

SEMINAR DISERTASI

**RESPONS IMUN HUMORAL PENYINTAS COVID-19, DAN PENYINTAS
COVID-19 DENGAN VAKSINASI TERHADAP ANTIGEN *RECEPTOR BINDING
DOMAIN*, SPIKE 1, DAN PROTEIN NUKLEOCAPSID DARI SARS-COV-2**

*HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN COVID-19 SURVIVOR'S, AND COVID-19
SURVIVOR'S WITH VACCINATION TO RECEPTOR BINDING DOMAIN,
SPIKE 1, AND NUCLEOCAPSID PROTEIN SARS-COV-2*



DISUSUN OLEH :
Sitti Nurisyah
C013201018

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

SEMINAR DISERTASI

**RESPONS IMUN HUMORAL PENYINTAS COVID-19 DAN PENYINTAS
COVID-19 DENGAN VAKSINASI TERHADAP ANTIGEN RECEPTOR BINDING
DOMAIN, SPIKE 1, DAN PROTEIN NUKLEOCAPSID DARI SARS-COV-2**

Disertasi
sebagai salah satu
syarat untuk mencapai gelar doktor
Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh:

**SITTI NURISYAH
C013201018**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

DISERTASI

RESPONS IMUN HUMORAL PENYINTAS COVID-19, DAN PENYINTAS COVID-19 DENGAN VAKSINASI TERHADAP ANTIGEN RECEPTOR BINDING DOMAIN, SPIKE 1, DAN PROTEIN NUKLEOCAPSID DARI SARS-COV-2


HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN COVID-19 SURVIVOR'S, AND COVID-19 SURVIVOR'S WITH VACCINATION TO RECEPTOR BINDING DOMAIN, SPIKE 1, AND NUCLEOCAPSID PROTEIN SARS-COV-2

Disusun dan diajukan oleh

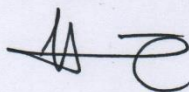
SITTI NURISYAH
C013201018

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal, 07 Agustus 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui
Promotor,

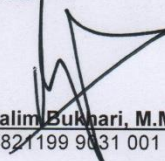

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip. 19671103 199802 1 001

Co. Promotor



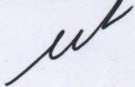
Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)
Nip. 19720617200 0122 001

Co. Promotor



dr. Agussalim Bukhari, M.Med, PhD, Sp.GK(K)
Nip. 19700821199 9031 001

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip. 19671103 199802 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,



Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid M.Kes., Sp.PD., KGH., FINASIM., Sp.GK.
Nip. 19680530 199603 2 001



DEPARTEMEN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp. (0411)586010, (0411)586297

EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : SITI NURISYAH
NIM : C013201018
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

**RESPONS IMUN HUMORAL PENYINTAS COVID-19, DAN PENYINTAS
COVID-19 DENGAN VAKSINASI TERHADAP ANTIGEN RECEPTOR BINDING
DOMAIN SPIKE 1, DAN PROTEIN NUKLEOCAPSID DARI SARS-COV-2**

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 7 Agustus 2023

Yang menyatakan,



SITI NURISYAH

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Segala puji dan syukur dipanjatkan kehadiran Allah SWT. Atas berkat rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan hasil penelitian ini dengan judul "**Respons Imun Humoral Penyintas COVID-19, dan Penyintas COVID-19 dengan Vaksinasi terhadap Antigen *Receptor Binding Domain*, Spike 1, dan Protein Nukleocapsid dari SARS-CoV-2**". Penulisan hasil penelitian ini dilakukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh Program Doktor Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Selesainya hasil penelitian ini tidak terlepas pula dari keterlibatan berbagai pihak yang telah memberikan masukan yang sangat berarti bagi penulis. Oleh karena itu penulis mengucapkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM, Sp.GK**
2. Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. **Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes** sebagai Promotor, **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)** sebagai Co-Promotor I, **dr. Agussalim Bukhari, M. Clin. Med, Ph.D, Sp.GK(K)** sebagai Co-Promotor II. yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis selama penyusunan hasil penelitian ini dan memotivasi untuk menyelesaikan penelitian ini.
4. **dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK(K)** sebagai pembimbing statistik.
5. **dr. Yenni Yusuf, MID, Ph.D**, sebagai PI tim Indonesia untuk program Kerjasama JSPS-DIKTI Universitas Hasanuddin-Kanazawa University, dan **dr. Ammar Abdurrahman Hasyim, Ph.D, dr. Khaeriah Amru, Syahrudin, SKM, S.Kep, Ns** yang telah bergabung dalam tim penelitian ini.

6. **Prof. Shigeto Yoshida** dan **Prof. Mitsuhiro Iyori**, Laboratory of Vaccinology and Applied Immunology, Kanazawa University yang telah mengizinkan melakukan dan membantu penelitian ini dikerjakan di laboratorium mereka.
7. Tim penguji yang dengan sabar memberikan arahan dan dorongan dalam menyelesaikan penelitian ini.
8. Seluruh staf pengajar S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan bekal ilmu yang sangat bermanfaat bagi penulis.
9. Suami, orang tua dan keluarga besar yang telah memberikan dukungan moral maupun material serta teman-teman yang telah banyak membantu dalam penyelesaian penelitian ini.
10. Seluruh Guru/ Staf/ Konsulen di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
11. Direktur utama RSUP dr. Tadjuddin Chalid Makassar beserta jajarannya yang telah memberikan bantuan biaya pendidikan dan ijin untuk melaksanakan penelitian.
12. Semua Pihak yang membantu dalam proses penelitian ini teman sejawat dokter, perawat, analis laboratorium, petugas kesehatan lainnya di ruang lingkup RSUP dr. Tadjuddin Chalid Makassar, **Handayani Halik** dan Laboratorium RSP Universitas Hasanuddin unit Biologi Molekuler lantai 6, **dr. Joko Hendaro, M.Biomed, Ph.D, Indra Dwinata, SKM, MPH** dan **dr. Hasan Nyambe, M.Med.Ed, Sp.P** yang telah banyak membantu dalam pengolahan data komputer, dan memberi banyak masukan sehingga naskah ini menjadi lebih lebih baik.
13. Rekan-rekan mahasiswa Pascasarjana S3 Ilmu Kedokteran se-angkatan, atas segala kerjasama dan partisipasi yang diberikan serta memberikan dorongan moral, kritik, dan saran yang bermanfaat bagi penulis.
14. Semua pihak yang telah ikut membantu dalam kelancaran penulisan hasil penelitian ini yang namanya tidak bisa kami sebutkan.
15. Semua responden penelitian yang telah bersedia mengikuti penelitian ini.

Penulis menyadari masih ada kekurangan dalam penulisan hasil penelitian ini, oleh karena itu penulis terbuka untuk menerima kritik dan saran yang sifatnya membangun untuk perbaikan proposal ini.

Akhir kata semoga Allah SWT selalu melimpahkan karunia-Nya kepada kita semua dan semoga proposal ini dapat bermanfaat bagi semua pihak dan perkembangan ilmu pengetahuan.

Makassar , 20 Mei 2023

Penulis

Sitti Nurisyah

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. Corona Virus 19 (COVID-19).....	7
1. Epidemiologi.....	7
2. Nama, klasifikasi, dan karakteristik virus.....	11
B. Penyintas COVID-19.....	15
C. Respons Imun Terhadap Infeksi SARS-COV-2.....	16

1. Antibodi	20
2. Antibodi netralisasi (NAb).....	22
3. Antigen virus SARS-CoV-2.....	24
D. Hal yang Mempengaruhi Respons Imun	24
1. Genetika	24
2. Nutrisi.....	25
3. Usia	26
4. Keparahan penyakit.....	27
E. Hubungan Respons Imun dengan Kondisi Klinis.....	30
F. Hubungan Respons Imun dengan Penyakit Penyerta (Komorbid).....	31
1. Diabetes.....	32
2. Obesitas.....	33
3. Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK).....	33
4. Asma	33
5. Hipertensi	34
6. Penyakit jantung dan pembuluh darah	34
7. Penyakit hati.....	35
8. Penyakit ginjal.....	36
9. Keganasan	36
10. Human Immunodeficiency Virus (HIV).....	37
G. Vaksin.....	37
H. Kerangka Teori.....	40
I. Kerangka Konseptual.....	41
J. Hipotesis Penelitian.....	41
BAB III KERANGKA PENELITIAN	42

A. Rancangan Penelitian	42
B. Definisi Operasional Penelitian	42
C. Lokasi dan Waktu.....	43
D. Populasi dan Teknik Sampel	44
E. Instrumen Pengumpulan Data.....	44
F. Prosedur Kerja	45
G. Analisa Data	45
H. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	46
I. Bagan Alur Penelitian.....	47
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	49
A. Karakteristik Penelitian.....	50
B. Nilai Anti-Receptor Binding Domain (RBD) pada Tiap Kelompok... ..	51
C. Nilai Anti-Spike 1 (S1) pada Tiap Kelompok	52
D. Nilai Anti-Protein Nukleokapsid (NP) pada Tiap Kelompok.....	54
E. Perbandingan Nilai Anti-RBD Antar Kelompok Berdasarkan Hari.....	55
F. Perbandingan Nilai Anti-Spike 1 (S1) Antar Kelompok Berdasarkan Hari.....	56
G. Perbandingan Nilai Anti-NP Antar Kelompok Berdasarkan Hari.....	57
H. Aktivitas Antibodi Netralisasi	57
I. Korelasi Aktivitas Antibodi Netralisasi dengan Anti-RBD	59
J. Korelasi Aktiitas Antibodi Netralisasi dengan Anti-S1	59
K. Korelasi Aktivitas Antibodi Netralisasi dengan Anti-NP.....	60
BAB V PEMBAHASAN.....	61
A. Karakteristik Penelitian.....	61
B. Nilai Anti-Receptor Binding Domain (RBD) pada Tiap Kelompok	63
C. Nilai <i>Anti-Spike</i> 1 (S1) pada Tiap Kelompok.....	65

D. Nilai Anti- Protein Nukleocapsid (NP) Pada Tiap Kelompok	67
E. Perbandingan Nilai Anti-RBD Antar Kelompok Berdasarkan Hari	68
F. Perbandingan Nilai Anti-Spike 1 (S1) Antar Kelompok Berdasarkan Hari.....	68
G. Perbandingan Nilai Anti-NP Antar Kelompok Berdasarkan Hari.....	69
H. Aktivitas Antibodi Netralisasi	69
I. Korelasi Aktivitas Antibodi Netralisasi dengan Anti-RBD	71
J. Korelasi aktivitas antibodi netralisasi dengan anti-S1	72
K. Korelasi aktivitas antibodi netralisasi dengan anti-NP... ..	72
BAB VI PENUTUP.....	75
A. Ringkasan	75
B. Kesimpulan.....	76
C. Saran	77
DAFTAR PUSTAKA.....	78

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Karakteristik Dasar.....	50
Tabel 2 Analisis Perbedaan Nilai Median Anti-RBD pada Tiap Kelompok Berdasarkan Hari.....	51
Tabel 3 Analisis Perbedaan Nilai Median Anti- Spike 1 (S1) pada Tiap Kelompok Berdasarkan Hari.....	52
Tabel 4 AnalisisPerbedaan Nilai Median Anti-Protein Nukleocapsid (NP) Pada Tiap Kelompok	54
Tabel 5 Perbandingan Nilai Median Anti-RBD pada Tiap Kelompok	55
Tabel 6 Perbandingan Nilai Median Anti-S1 pada Tiap Kelompok.....	56
Tabel 7 Perbandingan Nilai Median Anti-NP pada Tiap Kelompok	57
Tabel 8 Perbandingan Nilai Median Aktivitas Antibodi Netralisasi Antar Kelompok berdasarkan Hari.....	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Peta Sebaran COVID-19.....	9
Gambar 2	Laporan Kasus COVID-19.....	9
Gambar 3	Struktur Genom dan Virion Virus Corona.....	13
Gambar 4	Diagram Skematik Domain dari Spike Protein SARS-CoV-2.....	13
Gambar 5	Reseptor Binding Domain dari Spike 1 Protein.....	14
Gambar 6	Immunogenesis pada Infeksi Alami SARS-CoV-2.....	19
Gambar 7	Karakteristik dari Isotipe Antibodi dan Perkiraan Waktu dari Infeksi SARS-CoV-2.....	22
Gambar 8	Perbandingan Immunogenesis dari Setiap Jenis Vaksin.....	39
Gambar 9	Grafik Nilai Anti-RBD pada Tiap Kelompok Berdasarkan Hari.....	52
Gambar 10	Grafik Nilai Anti-S1 pada Tiap Kelompok Berdasarkan Hari.....	53
Gambar 11	Grafik Nilai Anti-NP pada Tiap Kelompok Berdasarkan Hari.....	55
Gambar 12	Grafik Perbandingan Nilai Anti-RBD Antar Kelompok Berdasarkan Hari.....	55
Gambar 13	Grafik Perbandingan Nilai Anti-S1 Antar Kelompok Berdasarkan Hari	56
Gambar 14	Grafik Perbandingan Nilai Anti-NP Antar Kelompok Berdasarkan Hari.....	57
Gambar 15	Grafik Perbandingan Aktivitas Antibodi Netralisasi Antar Kelompok Berdasarkan Hari.....	58
Gambar 16	Grafik Korelasi Antibodi Netralisasi dengan Anti-RBD	58
Gambar 17	Grafik Korelasi Antibodi Netralisasi dengan Anti-S1	59
Gambar 18	Grafik Korelasi Antibodi Netralisasi dengan Anti-NP... ..	60

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	ELISA.....	87
Lampiran 2	Neutralizing Antibody.....	88
Lampiran 3	Form Anamnesis dan Data Pasien.....	89
Lampiran 4	Case Report Form.....	91
Lampiran 5	Informed Consent.....	92
Lampiran 6	Hasil Analisis Normalitas Data anti-S1, anti-RBD, anti-NP, dan antibodi netralisasi.....	95

