala. (Galipeau et al., 2020) Produksi antibodi IgG terhadap N meningkat selama periode yang lebih lama daripada antibodi terhadap RBD, atau domain S1. Secara teoritis, karena N tidak diekspresikan pada permukaan virus sehingga sel B yang memproduksi

antibodi terhadap antigen ini tidak dipilih secepat yang spesifik seperti antigen RBD atau S1 dan mungkin tidak memiliki fungsi penetral. (Horspool et al., 2021)



Gambar 16. Antibodi anti S-RBD IgG SARS CoV-2.(Lo Sasso et al., 2021)

Efektivitas respon antibodi sangat tergantung pada kapasitas antibodi yang diaktifkan terhadap antigen virus selama infeksi alami, atau melawan antigen dalam vaksin, untuk merespon saat terinfeksi virus. (Galipeau et al., 2020) Kekuatan respon antibodi tergantung pada beberapa faktor seperti usia, status gizi, keparahan penyakit, dan obat-obatan atau infeksi tertentu yang dapat menekan sistem kekebalan tubuh. (Zayed et al., 2021) Pemberian obat immunosupresan (kortikostereoid) yang dapat mengurangi produksi, sekuestrasi dari limfosit T (CD4+) yang akan menyebabkan CD4+ menurun dan dapat mempengaruhi produksi antibodi, selain itu penyakit keganasan seperti leukemia dapat mempengaruhi respon antibodi. Akibat dari supresi sel kanker tersebut

menyebabkan produksi sel darah menurun termasuk limfosit yang akan berdampak pada pembentukan antibodi. (Shang *et al.*, 2021, Barshes *et al.*, 2021). Vaksinasi merupakan salah satu bentuk proteksi terhadap infeksi patogen, pemberian vaksinasi dapat merangsang respon imun tubuh untuk membentuk antibodi spesifik terhadap patogen masuk, jika seseorang terinfeksi dengan patogen sama maka respon antibodi akan segera terbentuk dan meningkat produksinya.

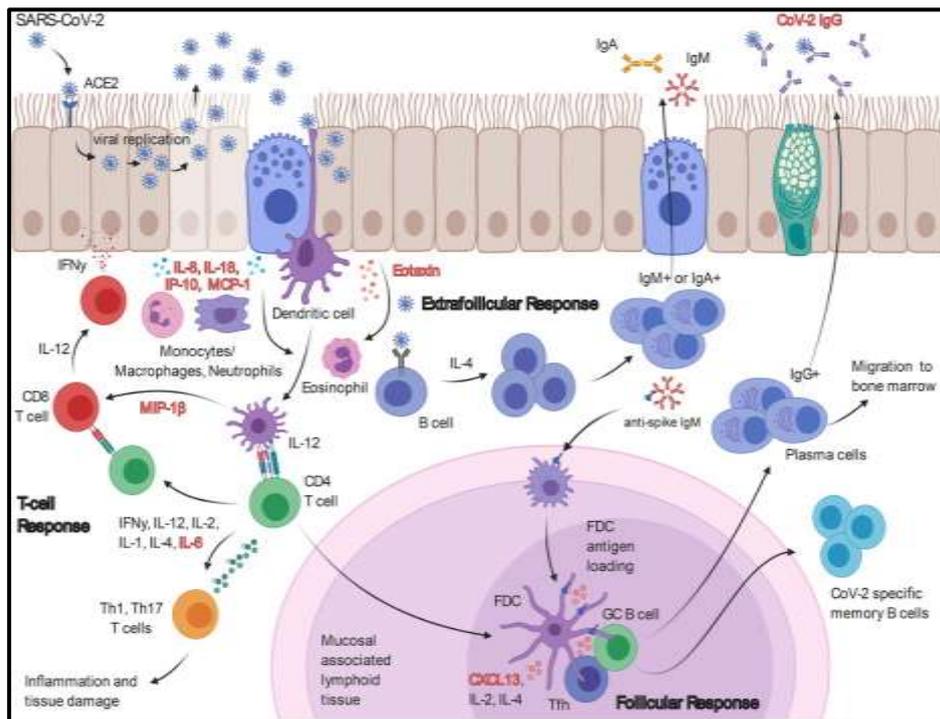
D. Hubungan IL2 dan antibodi SARS CoV-2 pada COVID-19

