

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Corona Virus Disease-19 (Covid-19)

Covid-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh *virus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*. Tanda dan gejala umum Covid-19 adalah gangguan pernapasan akut yakni demam, batuk dan sesak napas. Pada kasus Covid-19 yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal dan bahkan kematian. Masa inkubasi rata-rata 5-6 hari, dan masa inkubasi terpanjang mencapai 14 hari.¹

Coronavirus mengandung empat jenis protein antara lain *Spike Protein (S)* adalah protein yang mengikat virus ke reseptor sel dan virus masuk ke dalam sel, *Membrane Protein (M)* yang menyebabkan pertumbuhan virus, dan *Envelope Protein E* menyebabkan virus berkembang/tumbuh, serta Nukleokapsid Protein (N) :dimana protein ini bersama dengan RNA genom membentuk kapsid nukleat.³⁵

2.2 Vaksinasi Covid-19

Vaksin SARS-CoV-2 yang dimulai dengan efikasi 95% diharapkan akan mempertahankan kemanjuran 58% dalam 250 hari. Namun, respons yang dimulai dengan kemanjuran awal 70% akan diprediksi turun menjadi kemanjuran 18% setelah 250 hari. Mirip dengan vaksin influenza , bahwa tingkat kemanjuran akan menurun 7% per bulan. Perkiraan waktu paruh titer netralisasi 90 hari yang berasal dari studi individu yang sembuh dan memodelkan pembusukan netralisasi dan perlindungan selama 250 hari pertama setelah vaksinasi.^{14,36}

Pemberian 2 dosis vaksin Sinovac efektif mencegah infeksi Covid-19 sebesar 65,9%, mencegah perawatan rumah sakit sebesar 87,5%, dan mencegah kematian berkaitan dengan Covid-19 sebesar 86,3%, sedangkan pemberian dosis 1 vaksin Sinovac mencegah infeksi Covid-19 sebesar 15,5%, mencegah perawatan rumah sakit 37,4%, dan mencegah kematian 45,7%.³⁷ IFN-memproduksi sel T CD4 dan CD8 dari darah tepi spesifik virus dalam uji ELISPOT. Vaksin berbasis adenovirus simpanse yang menargetkan protein S menimbulkan respons sel T spesifik S yang berlangsung setidaknya 56 hari pada banyak subjek.³⁸ Sebaliknya, vaksin berbasis adenovirus manusia menimbulkan lebih banyak sel T yang reaktif terhadap virus dalam $\leq 90\%$ subjek setelah 28 hari.³⁹ Vaksin m-RNA menargetkan RBD yang menyebabkan respons sel T CD8 spesifik RBD mirip dengan, dan T dan H1 respons sel T CD4 yang miring melebihi respons memori terhadap CMV, EBV, influenza & toksoid tetanus pada $>80\%$ peserta dalam 29 hari, yang berkorelasi dengan titer nAB dan bervariasi antar individu.⁴⁰

Uji efektivitas yang dilakukan di Brasil, efektivitas vaksin Sinovac menunjukkan sebesar 49,6% setelah setidaknya satu dosis dan 50,7% setelah 2 minggu dosis kedua termasuk penilaian terhadap *variant of concern*.^{7,9} Dalam program vaksinasi Covid-19, ada 2 sesi penyuntikan vaksin, dimana antibodi yang terbentuk dari vaksinasi dosis pertama (2 minggu setelah penyuntikan) adalah 52% dan antibodi baru mencapai titer maksimal (lebih dari 95%) setelah 28 hari dari penyuntikan vaksin dosis ke-dua.¹¹ Lama proteksi sesudah vaksinasi bervariasi yang tergantung dari patogen dan jenis vaksin. Imunitas juga tergantung dari tempat infeksi dan jenis respon imun yang efektif terhadapnya.⁴¹

Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi SARS-CoV-2

Penelitian yang dilakukan oleh Exda Hanung Lidiana, tentang KIPI pada vaksinasi tenaga kesehatan didapatkan bahwa kejadian ikutan pasca Imunisasi SARS-CoV-2 pada tenaga kesehatan sangat minim. Sebanyak 10,5% mengalami KIPI setelah vaksin Covid-19, yaitu 10,5 % muncul demam, 2,1% muncul diare, 2,1% muncul batuk, 2,1% muncul sesak nafas.⁴²