DAFTAR SINGKATAN

SINGKATAN	ARTI	SINGKATAN	ARTI
ACE2	<i>Angiotensin – Converting Enzyme 2</i>	AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>
ALT	<i>Alanine Aminotransferase</i>	APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
ARDS	<i>Acute Respiratory Distrees Syndrome</i>	AST	<i>Aspartate Aminotransferase</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>	CDC	<i>Center For Disease Control And Prevention</i>
CFR	<i>Case Fatality Rate</i>	COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CRP	<i>C-Reaktif Protein</i>	CTD-1	<i>C- Terminal Domain 1</i>
CTL	<i>Cytotoxic Lymphosite</i>	DPJP	<i>Dokter Penanggung Jawab Pelayanan</i>
DPP-IV	<i>Dipeptidyl-Peptidase IV</i>	E	<i>Protein Envelope</i>
ECMO	<i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>	ELISA	<i>Enzyme-linked Immisorbent Assay</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>	ICTV	<i>The International Committe On Taxonomy Of Viruses</i>
Hel	<i>Helicase</i>	HIV	<i>Human Immudeficiency Virus</i>
HSP70	<i>Heart Shock Protein 70</i>	IFN-γ	<i>Interferon Gamma</i>
Ig	<i>Imunoglobulin</i>	IgA	<i>Imunoglobulin A</i>
IgG	<i>Imunoglobulin G</i>	IgM	<i>Imunoglobulin M</i>
IL	<i>Interleukin</i>	KBBI	<i>Kamus Besar Bahasa Indonesia</i>
KMK	<i>Keputusan Menteri Kesehatan</i>	LDH	<i>Lactate Dehydrogenase</i>
M	<i>Glikoprotein Transmembran</i>	MERS-CoV	<i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
MHC	<i>Mayor Histocompatibility Complex</i>	N	<i>Nukleokapsid</i>
NAb	<i>Netralisasi Antibodi</i>	NO	<i>Nitrit Oxide</i>
NP	<i>Nucleocapsid Protein</i>	NSP	<i>Non-Struktural Protein</i>
NTD	<i>N-Terminal Domain</i>	OD₄₁₄	<i>Optical Density ₄₁₄</i>

ORF	<i>Open Reading Frame</i>	PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PHEIC	<i>Public Health Emergency Of International Concern</i>	PD	<i>Peptida Domain</i>
PLpro	<i>Papain Like Protease</i>	PMBC	<i>Peripheral Blood Mononuclear Cells</i>
PSO	<i>Post Symptom Onset</i>		
RBD	<i>Receptor Binding Domain</i>	RDRP	<i>RNA Dependent Polymerase</i>
RER	<i>Rough Endoplasmic Reticulum</i>	RAS	<i>Renin Angiotensin System</i>
RT-PCR	<i>Real Time-Polymerase Chain Reaction</i>	S	<i>Glikoprotein Spike</i>
SARSCoV	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>	SARSCoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
sIgA	<i>IgA Secretory</i>	ssRNA	<i>Single-Stranded RNA.</i>
Th	<i>T Helper</i>	TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
TMPRSS2	<i>Transmembrane Serine Protease</i>	WHO	<i>World Health Organisation</i>
3CLpro	<i>3 Chymotripsin-Like Proteas</i>		

ABSTRAK

SITTI NURISYAH. *Respon Imun Humoral Penyintas COVID-19 dan Penyintas COVID-19 dengan Vaksinasi terhadap Antigen Receptor Binding Domain, Spike 1, dan Protein Nukleocapsid dari SARS-CoV-2* (dibimbing oleh Irfan Idris, Irawaty Djaharuddin, dan Agussalim Bukhari).

Penelitian ini bertujuan mengetahui respons imun penyintas COVID-19 terhadap antibodi receptor binding domain (RBD) spike 1 dan protein nukleocapsid dari SARS CoV-2. Metode yang digunakan ialah observasional dengan desain *prospective cohort* dengan *outcome* diidentifikasi melalui paparan atau kejadian yang diinginkan dan diikuti selama tiga bulan hingga *outcome* yang diinginkan tercapai. Lokasi penelitian di Kota Makassar tepatnya di RSUP dr. Tadjuddin Chalid dan Laboratorium RSP Unhas Unit Biologi Molekuler lantai 6 beserta Laboratorium Vaccinology dan Applied Immunology Universitas Kanazawa. Sampel terdiri atas 3 kelompok yaitu: penyintas COVID-19 tanpa vaksin, penyintas COVID-19 yang divaksin, dan non penyintas COVID-19 yang mendapat vaksin. Vaksin yang digunakan ialah sinovac dengan 2 kali vaksin interval 28 hari. Darah diambil pada hari ke-0, ke-30, dan ke-90 yang kemudian diambil serum, lalu data dianalisis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada perbedaan anti-RBD pada hari ke-0 p -value= (0.033) dengan nilai median tertinggi 1.80 pada kelompok C, anti-S1 pada hari ke-30 p -value= <0.001 dengan nilai median tertinggi 1,98 pada kelompok B, dan anti NP pada hari ke-0 p -value 0.006 dengan nilai median tertinggi 2,53 pada kelompok A. Tampak korelasi yang kuat antara aktivitas antibodi netralisasi dan anti-RBD, anti-S1, dan anti-NP kepada orang yang terinfeksi dengan atau tanpa vaksinasi dibandingkan orang sehat dengan vaksinasi. Hal tersebut menunjukkan imunitas alami yang didapat akibat infeksi SARS CoV-2 proporsional untuk efek inhibisi dan protektif yang dipertahankan dengan vaksinasi.

Kata kunci: COVID-19, SARS-CoV-2, antireceptor binding domain, antispike 1, antiprotein protein nukleocapsid, antibodi netralisasi



ABSTRACT

SITTI NURISYAH. *Humoral Immune Response in Covid-19 Survivors and Covid-19 Survivors with Vaccination to Receptor Binding Domain, Spike 1, and Nucleocapsid Proteins SARS-COV- 2* (supervised by Irfan Idris, Irawaty Djaharuddin, and Agussalim Bukhari)

This study aims to determine the immune response of COVID-19 survivors to receptor binding domain (RBD) spike 1 antibody, and the nucleocapsid protein from SARS-CoV-2. This study employed an observational research approach and a prospective cohort design with the outcome determined by the desired exposure or event and observed for three months until the desired outcome was realized. This study was conducted in Makassar City, exactly at General Hospital of dr. Tadjuddin Chalid Hospital and Laboratory of Education Hospital of Hasanuddin University in Molecular Biology Unit 6 as well as Vaccinology and Applied Immunology Laboratory of Kanazawa University. The sample consisted of three groups, namely COVID-19 survivors without the vaccine, COVID-19 survivors who had the vaccine, and COVID-19 non-survivors who had the vaccine. Sinovac was the vaccine used, and two doses were given at intervals of 28 days. On days 0, 30, and 90, blood was drawn, followed by serum extraction and data analysis. The results of the analysis show that there is a difference in anti-RBD on day 0 p-value = 0.033 with the highest median value of 1.80 in group C, anti-S1 on day 30 p-value <0.001 with the highest median value of 1.98 in group B, and anti-NP on day 0 p-value = 0.006 with the highest median value of 2.53 in group A. There is a strong correlation between neutralizing antibody activity with anti-RBD, anti-S1, and anti-NP in people infected with or without vaccination compared to healthy people with vaccination. This suggests that the innate immunity acquired due to SARS-CoV-2 infection is proportional to the inhibitory and protective effects maintained by vaccination.

Keywords: COVID-19, SARS-COV-2, anti-receptor binding domain, anti-spike 1, anti-nucleocapsid protein, neutralizing antibody



15/8/23

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kasus pneumonia misterius pertama kali dilaporkan di Wuhan pada akhir Desember 2019, sekelompok pasien masuk Rumah Sakit dengan diagnosis awal pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya dan tidak membaik dengan penanganan pneumonia biasa¹. Secara epidemiologi kejadian ini diduga berkaitan dengan *seafood*, hewan air, hewan ternak, dan hewan liar yang dijual di pasar Wuhan, Propinsi Hubei, Cina.^{1,2} *The Chinese Center for Disease Control and Prevention* (CDC) and *Chinese health* kemudian mengidentifikasi adanya varian coronavirus baru (nCov-2019) sebagai penyebab pneumonia ini dan mengumumkan kejadian luar biasa di Wuhan.²

World Health Organization (WHO) pada tanggal 11 Februari 2020 menyebut virus ini sebagai “*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*” (SARS-CoV-2) dan penyakit yang disebabkan sebagai “*Coronavirus Disease 2019*” (COVID-19).³ Virus ini menyebabkan morbiditas dan mortalitas global.⁴ Dalam waktu 1,5 bulan tepatnya tanggal 18 Februari 2020, novel coronavirus ini telah menyebar dari Hubei ke 34 provinsi di Cina dan 25 negara lain dengan jumlah orang yang terkonfirmasi positif sebanyak 75.199 kasus dan kematian sebanyak 2009 kasus.² Penyakit ini menimbulkan pandemi dimana per tanggal 25 Mei 2020, SARS-CoV-2 telah menyebar di 212 negara dengan 5.529.195 kasus terkonfirmasi dan 347.192 diantaranya meninggal dunia.³

Kasus COVID-19 tiba di Asia Tenggara lebih awal dibanding belahan dunia lain. Thailand mengumumkan kasus pertama pada tanggal 13 Januari 2020, sementara negara-negara Asia Tenggara lainnya membutuhkan 17 hari untuk menyatakan keadaan darurat atau *lockdown* setelah 50 kasus terkonfirmasi. Negara Asia Tenggara yang paling terpukul sampai saat ini dengan kasus kematian yang dilaporkan adalah Indonesia dan Filipina.⁵

Kasus positif COVID-19 di Indonesia pertama kali dideteksi pada tanggal 2 Maret 2020, ketika dua orang terkonfirmasi tertular dari seorang warga negara Jepang.⁶ Pada tanggal 9 April, pandemi sudah menyebar ke 34 provinsi dengan DKI Jakarta, Jawa Barat dan Jawa Tengah sebagai provinsi paling terpapar SARS-CoV-2 di Indonesia. Hingga tanggal 28 Agustus 2021, Indonesia telah melaporkan 4.066.404 kasus positif menempati peringkat pertama terbanyak di Asia Tenggara. Angka kematian berdasarkan data kemenkes, Indonesia menempati peringkat ketiga terbanyak di Asia dengan 131.372 kematian. Data perkembangan kasus COVID-19 per tanggal 12 September 2021 menurut Antara News menunjukkan Provinsi Sulawesi Selatan menduduki peringkat ke-10 kasus COVID-19 tertinggi di Indonesia, dengan 106.924 kasus positif dan meninggal sebanyak 2131 kasus.

Imunitas adaptif terdiri dari 2 tipe yaitu imunitas humoral dan imunitas seluler. Imunitas humoral dimediasi oleh molekul dalam darah dan sekresi mukosa yang disebut antibodi yang diproduksi oleh limfosit B sedangkan imunitas seluler dimediasi oleh limfosit T.⁷ Individu yang terinfeksi virus corona akan mengembangkan respons imun humoral dan selular terhadap virus. Respons antibodi menunjukkan struktur protein yang diinduksi oleh antigen atau protein virus, dan hampir semua individu mengembangkan antibodi netralisasi melalui *receptor binding domain* (RBD) dari spike.^{7,8}

Seiring perkembangan pandemi, banyak studi tentang proteksi atau imunitas yang diinduksi oleh vaksin, produk vaksin yang berbeda, menentukan vaksin COVID-19 yang efektif, dan strategi pemberian booster.⁹ Proteksi yang dimaksud seperti pencegahan terhadap infeksi berikut, mengurangi keparahan penyakit, atau mengurangi angka rawa inap.¹⁰ Jenis vaksin SARS-CoV-2 yang ada saat ini antara lain seperti vaksin virus yang inaktivasi (Sinovac dan Sinopharm); vektor virus (Oxford/AstraZeneca); *nucleic acid mRNA* (BioNTech/Pfizer and Moderna); dan protein subunit (Novavax). Pemberian vaksin di Indonesia dilakukan untuk mencapai *herd immunity* sekitar 67% secara nasional untuk menghentikan pandemi. Pemerintah Indonesia pada 10 Desember 2020 menyiapkan 271 juta dosis vaksin yang terdiri dari 125,5 juta Sinovac, 50 juta dari Oxford/ AstraZeneca, 50 juta dari BioNTech/ Pfizer, 30 juta dari Novavax, dan 16 juta dari Covax (koordinasi oleh WHO kolaborasi dengan *Vaccine Alliance* (GAVI) dan the *Coalition for Innovations in Epidemic Preparedness* (CEPI)).¹¹

Bradley dkk 2020, melakukan penelitian pada petugas kesehatan yang sehat dan yang terinfeksi SARS-CoV-2 yang mendapat vaksin mRNA SARS-CoV-2 (Pfizer) 1 dosis. Data awal (*baseline*) setelah vaksinasi ditemukan kadar IgG terhadap SARS-CoV-2 sub unit protein spike 1 (S1), spike 2 (S2), dan *receptor binding domain* (RBD) meningkat pada kedua kelompok. Namun, protein nucleocapsid (NP) tidak meningkat karena vaksin mRNA yang digunakan tidak mengandung antigen nucleocapsid. Kemampuan antibodi netralisasi tidak ditemukan pada kelompok yang tanpa riwayat infeksi SARS-CoV-2. Tiga minggu setelah vaksinasi ditemukan kelompok infeksi SARS-CoV-2 menunjukkan kadar 4 antibodi tersebut dan aktivitas antibodi netralisasi lebih tinggi daripada kelompok yang tanpa riwayat infeksi.¹² Sementara Tan dkk 2020, menemukan anti protein nukleocapsid yang tinggi dari imunoglobulin (Ig) M dan IgG

pada penderita yang terinfeksi SARS-CoV.^{8,13} Penelitian lain yang dilakukan Jiang dkk 2020, menemukan bahwa anti-S dan anti-NP yang tinggi dari IgG dan IgM pada penderita SARS-CoV-2.¹⁴ Selanjutnya berdasarkan penelitian serologi corona virus (SARSCoV penyebab epidemik 2003) dan MERS-CoV melaporkan level imunitas dengan pola mekanisme dan kinetik yang bervariasi. Antibodi netralisasi yang memiliki usia relatif singkat, dapat dideteksi tiga tahun setelah infeksi tetapi imunitas hanya dapat bertahan selama 1 tahun.^{8,15}

Walaupun peningkatan imunitas berperan penting dalam resolusi COVID-19, akan tetapi hanya sedikit yang diketahui mengenai keberadaannya terhadap SARS-CoV-2. Apakah imunitas terbentuk setelah terinfeksi, berapa lama imunitas bertahan setelah terinfeksi, apakah dapat melindungi dari infeksi berikutnya, dan apakah dapat mencegah atau mengurangi keparahan gejala saat reinfeksi. Bahkan sampai saat ini belum banyak penelitian mengenai hal tersebut.^{16,17}

Pada penelitian ini kami ingin mengetahui respons imun, dan aktivitas antibodi netralisasi antara penyintas COVID-19, penyintas COVID-19 dengan vaksinasi, dan juga orang sehat yang mendapat vaksinasi yang diamati selama 90 hari dengan pengambilan sampel sebanyak 3 kali yaitu hari ke-0, hari ke-30, dan hari ke-90. Vaksin yang digunakan adalah vaksin inaktivasi SARS-CoV-2 CoronaVac® dari Sinovac dengan 2 dosis interval 28 hari. Sampel penelitian ini diambil di RSUP dr. Tadjuddin Chalid Makassar, kemudian sampel disimpan di Laboratorium Biologi Molekuler RSP Universitas Hasanuddin yang selanjutnya diperiksa di Laboratorium Vaccinology dan Applied Immunology Universitas Kanazawa.