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) sebagai agen penyebab COVID-19 akan menjadi ancaman efisiensi sistem kekebalan individu yang terinfeksi. Respon pertama dari sistem imun *innate* akan memberikan perlindungan utama terhadap COVID-19, yang mempengaruhi perkembangan penyakit, hasil klinis, dan prognosis. Bukti menunjukkan bahwa kematian yang terkait dengan COVID-19 terutama disebabkan oleh hiperinflamasi dan fungsi imunitas yang menyimpang. Dengan demikian, besarnya pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin (IL)-1, IL-2, IL-6, dan *tumor necrosis alpha* (TNF- α) secara signifikan membedakan antara kasus COVID-19 ringan dan berat. (Rowaiye *et al.*, 2021)

Sitokin IL-2 yang diproduksi oleh sel T CD4+ dan CD8+ naif setelah pengenalan antigen akan menyebabkan proliferasi dan diferensiasi menjadi sel T efektor dan sel T sitolitik. Sel T efektor akan berdiferensiasi menjadi sel Th1 akan mensekresi IL-2 untuk memicu

aktivasi makrofag untuk menghancurkan pathogen dan aktivasi sel B menjadi sel plasma sebagian akan membentuk antibodi dan sebagian akan terakumulasi di sumsum tulang, dan sebagian akan membentuk sel B memori terhadap SARS CoV-2. Sekresi IL-2 oleh sel T CD4+ akan membantu sel T CD8+ untuk menghasilkan sel sitotoksik yang akan mensekresi sitokin IFN γ , TNF α , granzim B serta perforin yang akan melisis sel yang terinfeksi SARS CoV-2. Respon adaptif gabungan ini dapat membersihkan virus dari tubuh dan jika respon ini cukup kuat, dapat mencegah berkembangnya penyakit yang parah atau reinfeksi akibat virus yang sama. Proses ini sering kali diukur berdasarkan ada atau tidaknya antibodi di dalam darah. (Horspool et al., 2021)