2.3 Respon Imun

Dalam menghadapi berbagai agen infeksius seperti bakteri, virus, jamur, dan parasite, imunitas memegang peranan vital dalam melawan agen infeksius tersebut. Imunitas memiliki arti sebagai suatu bentuk ketahanan tubuh terhadap suatu penyakit terutama infeksi. Dalam melaksanakan fungsi imunitas ini diperlukan gabungan kerjasama oleh berbagai sel, jaringan serta molekul yang gabungan tersebut disebut sistem imun. Apabila tubuh menghadapi agen infeksius, berbagai sel dan molekul imun akan saling bekerjasama menimbulkan suatu reaksi untuk mengeliminasi agen tersebut, reaksi ini disebut respon imun.⁴¹

Sistem imun terbagi atas dua yaitu sistem imun bawaan (*innate*) dan didapat (*adaptive*). Disebut sistem imun bawaan dikarenakan telah ada serta siap berfungsi sejak lahir dalam menghadapi semua agen infeksius yang masuk kedalam tubuh (non spesifik). Berbeda dengan sistem imun didapat yang harus mengenal terlebih dahulu agen infeksius yang menyerang tubuh sehingga apabila tubuh diserang agen yang sama untuk kedua kalinya, respon dari sistem imun didapat akan lebih cepat untuk membunuh agen tersebut (spesifik).⁴¹

Sistem imun bawaan terdiri dari pertahanan fisik/mekanik (seperti kulit, selaput lendir, silia, batuk dan bersin), biokimia (seperti lisozim pada air mata, pH asam dari keringat, asam hidroklorida pada lambung), humoral (seperti komplemen, peptida antimikroba), dan seluler (seperti sel mast, fagosit, eosinofil, neutrofil, monosit, sel natural killer). Untuk sistem imun didapat terdiri atas sistem imun humoral (seperti sel B) dan seluler (seperti limfosit T) Dalam mengatasi berbagai agen infeksius seperti virus, sistem imun bawaan dan didapat akan saling bekerjasama.⁴¹

Saat ini pemahaman respon imun dalam menghadapi infeksi virus SARS-CoV-2 masih terbatas. Namun dikarenakan virus SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan virus SARS-CoV sebelumnya, ada kemungkinan respon imun yang dihasilkan oleh kedua virus hampir sama. Sehingga dalam mempelajari dan memahami respon imun terhadap virus korona dapat dipelajari dari virus SARS-CoV. Ketika virus (antigen) masuk ke dalam sel targetnya, antigen ini akan dipresentasikan oleh *Antigen Presenting Cells* (APC). Antigen yang dipresentasi ini akan ditampilkan di permukaan sel oleh *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I agar dapat dikenali oleh sel T sitotoksik. Presentasi antigen virus SARS-CoV ini utamanya bergantung dari MHC kelas I dan MHC kelas II juga berkontribusi dalam proses presentasi ini.⁴³

Presentasi antigen akan menstimulasi respon imun humoral dan selular seperti sel B dan sel T. Sama halnya dengan infeksi akut oleh virus, infeksi SARS-CoV juga memicu pembentukan antibodi IgM dan IgG dari respon imun humoral.

Antibodi IgM yang spesifik SARS-CoV akan menghilang pada akhir minggu ke-12 dan antibodi IgG akan bertahan dalam waktu yang lebih lama.⁴³

Untuk menghindari respon imun tubuh, virus SARS-CoV-2 dapat menginfeksi sel makrofag (monosit), walaupun infeksi sel imun oleh virus korona jarang terjadi dikarenakan jumlah reseptor ACE2 yang sangat sedikit pada sel-sel imun. Produksi Interferon (IFN) tipe 1 akan terhambat akibat dari makrofag yang terinfeksi virus. Hal ini berakibat meningkatkan produksi mediator pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α yang berkontribusi terjadinya cytokine storm.⁴⁴

Sistem Imun Spesifik

Sistem Imun spesifik menyelamatkan kita dari kematian yang disebabkan infeksi. Fungsi sistem imun spesifik adalah menghancurkan pathogen yang masuk tubuh dan setiap molekul toksik yang diproduksinya. Respon ini destruktif, karenanya hanya diarahkan terhadap molekul asing dan tidak terhadap molekul sendiri. Kemampuan untuk membedakan asing dari self adalah fundamental dari sistem imun spesifik.⁴¹

Sel-Sel Sistem Imun spesifik

Ada dua jenis respon utama, yaitu respons antibodi/humoral dan respon seluler yang masing-masing dibawakan sel B dan sel T. Sel B dirangsang untuk melepas antibodi (immunoglobulin) yang bersirkulasi dalam darah dan masuk ke dalam cairan tubuh lainnya dan mengikat antigen asing.