B. Rumusan Masalah

Virus SARS-CoV-2 telah menimbulkan pandemi COVID-19. Meskipun demikian, individu yang terinfeksi virus tersebut akan berusaha mengembangkan respons imun humoral. Respons antibodi diinduksi oleh antigen atau protein virus, dan hampir semua individu mampu mengembangkan antibodi netralisasi.

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, secara umum dapat dirumuskan masalah penelitian: *“Bagaimana respons imun humoral penyintas COVID-19, dan Penyintas COVID-19 dengan vaksinasi terhadap antigen receptor binding domain, spike 1, dan protein nukleokapsid dari SARS-CoV-2?”*

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui respons imun penyintas COVID-19, dan penyintas COVID-19 dengan vaksinasi terhadap antigen *receptor binding domain* (RBD), spike 1, dan protein nukleokapsid dari SARS-CoV-2.

2. Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi dinamika titer antibodi anti-RBD, anti-S1, dan anti-NP pada hari ke-0, hari ke-30, dan hari ke-90 pada penyintas COVID-19, penyintas COVID-19 dengan vaksinasi, dan orang sehat dengan vaksinasi.
2. Mengetahui korelasi antara titer antibodi anti-RBD, anti-S1, dan anti-NP dengan kemampuan antibodi netralisasi pada penyintas covid-19, penyintas COVID-19 dengan vaksinasi, dan orang sehat dengan vaksinasi.

D. Manfaat Penelitian

1. Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada kalangan akademisi medis dan tenaga medis mengenai antibodi humoral yang terlibat pada COVID-19 khususnya RBD, spike 1, dan protein nukleokapsid, sehingga dapat dijadikan sebagai pedoman dalam penentuan kebijakan tata laksana COVID-19.

2. Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan bisa memberikan informasi kepada masyarakat akan berbagai karakteristik antibodi humoral yang terlibat pada COVID-19 khususnya RBD, spike 1, dan protein nukleokapsid.

3. Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan bisa memperkaya pengetahuan di bidang Immunologi dan Penyakit Paru, terkhusus kaitannya dengan respon imun humoral penyintas COVID-19 terhadap RBD, spike 1, dan protein nucleokapsid.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Corona Virus 19 (COVID-19)

1. Epidemiologi

a. Kronologis wabah

Akhir tahun 2019, ditemukan beberapa kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya di Wuhan, Propinsi Hubei, China. Penyakit ini menyebar secara cepat ke seluruh daratan China dan seluruh dunia. Pada awal kejadian, dilaporkan bahwa semua penderita memiliki riwayat kontak dengan pasar Huanan.^{18,19} Sejak kejadian itu, penderita demam dan batuk terus bertambah. Pada tahap awal terjadi pneumonia kemudian berkembang secara cepat menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) yang akhirnya gagal napas dan berbagai komplikasi lainnya.¹⁹

Pada 7 Januari 2020 diidentifikasi virus corona baru melalui sampel apusan tenggorokan satu penderita oleh *Chinese Center for Disease Control and Prevention*, dan kemudian WHO menyebutnya sebagai nCoV 2019 (Huan,Chen). Situasi yang semakin memburuk, WHO menyatakan kejadian luar biasa sebagai *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC), kemudian WHO mengumumkan sebagai penyakit epidemi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 sebagai *corona virus disease 2019* (COVID-19).¹⁹

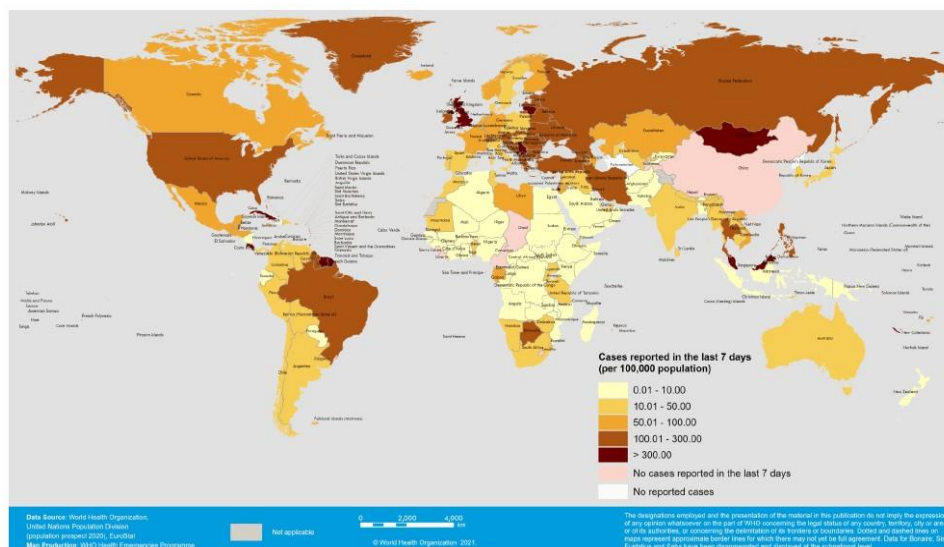
Maret 2020 WHO mendeklarasikan pandemi, kejadian pneumonia coronavirus ini adalah yang ketiga sejak 20 tahun terakhir. November 2002, betacoronavirus baru yang disebut *severe acute respiratory syndrome*

coronavirus (SARSCoV) muncul di Guangdong, China. Pada tahun 2012, *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV) ditemukan pertama kali di Saudi Arabia.^{18,20}

b. Sebaran dan prevalensi wabah global

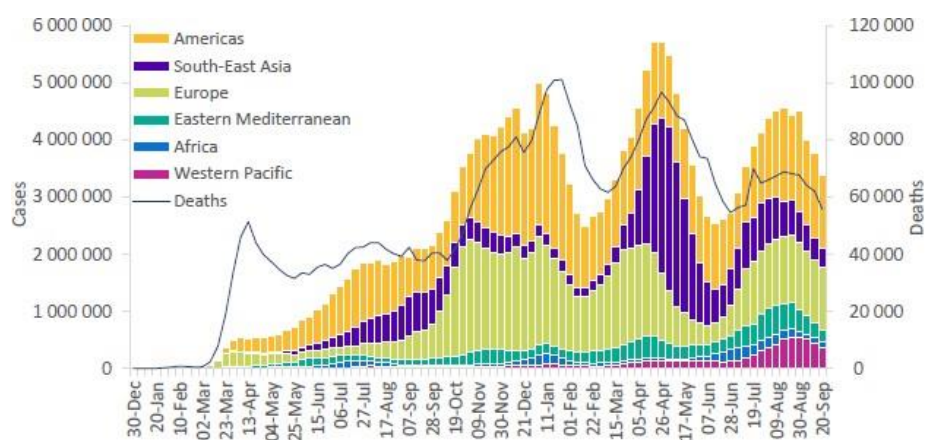
Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus diidentifikasi pada awal Januari 2020 dan *sekuensing* genetiknya dipublikasikan pada tanggal 11-12 Januari 2021. Urutan genetika lengkap SARS-CoV-2 berasal dari kasus manusia pertama dan virus diisolasi dari banyak kasus di China dan seluruh dunia yang menunjukkan bahwa ekologi SARS-CoV-2 berasal dari populasi kelelawar.²¹

World Health Organization melaporkan sampai dengan tanggal 30 Juni 2020, 10.185.374 kasus konfirmasi dengan *case fatality rate* (CFR) 4,9%. Negara yang paling banyak melaporkan kasus konfirmasi adalah Amerika Serikat, Brazil, Rusia, India, dan United Kingdom. Sementara, negara dengan angka kematian paling tinggi adalah Amerika Serikat, United Kingdom, Italia, Perancis, dan Spanyol.²² Thailand merupakan negara pertama di luar China yang melaporkan adanya kasus COVID-19. Negara berikutnya setelah Thailand, yang melaporkan kasus pertama COVID-19 adalah Jepang dan Korea Selatan yang kemudian berkembang ke negara-negara lain. Peta sebaran COVID-19 di dunia dapat dilihat pada gambar 1.²²



Gambar 1. Peta sebaran Covid-19 (WHO weekly report 59)²³

Jumlah kasus COVID-19 mingguan secara global terus menurun minggu ini dengan lebih dari 3,3 juta kasus dilaporkan antara 20-26 September 2021. Ini menjadikan jumlah kumulatif kasus terkonfirmasi yang dilaporkan secara global menjadi 231 juta. Penurunan terbesar dalam kasus mingguan baru dilaporkan dari Wilayah Mediterania Timur (17%), diikuti oleh Wilayah Pasifik Barat (15%), Wilayah Amerika (14%), Wilayah Afrika (12%) dan Wilayah Asia Tenggara (10%); sementara kasus mingguan di Wilayah Eropa serupa dengan minggu sebelumnya dapat dilihat di gambar 2.²⁴



Gambar 2. Laporan kasus COVID-19 mingguan menurut wilayah WHO dan kematian global, 26 September 2021 (WHO weekly report 59).²³

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh CDC China, diketahui bahwa kasus paling banyak terjadi pada pria (51,4%) dan terjadi pada usia 30-79 tahun dan paling sedikit terjadi pada usia <10 tahun (1%). Sebanyak 81% kasus merupakan kasus yang ringan, 14% parah, dan 5% kritis.²⁵ Orang dengan usia lanjut atau yang memiliki penyakit bawaan diketahui lebih berisiko untuk mengalami penyakit yang lebih parah.²⁶

c. Sebaran dan prevalensi wabah di Indonesia

Indonesia melaporkan kasus pertama COVID-19 pada tanggal 2 Maret 2020 dan jumlahnya terus bertambah hingga sekarang. Sampai dengan tanggal 2 Oktober 2021 Kementerian Kesehatan melaporkan 4.218.142 kasus konfirmasi COVID-19 yang tersebar di 34 provinsi dengan DKI Jakarta, Jawa Barat dan Jawa Tengah sebagai provinsi paling terpapar SARS-CoV-2 di Indonesia. Sebanyak 51,5% kasus terjadi pada laki-laki. Kasus paling banyak terjadi pada rentang usia 45-54 tahun dan paling sedikit terjadi pada usia 0-5 tahun.²⁶

d. Morbiditas dan mortalitas covid-19.

Kematian COVID-19 (20-26 September 2021), hampir 55.000 kasus dilaporkan secara global dalam seminggu terakhir, turun 10% dibandingkan dengan minggu sebelumnya. Ini menyebabkan jumlah kumulatif kematian menjadi lebih dari 4.7 juta. Jumlah kematian mingguan baru yang dilaporkan menunjukkan penurunan besar (>15%) untuk semua wilayah kecuali untuk Wilayah Eropa, yang melaporkan jumlah kematian mingguan yang sama dibandingkan dengan minggu sebelumnya, dan Wilayah Afrika yang melaporkan sedikit peningkatan (5%). Penurunan terbesar dalam kematian mingguan dilaporkan dari Wilayah

Pasifik Barat, dengan penurunan 24% dibandingkan dengan minggu sebelumnya.²⁴

Case fatality rate (CFR) dibutuhkan untuk menentukan seberapa mematikkannya COVID-19, yang merupakan ratio dari jumlah kematian dibandingkan jumlah kasus yang terinfeksi.²⁷ Kasus kematian di Indonesia per tanggal 2 Oktober 2021 sekitar 142.115 dengan *case fatality rate* (CFR) 3,36%. Angka kematian tertinggi ditemukan pada pasien dengan usia 55-64 tahun.²⁶

Usia lanjut diduga berhubungan dengan tingkat kematian. CDC Cina melaporkan bahwa CFR pada pasien dengan usia ≥ 80 tahun adalah 14,8%, sementara CFR keseluruhan hanya 2,3%. Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian di Italia, di mana CFR pada usia ≥ 80 tahun adalah 20,2%, sementara CFR keseluruhan adalah 7,2%.²⁶

Tingkat kematian juga dipengaruhi oleh adanya penyakit bawaan pada pasien. Tingkat 10,5% ditemukan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, 7,3% pada pasien dengan diabetes, 6,3% pada pasien dengan penyakit pernapasan kronis, 6% pada pasien dengan hipertensi, dan 5,6% pada pasien dengan kanker.²⁶

2. Nama, klasifikasi virus, dan karakteristik virus

Pada 11 Februari 2020, *the International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) memberi nama virus penyebab COVID-19 sebagai *severe acute respiratory syndrome corona virus-2* (SARS-CoV-2).¹⁹