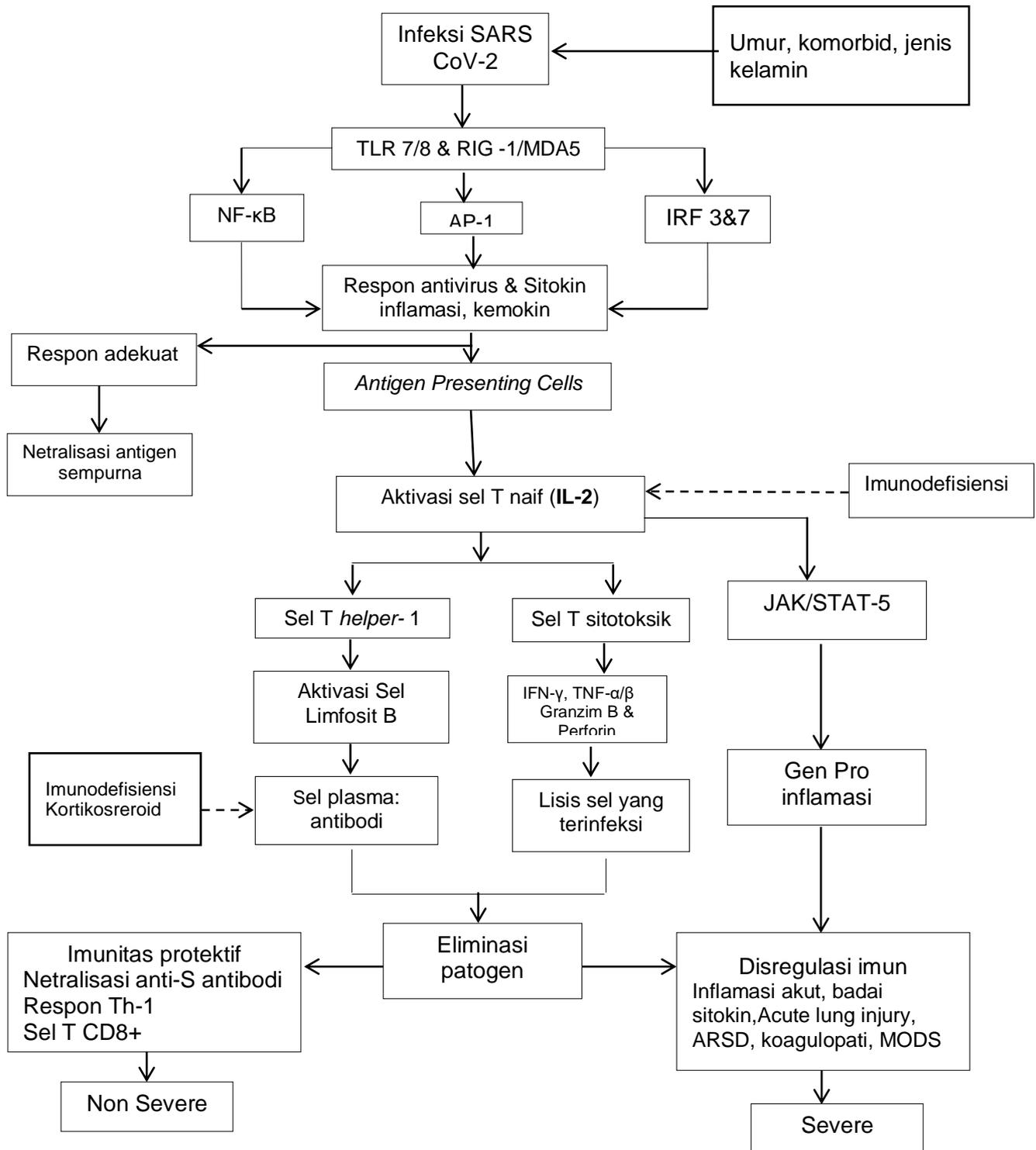
Sel *host* akan meningkatkan respon kekebalan terhadap virus setelah terinfeksi SARS CoV-2 dengan memproduksi antibodi spesifik melawan antigen virus. Immunoglobulin M merupakan antibodi yang disekresikan ke darah pada awal tahapan respon antibodi primer namun dapat juga IgM dan IgG sering muncul bersamaan. Antibodi mulai terdeteksi pada hari ke 5-10 setelah onset gejala. Median serokonversi terdeteksi pada hari ke 10-13 untuk IgM dan hari ke 12-14 untuk IgG, sedangkan level maksimum pada minggu ke 2-3 untuk IgM, minggu ke 3-5 untuk IgG, dan minggu ke 2 untuk total antibodi. IgM menghilang sekitar minggu ke 3 dan puncak level IgG yang tinggi terlihat pada saat itu (sekitar minggu ke 3-4). (Azkur A, 2020, Zhang Y et al, 2020)