Kelebihan sel T adalah kemampuannya yang dapat menemukan mikroba yang bersembunyi dalam sel pejamu dan membunuh sel terinfeksi atau membantu sel lain untuk menyingkirkannya⁴¹

Sel B

Sel B merupakan 5 – 25 % dari limfosit dalam darah yang berjumlah sekitar 1000-2000 sel/mm³. Terbanyak merupakan limfosit asal sumsum tulang (hampir 50 %) sisanya sekitar sepertiganya berasal dari kelenjar getah bening (KGB), limfa dan kurang dari 1 % dari timus. Sel B dapat mempresentasikan antigen ke sel T dan melepas sitokin namun fungsi utamanya adalah berkembang menjadi sel plasma yang membuat dan mensekresi antibodi. Pasien dengan defisiensi sel B biasanya rentan terhadap infeksi bakteri berulang.⁴¹

Ikatan dengan antibodi dapat meng-inaktifkan virus dan toksin mikroba (seperti tetanus, difteri) sehingga dapat mencegah mikroba berikatan dengan reseptor pejamu. Ikatan antibodi juga memberikan petanda untuk destruksi virus, toksin yang memudahkan fagosit dari sistem imun non spesifik memakannya.⁴¹

Pematangan progenitor sel B disertai modifikasi gen yang berperan dalam diversitas produk dan penentuan spesifitas sel B. Pematangan dalam sumsum tulang tidak memerlukan antigen, tetapi aktivasi dan diferensiasi sel B matang di KGB perifer memerlukan antigen. Aktivasi sel B diawali dengan pengenalan antigen spesifik oleh reseptor permukaan. Dalam perkembangannya, sel B mula mula memproduksi IgM atau isotipe Ig lain (seperti IgG), selanjutnya menjadi matang atau menetap sebagai sel memori.⁴¹

Respon Sel B

Pada respon imun primer, sel B naif matang yang pertama kali menemukan antigen berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel memori yang dapat

memberikan respons terhadap antigen atau menjadi sel plasma matang yang mensekresi antibodi. Ada periode laten beberapa hari sebelum antibodi diproduksi. Semula hanya diproduksi IgM dan setelah itu dengan bantuan sel T, sel B dapat mengatur ulang gen-gen Ig-nya dan dapat memproduksi IgG, IgA atau IgE. Setelah pajanan pertama, responnya lambat dan memberikan imunitas protektif terbatas.⁴¹

Pada respon imun sekunder (anamnestic atau booster), sel memori B dan Th yang terpajan kembali antigen, secara cepat berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma matang yang memproduksi sejumlah besar antibodi (terutama IgG karena ada *isotype-switch* yang diinduksi sel T). Antibodi masuk ke dalam darah dan jaringan sehingga dapat bereaksi dengan antigen. Setelah pajanan ulang, respon imun lebih cepat dan lebih efektif.⁴¹

Reseptor sel B

Reseptor permukaan sel (reseptor membrane, reseptor transmembran) adalah reseptor di permukaan sel yang bergabung dengan membrane sel. Melalui ikatan dengan molekul ekstraseluler, reseptor berperan sebagai sinyal sel. Reseptor tersebut merupakan protein membrane khusus yang memungkinkan komunikasi antara sel dengan dunia luar. Molekul ekstraseluler tersebut dapat berupa hormone, neurotransmiter, sitokin, *growth factor*, molekul adhesi atau nutrient dalam metabolisme dan aktivitas sel. Reseptor sel B (BCR) yang mengikat antigen multivalent asing, akan memacu 4 proses : proliferasi, diferensiasi menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi, membentuk sel memori dan mempresentasikan antigen ke sel T.⁴¹

Sel T

Progenitor sel berasal dari sumsum tulang yang bermigrasi ke timus dan berdiferensiasi menjadi sel T. sel T yang nonaktif disirkulasikan melalui KGB dan limpa yang dikonsentrasikan dalam folikel dan zona marginal sekitar folikel. Pada imunitas seluler, sel T yang diaktifkan bereaksi langsung dengan antigen asing seperti virus yang dipresentasikan pada permukaan sel pejamu. Sel T yang akan langsung mematikan sel terinfeksi virus yang menunjukkan antigen virus di permukaan, dan menyingkirkan sel terinfeksi sebelum berkesempatan bereplikasi. Di lain pihak, sel T memproduksi molekul sinyal yang mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan / fagositosis mikroba yang masuk.⁴¹