Berdasarkan ICTV klasifikasi Covid-19 adalah sebagai berikut:²⁸

Realm : *Riboviria*

Kingdom : *Orthornavirae*

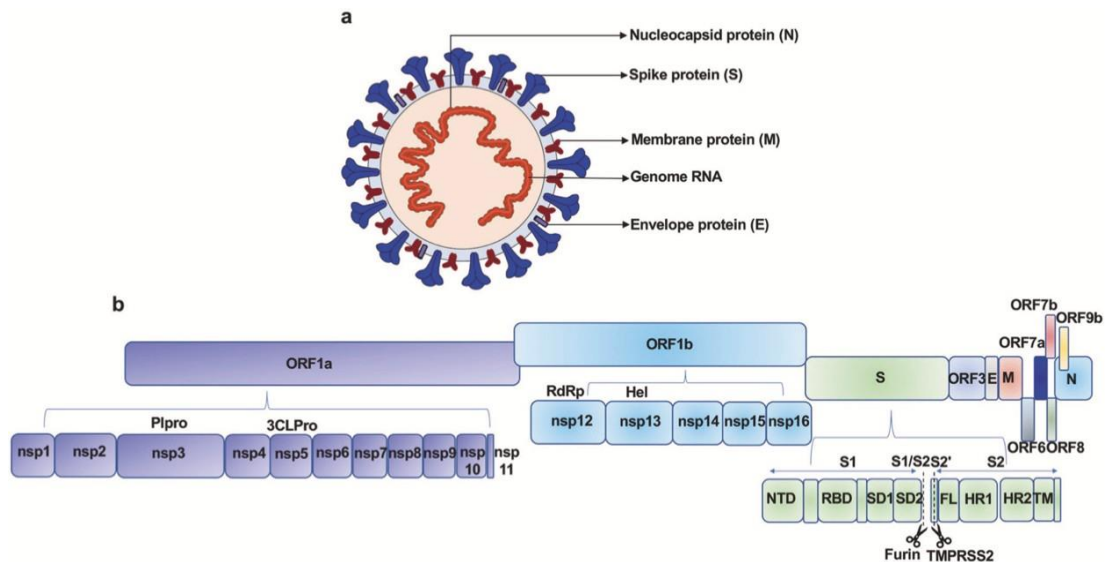
Filum : *Pisuviricota*

Kelas : *Pisoniviricetes*
Order : *Nidovirales*
Suborder : *Cornidovirineae*
Famili : *Coronaviridae*
Genus : *Betacoronavirus*
Spesies : *corona virus -19 (COVID-19)*

Semua virus dalam order *Nidovirales*, SARSCoV dan MERS-CoV merupakan virus RNA rantai tunggal, (*5'-capped single stranded positive-sense*), besar, dan beramplop (9) dengan ukuran 26-32kb dan terdiri paling sedikit 6 *open reading frames* (ORFs). *Open reading frame* (ORF 1a/b) terdiri dari sekitar 2/3 dari genome dan mengkode replikasi protein (gambar 3).^{20,29}

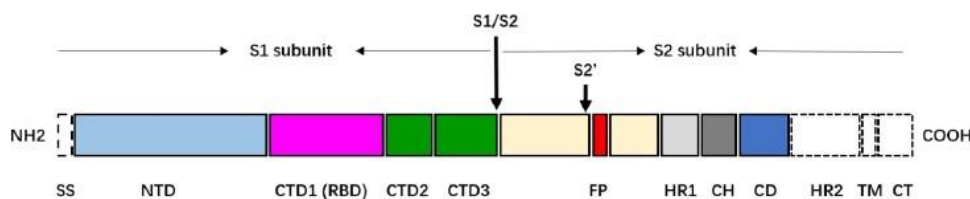
Polipeptida ORF 1a dan ORF 1b berukuran besar, umumnya berubah secara berurutan menjadi pp 1a dan pp 1ab, yang mengkode 16 *non-struktural protein* (nsp1-nsp16)^{15,21,30}. Polipeptida terbelah menjadi 2 *protease*, yaitu *papain like protease* (PLpro; sesuai untuk nsp3) dan *protease* utama, 3 *chymotrypsin-like protease* (3CLpro; sesuai untuk nsp5). Protein non-struktural ini mengatur ulang membran yang berasal *rough endoplasmic reticulum* (RER) di dalam *double membran vesicles*, tempat dimana replikasi dan transkripsi terjadi.²⁰

Membran virus corona terdiri dari glikoprotein transmembran (M), glikoprotein spike (S), protein envelope (E), dan dikelilingi oleh nukleokapsid (N) yang fleksibel atau tidak beraturan, mungkin berbentuk heliks.^{29,31}



Gambar 3. Struktur genom dan virion virus corona. Diagram skematik genom dan partikel dari SARS-CoV-2. a. Empat protein struktural meliputi protein spike (S), membran (M), nucleocapsid (N), dan envelop E. b. genome secara berurutan terdiri dari ORF1a-ORF1b-S-ORF3-E-M-ORF6-ORF7 (7a dan 7b)-ORF8-ORF9b-N. Enam belas protein non struktural (nsp 1-11, 12-16) dikodekan secara berurutan sebagai ORF1a, dan ORF1b, dan 6 protein aksesori. Papain like protease (Plpro), 3C-like proteinase (3CLPro), RNA dependent RNA polymerase (RdRp), Helicase (Hel), S dikodekan N-Terminal Domain (NTD), Receptor Binding Domain (RBD), Subdomain 1 (SD1), Subdomain 2 (SD2), fusion loop (FL), heptad repeat 1 (HR1), heptad repeat 2 (HR2), transmembrane domain (TM). Garis putus-putus menandakan S1/S2 dan S1' bagian yang terbelah oleh furin dan TMPRSS2.³²

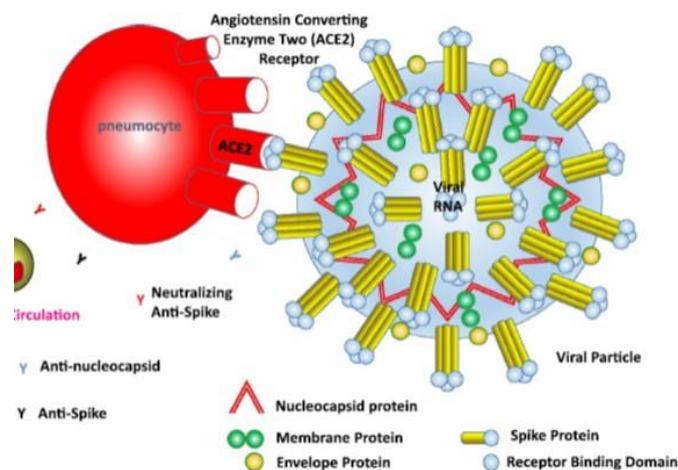
Di antara struktural protein dari coronavirus, spike (S) dan protein nukleocapsid (NP) merupakan imunogenitas yang utama.^{33,34} Spike protein terdiri dari 2 sub unit yang terdiri dari spike 1 (S1) dan spike 2 (S2).¹⁵ Struktur spike 1 terdiri dari 4 domain berbeda yang membungkus bagian atas dari *bundle helix* terdiri dari N-terminal domain (NTD), C-terminal domain 1 (CTD1) dimana *receptor binding domain* (RBD) berada dan CTD2, CTD3 (gambar 4).³⁵



Gambar 4. Diagram skematik yang menunjukkan urutan dan domain Spike protein dari SARSCoV-2³⁶

Spike 1 berperan penting sebagai fusi dan pintu masuknya virus ke dalam sel inang.^{33,37} Spike 2 terlibat dalam fusi antara *envelope* virus dan membran seluler saat berikatan.¹⁵ Protein nukleocapsid merupakan kumpulan nukleoprotein yang berikatan dengan genome RNA virus yang berada dalam virion.³⁸ Protein nucleocapsid memiliki banyak fungsi yang terkait dengan pengemasan RNA virus, transkripsi, dan replikasi virus.¹⁵

Receptor binding domain (RBD) spike 1 berikatan dengan reseptor peptida domain (PD) dari *angiotensin – converting enzyme 2* (ACE2) (Gambar 5).³⁹ Diidentifikasi target reseptor untuk SARSCoV dan SARS-CoV-2 adalah ACE2, merupakan suatu enzim di permukaan sel yang berkontribusi untuk mengontrol tekanan darah. Enzim ini berikatan dengan spike protein dengan afinitas yang tinggi.^{37,38} Ikatan spike dengan ACE2 dengan afinitas yang tinggi diyakini sebagai satu alasan penyebab efisiensi infeksi virus baru menjadi tinggi dan diduga kuat penyebab transmisi dari manusia ke manusia.^{15,40} Ikatan SARS-CoV-2 dengan ACE2 menunjukkan afinitas yang lebih tinggi dari SARSCoV sekitar 10-20 *fold*.³⁷



Gambar 5. Reseptor binding domain dari spike1 protein langsung berinteraksi dengan reseptor inang sel *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) pada sel epitelial alveolar manusia.^{41,42}

B. Penyintas COVID-19

Berdasarkan Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI), penyintas COVID-19 adalah orang yang mampu bertahan hidup melawan COVID-19. Penyintas COVID bisa juga disebut orang yang sembuh dari COVID-19.⁴³ Menurut Kemenkes, jumlah pasien yang sembuh dari COVID-19 hingga tanggal 13 Oktober 2021 di seluruh dunia sekitar 217.306.219 dan Indonesia mencapai 4.067.684 orang. Mereka inilah yang disebut penyintas COVID-19.

Pada awal pandemi, WHO menentukan kriteria pasien sembuh harus menunjukkan hasil negatif sebanyak dua kali berturut-turut dari tes *real time-polymerase chain reaction* (RT-PCR). Namun, dengan beberapa pertimbangan seperti: swab masih dapat positif setelah beberapa minggu, dan tidak semua fasilitas kesehatan mempunyai sarana dan prasarana untuk melakukan tes RT-PCR tersebut sehingga WHO pun memperbarui kriteria sembuh pasien COVID-19 pada Mei 2020 lalu.⁴⁴ Kriteria terbaru inilah yang dijadikan acuan dalam merevisi pedoman penatalaksanaan COVID-19 yang tertuang dalam Keputusan Menteri Kesehatan.

Keputusan Menteri Kesehatan (KMK) nomor HK.01.07/Menkes/413/2020, kondisi pasien dinyatakan sembuh apabila telah memenuhi kriteria selesai isolasi dan mendapatkan surat pernyataan selesai pemantauan. Surat ini dikeluarkan berdasarkan penilaian dokter di fasyankes tempat dilakukan pemantauan atau oleh dokter penanggung jawab pelayanan (DPJP). Definisi sembuh ini berlaku pada pasien konfirmasi tanpa gejala, gejala ringan, gejala sedang, dan gejala berat/kritis.⁴⁵

Penyintas COVID-19 dapat sembuh sempurna, tetapi dapat juga menunjukkan gejala sisa seperti, batuk, sesak, pilek, demam, fatigue-malaise,

pegal-pegal, bahkan rasa cemas yang berlebihan. Keadaan ini disebut *sequelae* atau sindroma *post acute* COVID-19. Saat ini belum ada definisi yang berlaku *universal* untuk menjelaskannya. Para klinisi mulai memberikan perhatian yang lebih karena kasus COVID-19 di seluruh dunia yang berlanjut terus, sehingga perlu untuk memahami kejadian setelah penderita sembuh dari infeksi akut SARS-CoV-2.⁴⁶

Greehalgh dan kawan-kawan mengusulkan periode *post acute* COVID-19 dimulai 3 pekan setelah onset gejala, sementara untuk kronik COVID-19 didefinisikan sebagai gejala yang persisten berlanjut sampai 12 minggu setelah gejala awal.⁴⁷ Hal ini didasari pada: 1. Berdasarkan gejala klinis, umumnya infeksi SARS-CoV-2 tidak bergejala atau ringan sehingga merupakan waktu yang tepat untuk pemulihan dari penyakit respirasi akibat virus; 2. Kemampuan replikasi virus yang tidak mengalami pemulihan setelah 10 hari pada kasus ringan- sedang atau setelah 20 hari pada kasus berat - kondisi kritis dan disesuaikan dengan data virologi; 3. Median dari durasi *polymerase chain reaction* (PCR) yang positif pada pasien yang bergejala adalah 24 hari dan mean dari durasi pasien tidak bergejala ada 24,5 hari.⁴⁶

C. Respons Imun Terhadap Infeksi SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 merupakan virus yang unik karena dapat menularkan dari penderita Covid-19 dan bahkan individu yang terinfeksi tetapi tidak menunjukkan gejala (orang tanpa gejala).³⁸ Spektrum klinis COVID-19 sangatlah bervariasi, dari gejala ringan seperti *flu like syndrome* sampai pneumonia berat yang dapat mengakibatkan kematian.⁴⁰

Ada 3 tipe imunitas yaitu *passive immunity*, *innate immunity* (respons cepat), dan *adaptive immunity* (respons lambat). *Passive immunity* terdiri atas 2 tipe yaitu *natural immunity* yang berasal dari maternal dan *artificial immunity* berasal dari obat-obatan dan vaksin.⁴¹

Baris pertama dari pertahanan kekebalan adalah hambatan fisik dan kimia yang mencoba untuk memblokir masuknya mikroba. Ketika penghalang ini dapat ditembus, mikroba akan diperangi oleh komponen sistem *innate immunity* yang bertindak segera mengeradikasi infeksi.^{7,48} Komponen *innate immunity* tersebut antara lain neutrofil, monosit, makrofag, sel dendritik, sel epitelial, sel natural killer, sel mast, dan beberapa sitokin dan mediatornya.⁴⁹

Innate immunity yang juga merupakan *natural immunity* disebut juga *native immunity* atau imunitas non spesifik, umumnya ditemukan pada individu sehat, dipersiapkan untuk menghambat masuknya mikroba dan secara cepat mengeliminasi ketika mikroba masuk ke dalam jaringan inang. Imunitas ini dapat mengenali struktur yang diekspresikan oleh berbagai kelas mikroba.^{7,48} Jika *innate immunity* gagal, sistem *adaptive immunity* akan diaktivasi.⁵⁰

Sementara *adaptive immunity* sebagai imunitas spesifik atau *acquired immunity*, membutuhkan proliferasi dan diferensiasi dari sel limfosit sebagai respon terhadap mikroba sebelum dapat memberikan pertahanan yang efektif. Sistem *adaptive immunity* terdiri dari limfosit dengan reseptor yang sangat beragam dan bervariasi untuk mikroba asing, produk dari sel ini yaitu antibodi. Sel limfosit dari *adaptive immunity* mengekspresikan reseptor yang secara spesifik mengenali lebih banyak variasi molekul yang dihasilkan oleh mikroba, serta molekul non infeksius.^{7,48}