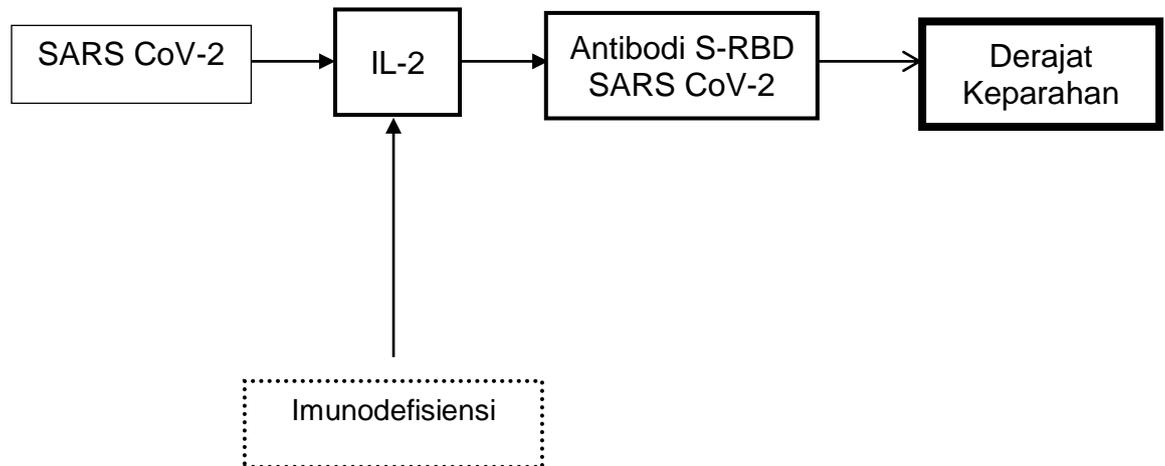
Gambar 17. Interaksi interleukin 2 dan Antibodi pada infeksi SARS CoV-2
(Horspool et al., 2021)

Infeksi SARS CoV-2 akan mengaktifkan respon imun *innate* dan *adaptive*. Respon imun *innate* akan menghasilkan respon antivirus yang diperankan oleh interferon $\alpha\beta$ untuk menghambat replikasi virus dan sitokin serta kemokin yang dihasilkan akan merekrut sel imun lain ke tempat infeksi untuk membersihkan virus, respon imun *adaptive* akan diaktifkan untuk menghasilkan respon yang spesifik terhadap SARS CoV-2 dengan menghasilkan sitokin IL-2 yang akan mengaktifasi sel Limfosit B untuk menghasilkan antibodi dan meningkatkan aktivitas CD8+ untuk menghasilkan sitokin, perforin dan granzim yang akan menghancurkan sel yang terinfeksi virus. Pasien yang memiliki faktor komorbid, usia tua akan berkembang menjadi berat akibat disregulasi respon imun yang dapat menyebabkan kerusakan organ dan dapat berakhir dengan kematian.

E. Kerangka Teori



F. Kerangka Konsep



Keterangan:

-  = Variabel bebas
-  = Variabel antara
-  = Variabel tergantung
-  = Variabel perancu

G. Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif

1. Pasien COVID-19 adalah pasien rawat jalan dan rawat inap yang didiagnosis oleh Kelompok Staf Medik pulmonologi RS UNHAS berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan hasil tes rRT-PCR SARS CoV-2 positif. Terdiri atas pasien:

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

2. Umur adalah usia pasien yang terdiagnosis COVID-19 oleh klinisi di Kelompok Staf Medik pulmonologi RS UNHAS yang tercantum pada rekam medis pasien, yang dikategorikan menjadi:

Remaja: Umur 17 – 25 tahun

Dewasa: Umur 26 – 45 tahun

Lansia: Umur 46 – 65 tahun

3. Kadar IL-2 adalah kadar IL-2 yang diperoleh berdasarkan pemeriksaan sampel serum dengan metode *Enzyme-Linked*

Immunosorbent Assay (ELISA) menggunakan kit *Human Interleukin 2* (Legend Max Biolegend, USA) dan dinyatakan dalam pg/mL.

4. Kadar antibodi S RBD SARS CoV-2 adalah kadar antibodi kuantitatif yang diperoleh dari sampel serum pasien yang diambil saat pasien masuk Rumah Sakit untuk pasien rawat inap atau saat pasien datang pertama kali untuk pasien rawat jalan yang diperiksakan menggunakan metode ECLIA dan dinyatakan dalam U/mL, dengan deteksi terendah <0,4 U/mL dan tertinggi >250 U/mL. Yang dibagi menjadi empat kelompok yaitu:

Kelompok 1: Dibawah Kuartil 1 (<0,4 U/mL)

Kelompok 2: Kuartil 1 sampai kuartil 2 (0,4 – 40,29 U/mL)

Kelompok 3: kuartil 2 sampai kuartil 3 (40,30 – 250 U/mL)

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