Fungsi sel T umumnya berperan pada inflamasi, aktivasi fagositosis makrofag, aktivasi dan proliferasi sel B dalam produksi antibodi. Sel T juga berperan dalam pengenalan dan penghancuran sel yang terinfeksi virus. Sel T terdiri atas sel Th yang mengaktifkan makrofag untuk membunuh mikroba dan sel CTL/ Tc yang membunuh sel terinfeksi mikroba/virus dan menyingkirkan sumber infeksi.⁴¹

Imunogenesitas dan antigenesitas

Imunogenesitas dan antigenesitas mempunyai hubungan satu dengan yang lain tetapi berbeda dalam sifat imunologinya yang sering kali membingungkan.⁴¹

Imunogenesitas adalah kemampuan untuk menginduksi respons imun humoral atau seluler.⁴¹ Meskipun suatu bahan yang dapat menginduksi respons imun spesifik disebut antigen, tetapi lebih tepat disebut immunogen. Semua molekul dengan sifat imunogenesitas juga memiliki sifat antigenesitas, namun tidak demikian sebaliknya.⁴¹

Antiantibodi

Disamping fungsinya sebagai antibodi, antibodi dapat juga berfungsi sebagai protein immunogen yang baik, dapat memacu produksi antibodi pada spesies lain atau autoantibodi pada pejamu sendiri. Autoantibodi terutama diproduksi terhadap IgM misalnya yang ditemukan pada AR dan disebut FR (*factor reumatoid*).⁴¹

Antibodi

Bila darah dibiarkan membeku akan meninggalkan serum yang mengandung berbagai bahan larut tanpa sel. Bahan tersebut mengandung molekul antibodi yang digolongkan dalam protein yang disebut globulin dan sekarang disebut immunoglobulin. Dua cirinya yang penting adalah spesifitas dan aktivitas biologic. Fungsi utamanya adalah mengikat antigen dan menghantarkannya ke sistem afektor pemusnahan. Immunoglobulin dibentuk oleh sel plasma yang berasal dari proliferasi sel B yang terjadi setelah kontak dengan antigen, antibodi yang terbentuk secara spesifik akan mengikat antigen baru lainnya yang sejenis. Bila serum protein tersebut dipisahkan secara elektroforesis, maka immunoglobulin ditemukan terbanyak dalam fraksi globulin gama, meskipun ada beberapa immunoglobulin yang juga ditemukan dalam fraksi globulin alfa dan beta.⁴¹

Immunoglobulin G

Ig G merupakan komponen utama immunoglobulin serum, dengan berat molekul 160.000 dalton. Kadarnya dalam serum sekitar 13 mg/ml, merupakan 75 % dari semua immunoglobulin. IgG ditemukan dalam berbagai cairan seperti darah, CSS dan juga urin. IgG dan komplemen bekerja saling membantu sebagai opsonin (menyiapkan untuk dimakan) pada pemusnahan antigen. IgG memiliki sifat opsonin yang efektif karena sel-sel fagosit, monosit dan makrofag mempunyai

reseptor untuk fraksi Fc dari IgG (Fc γ -R) sehingga dapat mempererat hubungan antara fagosit dengan sel sasaran. Selanjutnya proses opsinisasi tersebut dibantu oleh reseptor untuk komplemen pada permukaan fagosit. IgG merupakan imunoglobulin terbanyak dalam darah, CSS dan peritoneal. IgG pada manusia terdiri dari atas 4 subkelas yaitu IgG1, IgG2, IgG3, dan IgG4 yang berbeda dalam sifat dan aktivitas biologis.⁴¹

Interaksi antara antigen-antibodi

Antigen adalah bahan yang diikat secara spesifik oleh molekul antibodi atau molekul reseptor pada sel T. Antibodi dapat mengenal hampir setiap molekul biologis sebagai antigen seperti hasil metabolisme hidrat arang, lipid, makromolekul kompleks hidrat arang, fosfolipid, asam nukleat dan protein.

Pengenalan antigen oleh antibodi melibatkan ikatan nonkovalen dan reversibel. Berbagai jenis interaksi nonkovalen dapat berperan pada ikatan antigen seperti faktor elektrostatis, ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik dan lainnya. Kekuatan ikatan antara satu antibodi dan *epitope* disebut afinitas antibodi. Antigen polivalen mempunyai lebih dari satu determinan. Kekuatan ikatan antibodi dengan epitop antigen keseluruhan disebut afiditas.⁴¹