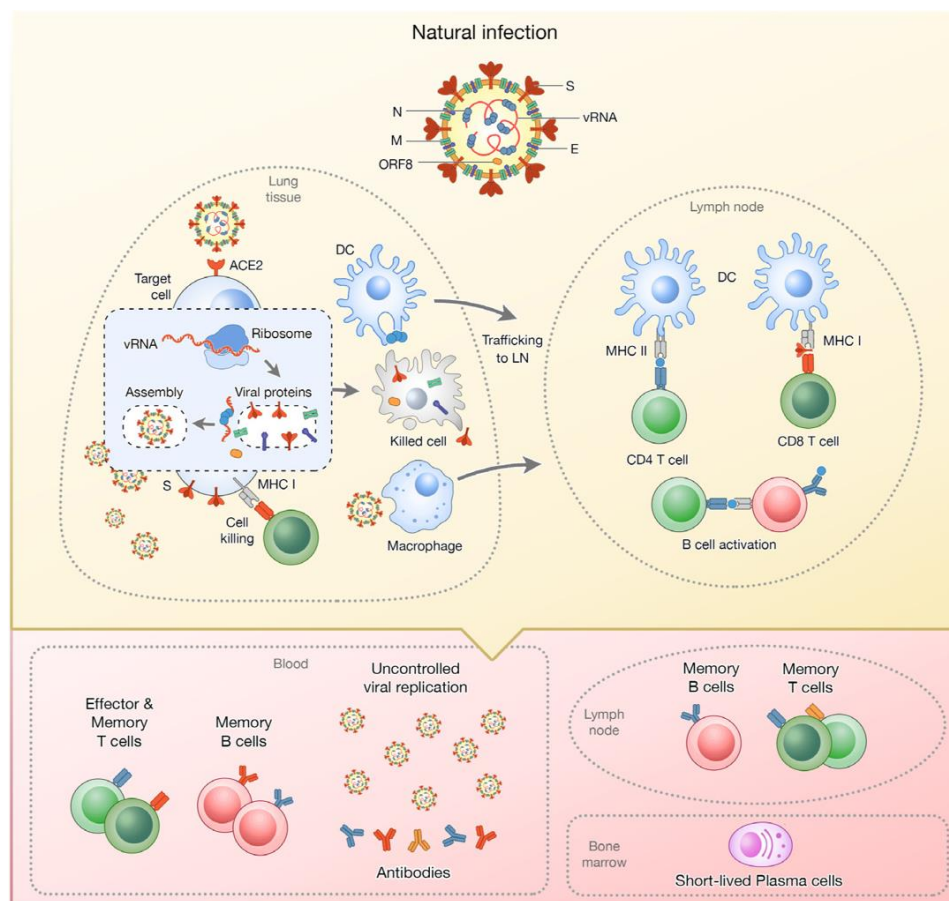
Ada dua tipe *adaptive immunity*, yaitu imunitas humoral (*humoral immunity*) dan imunitas seluler (*Cell-mediated immunity*). Imunitas humoral dimediasi oleh protein yang disebut antibodi, yang diproduksi oleh limfosit B. Antibodi berperan melawan mikroba dengan cara mencegah mikroba tersebut memasuki jaringan sel dan menetralkan toksin yang dibentuk oleh mikroba. Pertahanan terhadap mikroba yang berhasil memasuki sel *host* disebut dengan imunitas seluler yang diperantarai sel yaitu limfosit T. *Cell mediated immunity* ini melawan organisme intraseluler yang dapat bertahan hidup dan bereplikasi di dalam sel.⁴⁸ Respons imun humoral dan seluler terhadap SARS-CoV-2 sangatlah penting.⁴⁰ Pada manusia, respons imun humoral terhadap infeksi/ patogen-antibodi spesifik, menetralkan dan mencegah penyebaran penyakit.⁴²

Respons imun yang tepat akan melindungi tubuh dari replikasi virus SARS-CoV-2 dan cedera jaringan. Perubahan *innate dan adaptive immunity* berhubungan dengan patogenesis dan tingkat keparahan penyakit. Invasi virus memicu inflamasi yang merupakan mekanisme pertahanan *innate immunity* yang pertama.⁵¹

Komponen utama pada respons imun adaptif adalah sel T yang melawan infeksi virus. Pada lingkungan kekebalan normal, respons sel T melawan SARS-CoV-2 bila sel epitel dan makrofag terinfeksi mendegradasi partikel virus dan menyajikannya ke sel T CD8⁺ melalui major histocompatibility Class I (MHC) melepaskan granule sitotoksik (CTL). Selain itu makrofag mendeteksi SARS-CoV-2 dan menyajikan peptide turunan virus ke sel T CD4⁺ melalui interaksi dengan MHC Class II.⁵² Sel T terdiri dari CD8⁺ penting sebagai sitotoksitas spesifik untuk sel yang terinfeksi, sedangkan CD4⁺ berperan penting untuk mengaktifkan sel CD8⁺ dan sel B serta menghasilkan sitokin yang mendukung rekrutmen sel.⁵³ Selain itu Sel T CD4⁺ juga berfungsi mengontrol replikasi SARSCoV dan pembersihan virus

yang sempurna. Sementara CD8⁺ melindungi inang dari infeksi SARSCoV yang mematikan oleh beberapa sitokin seperti interferon- γ (IFN- γ), tumor necrotizing factor- α (TNF- α), dan interleukin-2 (IL-2) dan molekul sitolitik (granzym B) (gambar 6).⁴⁸

Sindrom pelepasan sitokin menyebabkan respons inflamasi pada paru dan sistemik. Peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), TNF- α , dan interleukin 6 (IL-6) dikaitkan dengan kegagalan multi organ yang dapat mengakibatkan cedera miokard, hipotensi, dan syok. Kombinasi gejala ini ditemukan pada kasus yang berat, disebut "sindroma sepsis virus".⁵³



Gambar 6. Immunogenesis pada infeksi alami SARS-CoV-2. Virus ini menginfeksi sel target di jaringan paru-paru melalui reseptor dan koreseptor ACE-2 (tidak diperlihatkan), di mana virus membajak proses ribosom inang untuk mentranskripsi RNA virus (gRNA) menjadi protein virus, ditunjukkan sebagai lonjakan (S, merah),

matriks (M, hijau), amplop (E, ungu), nukleoprotein (N, biru) dan salah satu dari enam protein non-struktural (ORF8, oranye). Ekspresi protein virus dari sel yang terinfeksi menyebabkan pembunuhan sel oleh T sitotoksik atau sel pembunuh alami. Sel penyaji antigen (APC) seperti sel dendritik (DC) dan makrofag menelan protein virus dari sel yang terbunuh atau seluruh virion, sebelum beredar ke kelenjar getah bening (LN). Dalam LN, antigen virus disajikan oleh APC melalui molekul kompleks histokompatibilitas utama (MHC) kelas I dan II ke reseptor sel T dari sel T CD8 dan CD4 naif, masing-masing, untuk memulai aktivasi dan diferensiasi menjadi efektor atau sel T memori. Sel B naif yang menghadirkan antigen virus melalui MHC II diaktifkan oleh sel T CD4 di LN, memulai diferensiasi menjadi sel B memori dan sel plasma penghasil antibodi. Induksi kekebalan dari satu infeksi juga menghasilkan sel plasma berumur pendek di sumsum tulang. Antibodi yang dihasilkan bersifat multivalen dan dapat bersifat menetralkan, yaitu antibodi anti-S, atau tidak menetralkan virus. Outcome penyakit ditentukan oleh perlombaan senjata antara replikasi virus melawan induksi imunitas humoral dan seluler.¹¹

Peneliti Jerman menemukan respons imun seluler pada 18 penderita COVID-19 dengan cara mengisolasi *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) dan menstimulasinya dengan sejumlah peptide dari protein spike (S). Menggunakan flow cytometry, mencari penanda aktivasi yang mengidentifikasi antigen reaktif sel T CD4⁺. Terdeteksi sel T CD4⁺ yang melawan N- terminal sebanyak 67% dan 83% C -terminal dari peptide spike.⁵⁴

Penelitian terbaru secara tegas menunjukkan bahwa tingkat keparahan COVID-19 berkorelasi positif dengan derajat inflamasi. Zang dan kawan-kawan, menemukan 19 penderita COVID-19 derajat berat menunjukkan tanda-tanda hiperinflamasi dibandingkan kasus ringan. Namun, pada anak-anak yang menderita COVID-19 derajat ringan ditemukan profil inflamasi yang lebih sedikit dibandingkan orang dewasa dengan derajat keparahan penyakit yang sama.⁵⁵

1. Antibodi

Ketika patogen dalam hal ini virus pertama kali masuk ke dalam tubuh, sistem imun tidak bekerja dengan baik, dan penyakit dapat muncul. Skenario ini juga terjadi

pada COVID-19 yang dapat menimbulkan infeksi traktus respiratorius dan bermanifestasi ekstra pulmoner.⁵⁰

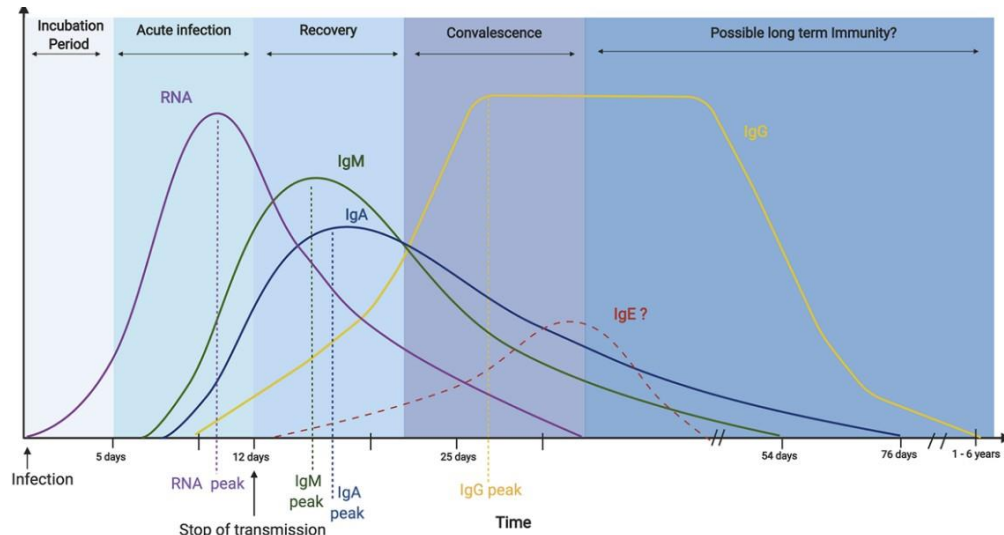
Virus SARS-CoV-2 masuk ke sel inang melalui interaksi dengan reseptor spesifik yaitu ACE2 terutama pada tipe II *transmembrane serine protease* (TMPRSS2) melalui cara endositosis. *Receptor binding domain* di C-terminal dari S1 mempunyai afinitas yang sangat tinggi terhadap reseptor ACE2 sehingga di antara organ yang mempunyai reseptor ACE2, sel-sel epitelial bronkus dan alveoli merupakan target utama virus ini.⁵¹ Protein ACE2 merupakan bagian dari *renin angiotensin system* (RAS) yang dapat ditemukan di beberapa lokasi. Selain paru, terdapat juga di epitelial olfaktorius, usus, ginjal, dan pembuluh darah.⁵⁰

Replikasi virus kemudian terjadi dan dilepaskan oleh sel inang, sebagian virus akan ditelan dan dicerna oleh *antigen presenting cell* (APC) seperti makrofag atau sel dendritik. Fragmentasi antigen SARS-CoV-2 akan dipresentasikan ke sel T *helper* (Th), yang selanjutnya berinteraksi dan mengaktifasi sel B. Kemudian sel B yang teraktivasi tersebut akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma atau sel memori dengan ikatan reseptor afinitas tinggi untuk antigen SARS-CoV-2.

Sekresi sel plasma menghasilkan reseptor spesifik untuk SARS-CoV-2 seperti antibodi Imunoglobulin M (IgM), Imunoglobulin A (IgA), dan Imunoglobulin G (IgG).⁴²

Meskipun dinamika respons imun pada COVID-19 tidak sepenuhnya dipahami. Antibodi SARS-CoV-2 diproduksi dalam jumlah yang besar pada penderita derajat berat.⁵⁶ Antibodi IgM biasanya diproduksi oleh sel-sel imun inang selama tahap awal infeksi virus dan sekitar 10% dari seluruh antibodi yang berada dalam serum,⁴² kemudian diikuti oleh IgA secretory (sIgA) bertanggung jawab pada imunitas mukosa yang terbentuk hari ke-5 di traktus respiratori.⁵¹ Imunoglobulin G seringkali merupakan antibodi yang paling melimpah dalam darah sekitar 75% dari

seluruh antibodi dan memainkan peran yang lebih menonjol pada tahap infeksi selanjutnya dan dalam membentuk memori kekebalan jangka panjang (gambar 7).⁴²



Gambar 7. Karakteristik dari isotipe antibodi dan perkiraan waktu dari infeksi SarsCov-2 dan kemungkinan timbulnya imunitas.¹⁵

Antibodi IgM dan IgA mencapai puncak 2-3 pekan setelah onset gejala (*Post Symptom Onset=PSO*) yang kemudian menurun, dan antibodi IgG masih dapat terdeteksi beberapa bulan setelah onset gejala. Namun, beberapa penelitian juga melaporkan respons IgA spesifik virus terdeteksi sebelum IgM, meskipun implikasi dari pola ini tidak sepenuhnya dipahami. Hal yang menarik, level antibodi netralisasi terhadap SARS-CoV-2 terdeteksi, terlihat mulai menurun dalam waktu tiga bulan setelah infeksi, terutama di antara kasus-kasus ringan dan tanpa gejala.¹⁵

2. Antibodi Netralisasi (NAb)

Antibodi netralisasi sebagai kunci untuk penyembuhan dan perlindungan melawan penyakit. Antibodi netralisasi (NAb) terjadi ketika antibodi spesifik SARS-CoV-2 berikatan dengan antigen virus dan mencegah interaksi virus untuk masuk ke sel inang.⁴² Individu yang sembuh dari COVID-19 menghasilkan IgG yang berfungsi

untuk menetralisasi RBD, spike, dan protein nucleocapsid dari SARS-CoV-2 dengan harapan kemungkinan kemampuan netralisasi yang besar. Namun, kenyataannya antibodi ini berkekuatan rendah pada sebagian besar infeksi SARS-CoV-2 derajat ringan dibandingkan dengan yang lebih berat.⁵⁷

Protein nukleocapsid banyak diekspresikan selama infeksi, protein ini mampu menginduksi produksi antibodi tingkat tinggi sehingga cocok menjadi target untuk uji serologis. Namun, protein nukleocapsid tidak terlibat dalam entri virus dan dilindungi dari antibodi oleh *envelope* virus, sehingga sebagian besar antibodi protein nukleocapsid tidak dapat dinetralisasi.⁵⁸ Hal ini ditunjukkan oleh satu penelitian tentang imunisasi dengan protein nukleocapsid dari virus SARS-CoV-2 yang menginduksi antibodi dengan aktivitas penetralisasi yang tidak terdeteksi.⁵⁹

Antibodi berada dalam darah atau diproduksi secara *de novo* oleh sel B memori dan sel plasma selama paparan ulang antigen virus. Antibodi ini berperan langsung sebagai netralisasi saat virus masuk untuk mencegah reinfeksi (sebagai imunitas sterilisasi) atau dengan menandai antigen virus yang diekspresikan pada permukaan sel yang terinfeksi sehingga memicu fungsi efektor Fc.¹⁵

Antibodi netralisasi (NAb) alami, efisien memblokir virus masuk ke dalam inang untuk membatasi infeksi dan berperan sangat intens untuk proteksi infeksi pada tahap akhir dan mencegah reinfeksi.⁴¹ Antibodi netralisasi (NAb) dipertimbangkan sebagai kunci utama terjadinya penyembuhan dan kemampuan proteksi melawan virus, tetapi pada SARS-CoV-2 hanya sedikit data mengenai respons Antibodi netralisasi (NAb) pada pasien yang sembuh (penyintas) dan tidak diketahui berapa lama dapat melindungi terhadap infeksi berikutnya.³³

3. Antigen virus SARS-CoV-2

Molekul yang secara khusus dikenali oleh limfosit atau antibodi disebut antigen.⁴⁸ Efektivitas respons antibodi sangat bergantung pada kapasitas antibodi yang terbentuk untuk melawan antigen virus selama infeksi alami atau melawan antigen dari vaksin yang terpapar virus. Pada kasus COVID-19, antigen virus yang menjadi sasaran sebagian besar antibodi adalah spike dan protein nukleokapsid virus.¹⁵ Penelitian yang dilakukan pada 285 penderita terkonfirmasi COVID-19, ditemukan IgG pada seluruh penderita. Antibodi ini khususnya berikatan dengan rekombinan antigen yang mengandung nukleoprotein dan peptida dari spike SARS-CoV-2.⁶⁰ Penelitian yang dilakukan Bao dkk (2020), anti spike IgG dan IgM tidak terbentuk pada saat kadar sel T menurun, dan melakukan skrining serologi lebih dini memberikan hasil yang kurang signifikan. Namun, tampak kadar yang tinggi dari spike 1- CTD IgG dan IgM pada penderita yang sembuh dari infeksi SARS-CoV-2.⁶¹

D. Hal yang Mempengaruhi Respons Imun

Pada kondisi sehat, regulasi negatif dari respons imun terjadi pada paru dewasa. Namun regulasi negatif ini menurun bila terjadi infeksi virus di sistem respirasi.⁴⁹ Penelitian yang dilakukan Qin dan kawan-kawan di Wuhan menunjukkan bahwa 452 penderita COVID-19 mengalami disregulasi respons imun.⁶² Beberapa hal yang mempengaruhi respons imun sebagai berikut:

1. Genetika

Tahapan kunci transmisi virus corona dari kelelawar ke manusia adalah akuisisi mutasi protein spike virus yang memungkinkannya berikatan dengan lebih banyak reseptor sel inang manusia seperti ACE2 untuk SARS-CoV-2 dan

SARSCoV atau *dipeptidyl-peptidase IV* (DPP-IV) untuk MERS-CoV. Berbagai mekanisme yang dikodekan secara genetik untuk melawan transmisi virus baru dalam populasi, termasuk tidak ditemukannya reseptor virus pada sel inang, respons *innate immunity*, dan *adaptive immunity* terutama antibodi netralisasi. Resistensi genetika merujuk pada tidak ditemukannya reseptor pada sel inang yang diilustrasikan sebagai “elite resistors”. Tidak ada informasi mengapa ada beberapa orang dapat resisten terhadap infeksi SARS-CoV-2 karena perbedaan gen reseptor ACE2.⁶³

Resistensi genetik terhadap penyakit menular dengan menghambat transmisi mikroba, baik dengan hilangnya reseptor atau dengan respons imun. Keadaan ini tidak stabil dari waktu ke waktu karena varian mikroba dengan cepat terseleksi untuk menghindari resistensi dan kemampuan menularkan lebih baik. Setiap tahun kondisi resistensi yang tidak stabil berdasarkan pemblokiran transmisi virus, merupakan alasan mengapa dibutuhkan vaksin influenza musiman yang berbeda setiap tahun. Antibodi netralisasi secara kuat dan tahan lama ditimbulkan oleh virus influenza, menyebabkan seleksi yang kuat untuk virus yang bermutasi dan “*antigenic drift*” dalam epitop virus sehingga varian virus tidak lagi dikenali oleh kumpulan antibodi selanjutnya.⁶³

2. Nutrisi

Status nutrisi yang optimal merupakan hal yang esensial untuk sistem imun berfungsi dengan optimal, sehingga dapat melindungi dari infeksi virus. Lebih lanjut lagi, malnutrisi dan/ atau diet yang tidak seimbang merupakan penyebab yang utama imunodefisiensi di seluruh dunia, dapat terjadi pada bayi, anak, remaja, dan yang paling terpengaruh adalah usia lanjut.^{50,64}

Malnutrisi mempengaruhi respons *innate immunity* dan *adaptive immunity*. Penyakit kronik yang telah diketahui sebagai faktor risiko untuk COVID-19 yang berat, sering disertai malnutrisi energi protein (disebut juga malnutrisi terkait penyakit) dapat mengganggu aktivasi sel imun sehingga memungkinkan virus bertahan lebih lama dan meningkatkan sel inflamasi ke paru.⁶⁵

Beberapa vitamin seperti vitamin A, B6, B12, C, D, E, dan asam folat, serta trace element seperti zinc, besi, selenium, magnesium, dan copper berperan penting dan saling melengkapi dalam mendukung sistem *innate* dan *adaptive immunity*. Defisiensi atau status micronutrien yang suboptimal berdampak negatif pada fungsi imun dan dapat menurunkan pertahanan terhadap infeksi.⁶⁶

3. Usia

Pada usia tua respons imun menurun, dipengaruhi oleh berkurangnya fungsi dan ketersediaan *myeloid antigen presenting cell*. Penuaan berhubungan dengan menurunnya fungsi *adaptive immunity*. Pada usia tua ditemukan ketidakmampuan sel B berdiferensiasi ke dalam sel plasma sehingga produksi antibodi berkurang.⁴⁹ Insidens COVID-19 yang berat jauh lebih tinggi pada orang tua, dan hal ini juga berlaku pada SARSCoV. Pada orang tua banyak hal yang berubah seiring bertambah usia seperti mutasi dari *clonal hematopoietic stem cell* yang merupakan pencetus respons inflamasi.⁶³

Menurut Fialkowski, tanda serologis SARS-CoV-2 sangat berbeda antara anak dengan usia lanjut, diamati reaksi silang IgA dan IgG yang lebih tinggi pada usia lanjut, sedang pada anak menunjukkan peningkatan IgM.⁶⁰ Secara teori, imunitas humoral pada anak kurang “berpengalaman” yang dibuktikan dengan

kadar IgM yang lebih tinggi untuk menginduksi antibodi yang lebih kuat selama infeksi SARS-CoV-2. Meskipun antibodi terbentuk, ketika terdapat viral load intraseluler yang tinggi dalam tubuh, partikel virus melebihi kapasitas antibodi netralisasi dan kemampuan tubuh untuk menahan penyebaran virus terbatas. Hal ini bisa menjadi faktor penyebab pada infeksi SARS-CoV-2, di mana tingkat antibodi tidak berkorelasi positif dengan efektifitas imun untuk mengontrol infeksi.⁶⁷

Jika antibodi netralisasi bertahan setelah penderita sembuh dari COVID-19 dan virus tereliminasi, seharusnya penderita terlindungi dari reinfeksi untuk durasi yang tidak diketahui.⁶⁸ Infeksi yang hanya terbatas di saluran napas atas saja, menyebabkan respons sistem imun diperkirakan kurang kuat dan antibodi yang terbentuk mungkin dengan durasi yang lebih pendek. Pada anak kejadian infeksi tersebut hanya terlokalisir dan mungkin lebih rentan untuk terjadi reinfeksi. Imunitas yang berumur singkat secara khusus terbukti pada COVID-19 yang menyebabkan anak lebih rentan untuk reinfeksi dalam waktu 1 tahun. Virus SARS-CoV-2 dapat meloloskan diri dari antibodi netralisasi terhadap protein spike walaupun secara teoritis dapat membatasi infeksi.⁶⁰

Polimerase RNA virus, misal virus corona secara instrinsik rawan kesalahan dan memasukkan nukleotida yang salah ke dalam produk RNA setiap 10.000 base.⁶⁹ Beberapa substitusi nukleotida ini dapat mengubah urutan asam amino dari spike menyebabkan ikatan antibodi terganggu tetapi bukan pada perlekatan virus. Oleh karena itu, dampak perbedaan teori terkait usia dalam pembentukan antibodi masih belum jelas.⁶⁰

4. Keparahan Penyakit

Keparahan penyakit pada COVID-19 ditentukan sebagai berikut:^{22,70}

1. Ringan: gejala klinis ringan, dan tidak ada pneumonia di gambaran radiologi toraks.
2. Sedang: demam, gejala pernapasan, dan pneumonia terdeteksi di gambaran radiologi toraks.
3. Berat: ditemukan distress pernapasan dengan ≥ 30 kali per menit, saturasi oksigen (SO_2) $\leq 93\%$ pada saat istirahat, rasio tekanan parsial (PaO_2)/ konsentrasi O_2 (FiO_2) ≤ 300 mmHg, dan gambaran radiologi toraks lesi progresif $>50\%$ dalam waktu 24-48jam.
4. Kasus kritis: gagal napas yang membutuhkan ventilasi mekanik, syok, gagal multi organ, dan membutuhkan perawatan di intensive care unit.

Selama infeksi SARS-CoV-2, kebanyakan individu menunjukkan gejala klinis ringan atau tidak ada gejala atau terdapat gambaran radiografik berupa lesi di paru. Kemudian virus RNA aktif terlepas dan menularkan infeksi ke individu lain yang berkembang menjadi pneumonia yang berat. Hal ini menunjukkan replikasi virus di epitel saluran napas sangat tidak patogen dalam dirinya sendiri. Pada individu dengan gangguan pernapasan berat setelah infeksi SARS-CoV-2, tidak tampak perbedaan mencolok virus RNA pada sekresi saluran napas. Sebaliknya, bukti laboratorium tampak jelas keadaan hiperinflamasi dalam darah seperti limfositosis hemafagositik dengan peningkatan C-reaktif protein, interleukin 6 (IL-6), dan D-Dimer. Temuan ini menunjukkan kegagalan untuk mentoleransi virus, akan tetapi mekanisme toleransi mana yang tidak berfungsi, tidak diketahui.⁶³

Respons imun humoral pada penderita COVID-19 seringkali memiliki durasi yang terbatas dan sebagian besar antibodi melawan virus menunjukkan hipermutasi somatik yang terbatas pula. Memori sel B yang bertahan lama dan antibodi matur dengan afinitas yang tinggi terhadap patogen spesifik berasal

germinal centre dalam organ limfoid sekunder tidak ditemukan pada penderita COVID-19.⁵⁴ Ahli imunologi Amerika melakukan analisis terhadap sampel post mortem dari kelenjar getah bening dada (*thoracic lymph nodes*) dan limpa dari penderita COVID-19 yang fatal. Mereka mengamati bahwa tidak ada *germinal centre* dan penurunan yang mencolok sel B di *germinal centre* Bcl-6+. *Germinal centre* yang tidak berkorelasi dengan blok spesifik awal dalam diferensiasi sel T-Helper follicular Bcl-6+. Pada saat yang sama sel T Helper 1 melimpah dan produksi *tumor necrosis factor alpha* (TNF-a) yang menyimpang terlihat pada kelenjar getah bening penderita COVID-19. *Germinal centre* yang hilang menyebabkan akumulasi sel B teraktivasi yang berasal *non-germinal centre*. Temuan ini juga menjelaskan mengapa respons humoral tidak bertahan lama, imunitas humoral terganggu, dan rendahnya tingkat hipermutasi somatik antibodi penderita COVID-19 yang sembuh.⁵⁴

Kaneko dkk, limfopenia menandakan tidak terjadi peralihan IgM menjadi IgG, titer serum antibodi netralisasi yang rendah pada penderita yang dalam fase pemulihan akhir. Aktivasi sel B yang kuat dari *non-germinal centre* tidak menimbulkan memori yang berumur panjang atau sel B dengan afinitas tinggi.⁷¹ Penelitian lain yang dilakukan oleh Long dkk, di China menunjukkan respons antibodi terhadap infeksi. Penelitian terhadap 285 penderita COVID-19, yang ingin mengamati respons antibodi *acute* melawan protein spike (S) dan nukleokapsid (NP) virus. Setelah 3 pekan, onset gejala ditemukan antibodi IgG pada 100% penderita. Prevalensi dan titer IgM lebih rendah daripada IgG dan IgM tidak mendahului peningkatan antibodi IgG. Penderita dengan penyakit berat memiliki kadar antibodi IgG yang lebih tinggi dibandingkan dengan penyakit sedang.⁷²

Zhang dkk melakukan penelitian terhadap 112 penderita COVID-19 ringan di Wuhan, yang mengamati antibodi terhadap protein envelope (E) dan nucleocapsid (NP). Hasil penelitian ini menunjukkan 52% penderita positif IgM dan IgG dan 41% penderita hanya positif IgG saja. Titer IgG lebih tinggi dari titer IgM dan sekali lagi IgM tidak mendahului munculnya antibodi IgG. Tidak ada perbedaan titer antibodi yang terlihat pada penderita yang telah serokonversi dibanding penderita yang masih positif.⁵⁵ Zhao dkk juga melakukan penelitian terhadap 173 penderita COVID-19 di Shenzhen. Penelitian ini mengamati antibodi IgM dan IgG melawan protein spike (S). Pada penelitian ini, ditemukan titer antibodi lebih tinggi pada penderita yang kritis dibanding penderita yang tidak kritis, dan titer RNA virus tidak menurun secara signifikan dengan munculnya antibodi.⁷³

E. Hubungan Respons Imun dengan Kondisi Klinis

Manifestasi klinik yang paling sering pada COVID-19 adalah demam, batuk kering, fatigue, dapat juga ditemukan produksi dahak, sakit kepala, dan diare.⁵⁵

Goto dan kawan-kawan melakukan penelitian yang mengamati respons imun humoral termasuk antibodi netralisasi setelah 6 bulan terinfeksi SARS-CoV-2 pada 376 orang. Penelitian ini menemukan 19% mendapat bantuan oksigen (O₂) dan 6,6% dengan bantuan ventilasi mekanik atau *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO). Demam merupakan gejala yang paling sering dijumpai sekitar 84% dari sampel, 79% tanpa bantuan O₂, 96% mendapat terapi O₂ tapi bukan ventilasi mekanik atau ECMO, dan 100% dari yang mendapat ventilasi mekanik atau ECMO juga menderita demam. Gejala kedua yang paling sering adalah gangguan pada perasa atau penciuman ditemukan 52% dari seluruh sampel dan umumnya pada penderita yang tidak mendapat terapi O₂ (60%). Batuk

merupakan gejala ketiga yang paling sering sekitar 49% dari seluruh sampel. Titer antibodi netralisasi (NT_{50}) ditemukan positif pada 98% sampel, spike protein total Ig (SP-total Ig) 98%, SP-IgG 91%, protein nukleokapsid total (NP-total) Ig 97%, NP-IgG 84%. Sebagai tambahan sekitar 317 sampel (85%) memiliki NT_{50} medium atau tinggi. Ditemukan NT_{50} positif pada 100% partisipan yang mendapat terapi O_2 termasuk yang mendapat ventilasi mekanik atau ECMO, dan 97% partisipan yang tidak mendapat bantuan O_2 . Partisipan yang mendapat O_2 ditemukan secara signifikan NT_{50} lebih tinggi dibanding dengan yang tidak mendapat O_2 dan partisipan yang mendapat ventilasi mekanik atau ECMO menunjukkan kadar NT_{50} lebih tinggi daripada yang mendapat terapi O_2 saja. Ditemukan NT_{50} positif diantara partisipan yang tidak bergejala (asimtomatis) ($n=14$) sebanyak 11 orang (79%), dan yang bergejala tapi tidak membutuhkan terapi O_2 ditemukan 266 orang (98%).⁷⁴

Penelitian lain yang dilakukan Peng dan kawan-kawan, pada 20 orang sampel dengan 2 (10%) kasus gejala berat dan 90% kasus dengan gejala ringan. Pada penelitian ini ditemukan antibodi yang melawan spike RBD SARSCoV-2 menurun setelah 8 bulan sejak terinfeksi, dimana kadar IgG dari 5 (25%) partisipan menjadi seronegatif. Hal yang sama juga ditemukan dimana antibodi netralisasi menurun dari mean *inhibitory dose 50%* (ID_{50}) dengan nilai 836,55 menjadi 170,30. Lebih lanjut titer antibodi netralisasi berkorelasi signifikan dengan kadar IgG.⁷⁵

F. Hubungan Respons Imun dengan Penyakit Penyerta (Komorbid)

Penyakit penyerta dapat memperparah COVID-19 dan mengancam jiwa. Penyakit penyerta tertentu dikaitkan dengan ekspresi ACE-2 yang makin kuat, menyebabkan jumlah virus masuk ke dalam sel inang lebih banyak. Hal ini menyebabkan kondisi

penderita COVID-19 lebih berat, sehingga juga meningkatkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan.

1. Diabetes Mellitus (DM)

Penderita DM cenderung terkena infeksi karena kemampuan sel fagosit terganggu. Selain itu, beberapa faktor yang juga meningkatkan risiko COVID-19 pada pasien diabetes seperti peningkatan kadar reseptor ACE-2; hal ini dapat menimbulkan prasangka terhadap infeksi SARS-CoV-2.⁷⁶ Furin adalah protease terikat membran tipe 1 yang diekspresikan dalam kadar tinggi pada pasien diabetes.⁷⁷ Konvertase proprotein ini terlibat dalam masuknya virus ke dalam sel inang dengan mengurangi ketergantungan SARS-CoV-2 pada protease manusia. Protein S SARS-CoV-2 yang menempel pada reseptor ACE-2 diaktifkan oleh tingkat furin yang sangat besar. Pra-aktivasi protein S ini memungkinkan virus masuk ke dalam sel dan lolos dari sistem kekebalan tubuh manusia.⁷⁸

Respon imun yang tidak teratur dengan peningkatan reseptor ACE-2 dan ekspresi furin dapat menyebabkan tingkat peradangan paru-paru yang lebih tinggi dan tingkat insulin yang lebih rendah. Masuknya virus dengan nyaman menyebabkan situasi yang mengancam jiwa bagi pasien DM^{76,77} Selain itu, gangguan fungsi sel-T dan peningkatan kadar interleukin-6 (IL-6) juga berperan penting dalam perkembangan penyakit COVID-19 pada penderita DM.⁷⁹ Data COVID-19 menunjukkan bahwa 11–58% dari semua pasien COVID-19 menderita diabetes, dan tingkat kematian akibat COVID-19 sebesar 8% telah dilaporkan pada pasien diabetes.^{80,81} Risiko rawat inap ICU pada individu COVID-19 dengan komorbiditas DM 14,2% lebih tinggi dibandingkan individu tanpa diabetes.⁸²

2. Obesitas

Obesitas dengan body mass index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ dikaitkan dengan penurunan saturasi oksigen (SO_2) darah dengan gangguan ventilasi di dasar paru-paru. Selain itu, beberapa fitur karakteristik lain dari peradangan tingkat rendah akibat obesitas dapat terjadi, seperti sekresi sitokin, adipokin, dan interferon yang tidak normal pada respon imun yang terganggu. Sekitar 47,6% penderita obesitas menderita infeksi COVID-19 dan 68,6% mendapat ventilator pada keadaan kritis.⁷⁹

3. Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK)

Hipoksemia (15-20%) dapat terjadi pada penderita COVID-19, sehingga membutuhkan bantuan ventilator pada kondisi yang memburuk.⁸³ Perubahan respon inflamasi, ketidakseimbangan mikrobiome, imunitas lemah, produksi mukus terus-menerus, penggunaan kortikosteroid pernapasan, dan kerusakan struktur terlibat dalam pembentukan PPOK.⁸⁴ Ekspresi reseptor ACE-2 meningkat pada penyakit ini, berkontribusi pada pembentukan gejala yang parah di antara penderita COVID-19, termasuk kerusakan struktur paru-paru, kekebalan yang menurun, dan produksi lendir yang berlebihan.⁸⁵ Pengamatan pada 50–52,3% dari total kasus COVID-19 yang dirawat di ICU, PPOK menyebabkan kematian yang tinggi di antara pasien ini dengan peningkatan produksi lendir dan penyumbatan jalan napas.^{79,86}

4. Asma

Penderita asma lebih rentan terkena infeksi virus. Jika dibiarkan tidak terkendali, infeksi virus ini dapat menimbulkan gejala yang parah. Penderita asma memiliki respons kekebalan antivirus bawaan yang tertunda/ terlambat dan gangguan

sekresi interferon-gamma (IFN- γ), yang membuat lebih rentan untuk berkembang menjadi komplikasi yang parah.⁷⁹ Asma bersama dengan penyakit paru kronik lainnya akan menimbulkan gejala yang lebih berat. Riwayat penyakit asma sebelumnya dapat menjadi faktor risiko yang potensial untuk COVID-19. Namun, risiko berkembangnya COVID-19 yang parah dikaitkan dengan asma yang merokok, terutama individu geriatri. Meskipun asma tidak terkait langsung dengan infeksi COVID-19, orang dengan komplikasi dan penyakit pernapasan mungkin lebih berat.^{79,87}

5. Hipertensi

Tekanan darah yang tidak terkontrol dikaitkan dengan infeksi COVID-19 menunjukkan CFR yang tinggi. Di Cina, 23% kasus COVID-19 yang juga menderita hipertensi dengan CFR 6%, dan jumlahnya terus meningkat karena kecemasan pandemi.⁸⁸ Pada penderita hipertensi ACE-2 *inhibitor*, dan *angiotensin receptor blockers* (ARBs) sering digunakan untuk tujuan pengobatan. Inhibitor ini, bila digunakan dalam dosis tinggi meningkatkan ekspresi reseptor ACE-2, sehingga menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi SARS-CoV-2.⁸⁹ Ekspresi sel reseptor yang lebih tinggi di paru-paru membuat infeksi lebih rentan, dan kemungkinan cedera paru-paru yang parah serta peningkatan kemungkinan kegagalan pernafasan.⁷⁹

6. Penyakit jantung dan pembuluh darah

Peningkatan prevalensi penyakit jantung dan pembuluh darah yang diamati pada penderita COVID-19, terutama pada mereka dengan tanda dan gejala yang parah. Sebuah studi di Wuhan mencatat 6,8% penyakit jantung dan pembuluh darah dari 191 penderita COVID-19, sementara penelitian lain mengamati bahwa 17% non-penyintas COVID-19 memiliki penyakit jantung dan pembuluh

darah.^{90,91} Meskipun mekanisme hubungan antara penyakit jantung dan pembuluh darah dengan COVID-19 tidak jelas, apakah itu hubungan langsung atau tidak langsung, sebagian besar penderita COVID-19 ini dilaporkan mengalami gangguan sistem kekebalan yang umum terjadi pada penderita penyakit jantung dan pembuluh darah.⁸⁰

Risiko tinggi COVID-19 pada penderita penyakit jantung yang sudah ada sebelumnya mungkin disebabkan oleh keberadaan reseptor ACE-2 pada sel otot jantung, menunjukkan potensi keterlibatan sistem kardiovaskular dalam infeksi SARS-CoV-2. Penderita penyakit jantung dengan infeksi akut memiliki risiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi *acute coronary syndrome*. Sindrom ini meningkatkan kebutuhan miokard, yang akhirnya menyebabkan cedera atau infark miokard. Selain itu, peningkatan sitokin inflamasi pada kasus COVID-19 memediasi aterosklerosis, aktivasi prokoagulan, dan ketidakstabilan hemodinamik yang menyebabkan iskemia dan trombosis.⁹² Komorbiditas kardiovaskular sering terjadi pada pasien COVID-19 yang membutuhkan perawatan segera untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas.⁷⁹

7. Penyakit Hati

Cedera hati dan biokimia hati yang abnormal dilaporkan pada SARS, MERS, dan juga pada SARS-CoV-2. Hal ini menunjukkan bahwa ada hubungan antara sekresi enzim hati yang abnormal dengan infeksi coronavirus. Reseptor ACE-2 juga ada pada sel hati yang merupakan jalan masuk SARS-CoV-2 ke dalam sel hati.⁹³ Sekitar 43,4% kasus COVID-19 ditemukan peningkatan *aspartate aminotransferase* (AST), *alanine aminotransferase* (ALT) dan *lactate dehydrogenase* (LDH).⁹⁴ Studi lain melaporkan 39,1% penderita COVID-19 mengalami peningkatan ALT dan AST, dan 6% peningkatan kadar bilirubin.⁹⁵

Kerusakan hati ini bersifat peningkatan sementara tanpa kejadian gagal hati pada. Namun, hal ini dapat merugikan pada kasus COVID-19 yang parah. Stres psikologis, respon inflamasi sistemik, toksisitas obat, dan penyakit hati sebelumnya bisa menjadi mekanisme yang mendasari kerusakan hati pada infeksi SARS-CoV-2.⁹⁶

8. Penyakit Ginjal

Penderita penyakit ginjal lebih mudah terkena infeksi COVID-19 karena peningkatan ekspresi ACE-2. SARS-CoV-2 mempengaruhi ginjal melalui cedera seluler langsung atau sepsis, yang menyebabkan badai sitokin. Para ilmuwan China di Guangzhou berhasil mengisolasi SARS-CoV-2 dari sampel urin penderita yang terinfeksi, menunjukkan bahwa ginjal juga merupakan target potensial untuk SARS-CoV-2.⁹⁷ *Acute kidney injury* (AKI) diamati pada 3–9% kasus COVID-19 dengan tingkat kematian 60%–90%.^{97,98} Penderita dengan penyakit ginjal lebih mudah terinfeksi COVID-19 akibat meningkatnya ekspresi ACE-2.⁷⁹

9. Keganasan

Kasus keganasan apa pun itu berisiko lebih tinggi terkena infeksi COVID-19 karena respons imun yang lemah. Virus SARS-CoV-2 mendapatkan lingkungan replikasi yang efisien untuk memulai infeksi. Studi yang dilakukan Chen dkk menemukan bahwa 58,3% penderita COVID-19 menderita karsinoma paru, dan 41,7% di antaranya menggunakan imunoterapi, kemoterapi, atau radioterapi. Namun, tidak satu pun dari penderita ini yang memerlukan perawatan ICU selama dirawat di rumah sakit.⁹⁴ Sebanyak 2% kasus kematian diamati di antara penderita COVID-19 yang telah memiliki keganasan sebelumnya.⁸²

10. *Human Immunocompromized Virus*

Penderita *human immunodeficiency virus* (HIV) memiliki risiko tinggi terkena COVID-19 karena sistem kekebalan tubuh yang lemah. Diduga bahwa infeksi HIV merupakan komorbiditas yang rentan dengan infeksi COVID-19. Namun, tidak ada korelasi signifikan yang diamati antara orang HIV-positif yang terinfeksi COVID-19. Ketika wabah meluas di Thailand, beberapa kasus COVID-19 dilaporkan pada penderita HIV; namun demikian, semua kasus menunjukkan penyakit yang ringan tanpa perawatan ruang *intensive care unit* (ICU).⁹⁹ Diduga bahwa antiretroviral memiliki aktivitas yang kuat untuk melawan SARS-CoV-2 pada penderita *Human Immunodeficiency Virus* (HIV).¹⁰⁰

G. Vaksin

Teknologi vaksin telah berkembang pesat dalam dua dekade terakhir. Hal ini juga terjadi pada SARS-CoV-2, keunggulan kekebalan berbasis vaksin telah dibuktikan dalam studi imunogenisitas kandidat vaksin sukarela: uji antibodi pasca vaksinasi menunjukkan netralisasi anti S-Ig lebih tinggi dibandingkan penyintas.¹⁰¹ Vaksinasi dua dosis juga menghadirkan peluang lebih tinggi untuk mengembangkan memori kekebalan yang bertahan lama melalui memori sel T dan B serta sel plasma berumur panjang, dibandingkan dengan paparan satu kali terhadap patogen.¹⁰² Modalitas vaksin SARS-CoV-2 yang ada saat ini antara lain seperti vaksin virus yang inaktivasi (Sinovac dan Sinopharm); vektor virus (Oxford/ AstraZeneca, Gamaleya, Janssen/ Johnson & Johnson, and CanSino); *nucleic acid mRNA* (BioNTech/Pfizer and Moderna); dan protein subunit (Novavax).¹¹

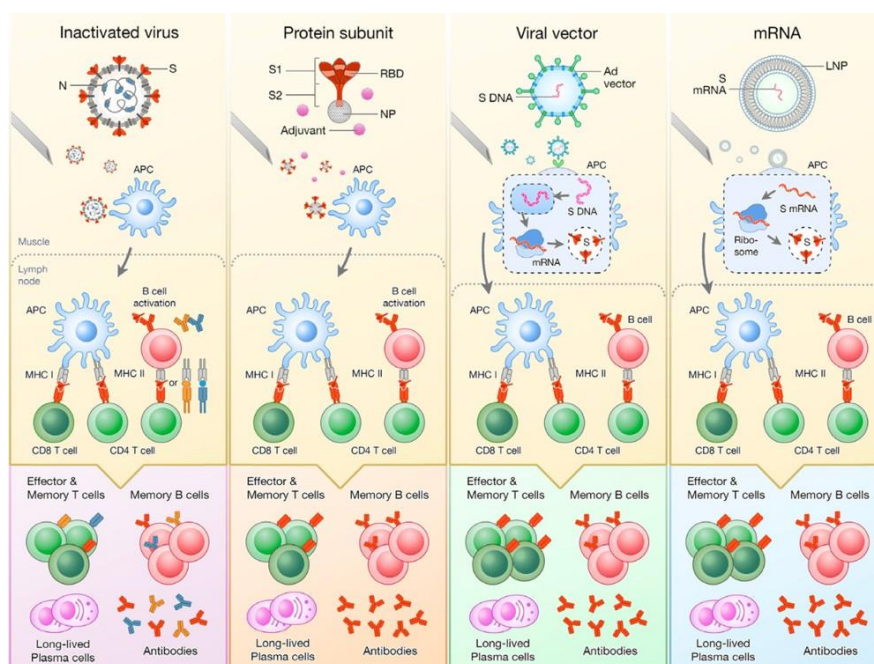
Virus inaktivasi merupakan metode pembuatan vaksin tertua, telah digunakan pada penyakit yang disebabkan oleh bakteri dan virus seperti tifoid, influenza, dan virus human papilloma.¹¹ Metode sederhana dan relatif mudah, tetapi memakan waktu yang lama dan hasil tergantung pada kultur, dan replikasi virus in vitro.¹⁰³ Virus inaktivasi masuk ke APC dengan cara fagositosis, umumnya melalui MHC II dan menghasilkan antibodi multivalent. Antibodi tertinggi dihasilkan dari pemberian 2 dosis (hari 0 dan 28).¹¹

Vektor virus terdiri dari replikasi dan non replikasi, dapat digunakan sebagai sebagai alat untuk memperkenalkan gen virus ke dalam sel, ditranskripsi menjadi protein virus dan dipresentasikan ke sistem kekebalan melalui MHC I (gambar 8).¹⁰⁴ Sebagian besar vaksin vektor yang dikembangkan untuk COVID-19 adalah non-replikasi. Adenovirus non-replikasi merupakan desain vaksin pilihan yang populer karena mudah ditumbuhkan, mudah replikasi, virus non patogen masih tetap menyebabkan inflamasi ringan untuk merangsang respons imun yang memiliki kapasitas gen yang luas, tropisme yang luas bahkan pada sel yang tidak membelah, termostabilitas yang baik, dan menginduksi respons imunitas seluler yang kuat.¹⁰⁵

Konsep vaksin *nuclei acid* adalah mengirimkan informasi genetik antigen-mesin transkripsi dan translasi sel inang digunakan untuk membuat antigen secara intraseluler sebelum diekspresikan melalui MHC I. Teknologinya cukup baru, dan tidak ada vaksin *nuclei acid* yang disetujui di luar COVID-19. *Nuclei acid* dapat berupa DNA atau RNA. Vaksin DNA mirip dengan plasmid yang banyak digunakan untuk pekerjaan biomolekuler, dapat diproduksi dalam skala besar pada bakteri dan sangat stabil, tetapi harus diberikan melalui alat khusus, seperti elektroporator.¹⁰⁶ Keunggulan vaksin *nuclei acid* adalah semua perakitan dapat dilakukan secara in vitro tanpa

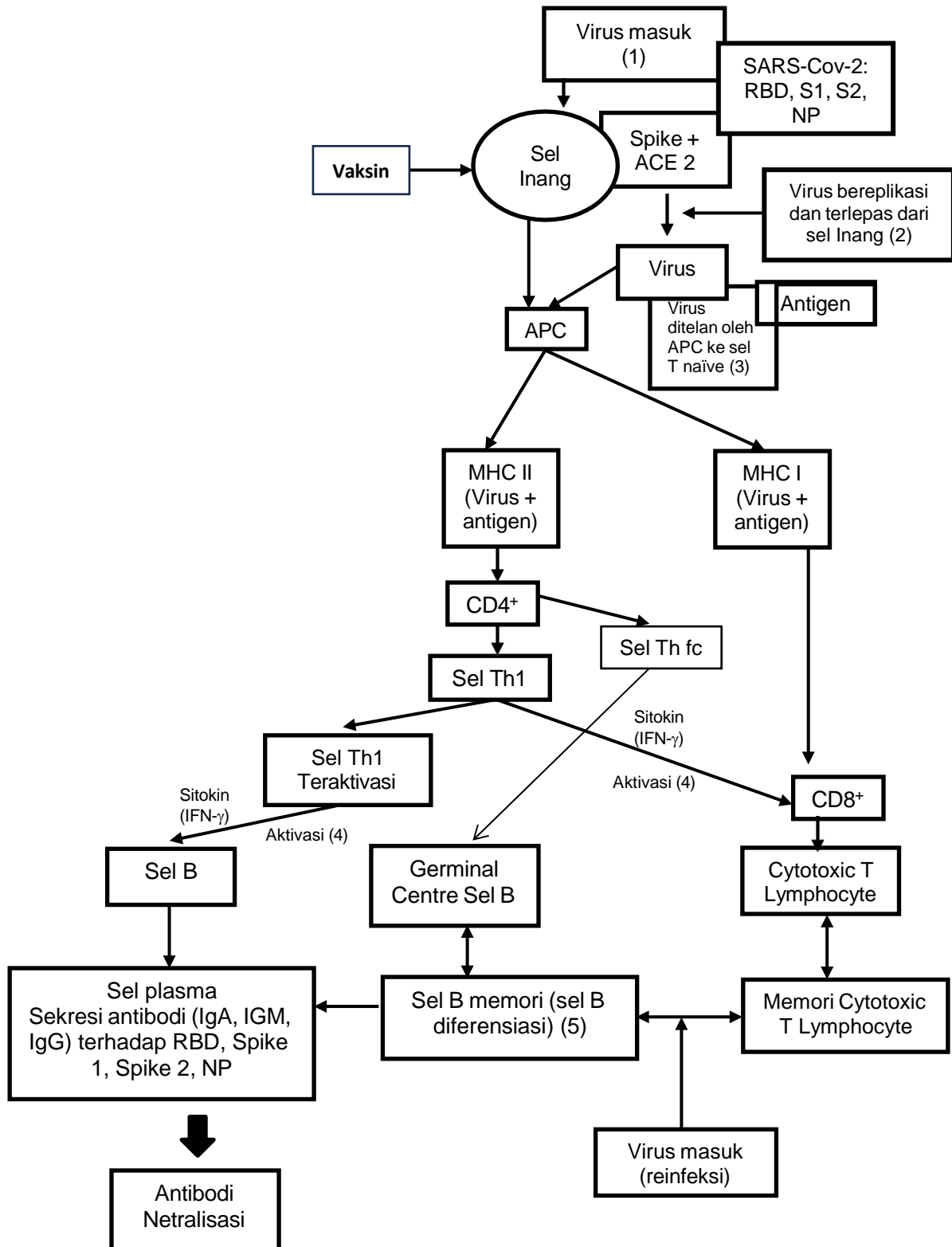
adanya kultur hidup, dan kebebasan untuk mengkonstruksi antigen utama yang diharapkan paling imunogenik.¹⁰⁷

Vaksin protein rekombinan dapat diproduksi dari berbagai sistem ekspresi menggunakan sel ragi, serangga, atau mamalia, tanpa menangani patogen sebenarnya. Fleksibilitas konstruksi asam amino memungkinkan modifikasi peptida secara menyeluruh, dan kekebalan memori yang diinduksi bergantung pada pemilihan dan pengoptimalan peptida yang tepat, untuk memastikan presentasi antigen yang efektif oleh molekul MHC di berbagai demografi.¹⁰⁸ Namun, pada kasus SARS-CoV-2, protein spike relatif sulit untuk diekspresikan dalam sistem ekspresi seluler dan dapat mempengaruhi hasil dan kecepatan produksi.¹⁰⁹ RBD lebih mudah diekspresikan, protein *S full length* lebih disukai untuk imunogenisitasnya karena beberapa epitop ada di seluruh S1 dan S2.¹¹⁰

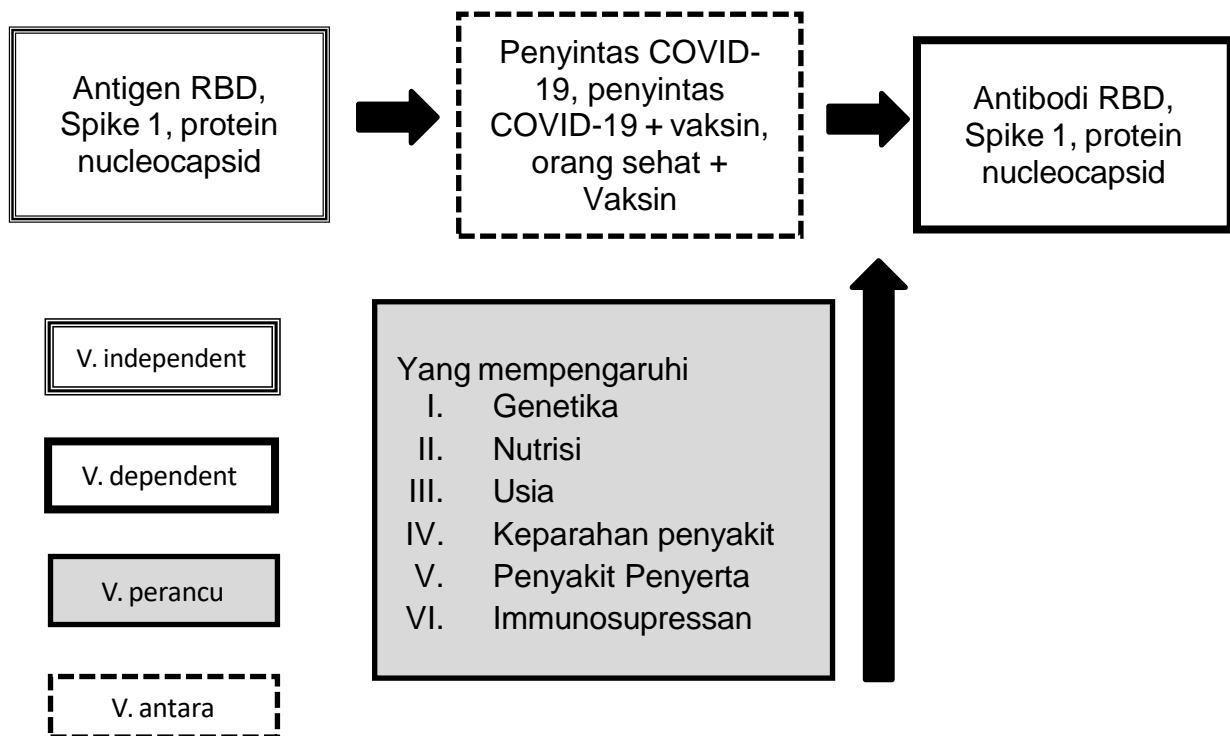


Gambar 8. Perbandingan immunogenesis dari setiap jenis vaksin.¹¹

H. Kerangka Teori



I. Kerangka Konseptual



J. Hipotesis Penelitian

1. Terjadi peningkatan respons imun antibodi anti-RBD, anti-S1, dan anti-NP pada penyintas COVID-19, penyintas COVID-19 dengan vaksinasi, dan orang sehat dengan vaksinasi.
2. Terdapat korelasi antara peningkatan titer antibodi anti-RBD, anti-S1, dan anti-NP pada penyintas COVID-19, penyintas COVID-19 dengan vaksinasi, dan orang sehat dengan vaksinasi.
3. Titer antibodi anti-RBD, anti-S1, dan anti-NP serta kemampuan antibodi netralisasi lebih baik pada penyintas COVID-19 dengan vaksinasi dibanding penyintas COVID-19 tanpa vaksinasi dan orang sehat dengan vaksinasi.