Antibodi merupakan komponen imunitas didapat yang melindungi tubuh terhadap infeksi mikroorganisme dan produknya yang toksik. Oleh karena itu interaksi antara antigen dan antibodi sangat penting dan banyak digunakan *in vitro* untuk tujuan diagnostik. Penggunaan reaksi *in vitro* antara antigen antibodi disebut serologi. Interaksi antara antigen dan antibodi dapat menimbulkan berbagai akibat antara lain presipitasi (bila antigen merupakan bahan larut dalam cairan garam

fisiologik), aglutinasi (bila antigen merupakan bahan tidak larut/partikel-partikel kecil), netralisasi (toksin) dan aktivasi komplemen. Kebanyakan reaksi tersebut terjadi oleh adanya interaksi antara antigen multivalent dan antibodi yang sedikitnya memiliki 2 tempat ikatan molekul.⁴¹

Titer antibodi adalah pengenceran tertinggi yang menunjukkan aglutinasi atau presipitasi. Untuk menentukan titer antibodi, dibuat pengenceran serial serum dan selanjutnya ditambahkan sejumlah antigen yang konstan dan campuran larutan tersebut diinkubasikan dan diperiksa untuk aglutinasi/ presipitasi. Serum dengan kekuatan tinggi atau tidak diencerkan hanya sedikit atau tidak menunjukkan aglutinasi/presipitasi. Hal itu disebut fenomena prozon disebabkan oleh antibodi berlebihan. *Crosslinking* atau reaksi silang antigen tidak terjadi akibat banyaknya antibodi. Setiap antigen dapat diikat satu antibodi. Hal yang sama terjadi bila serum sangat diencerkan, juga hanya sedikit atau tidak menunjukkan aglutinasi/presipitasi yang disebut fenomena pos-zona. Di antara fenomena prozon dan pos zona, setiap molekul antibodi bereaksi dengan antigen yang membentuk kompleks besar. Zona ini disebut zona ekuivalen. Kadar antigen dan antibodi dalam zona ini merupakan kadar relatif molekul-molekul yang dapat membentuk kompleks.⁴¹

Antibodi monoclonal

Sel plasma yang diambil dari darah tidak akan tumbuh dalam biakan jaringan dan akan mati dalam beberapa hari. Sebaliknya sel myeloma akan tumbuh terus menerus dalam biakan jaringan. Satu sel plasma dan satu sel mieloma dapat difusikan menjadi satu sel yang disebut hidroma yang mempunyai sifat dari ke-2 sel asalnya dan akan membentuk antibodi monoclonal. Dalam antibodi monoklonal

semua molekulnya identik. Antibodi monoclonal merupakan bahan standar yang banyak digunakan dalam laboratorium untuk mengidentifikasi berbagai jenis sel, *typing* darah dan menegakan diagnosis berbagai penyakit. Kemajuan sekarang telah memungkinkan untuk memproduksi antibodi monoclonal manusia melalui rekayasa genetika dalam jumlah yang besar untuk digunakan dalam terapi berbagai penyakit.⁴¹

2.4 Respon Imun Humoral pada Covid-19

Imunitas humoral ditentukan oleh adanya antibodi dalam darah dan cairan jaringan terutama IgG. Antibodi serum efektif terhadap patogen yang masuk darah misalnya dalam stadium viremia. Dengan demikian antibodi dapat mencegah patogen sampai di alat sasaran dan terjadinya penyakit. IgG juga penting pada proteksi terhadap toksin dan bisa.⁴¹

Respon imun yang baik harus mencakup efek antibodi pada permukaan epitel. Efek ini dapat diperoleh dari IgA local atau IgG dan IgM ekstrasvaskular setempat. Antibodi pada permukaan epitel akan mampu melindungi badan yang mencegah virus masuk tubuh. Antibodi dalam sirkulasi dapat menetralsasi virus yang masuk pada fase viremia. Respon antibodi terhadap virus dapat ditemukan in vitro sebagai berikut:

1. Menetralkan infektivitas virus dan melindungi pejamu yang rentan
2. Mengikat komplemen
3. Mencegah adherens dan aglutinasi eritrosit oleh beberapa jenis virus (*haemagglutination inhibitor*).⁴¹

IgG adalah antibodi yang terpenting diantara antibodi antivirus, tetapi virus yang sudah diikat sel pejamu tidak dapat dilepaskan lagi oleh antibodi. IgG yang melalui fraksi Fab-nya berikatan dengan antigen virus pada permukaan sel pejamu, juga berikatan dengan reseptor Fc pada makrofag, PMN atau sel NK. Hal tersebut memudahkan sel-sel tadi memakan dan menghancurkan sel yang terinfeksi virus.⁴¹

Antibodi terhadap antigen virus, umumnya dapat digunakan untuk mengetahui riwayat adanya pajanan terhadap antigen virus. Demikian pula bila seseorang pernah mendapat imunisasi, maka adanya antibodi misalnya terhadap toksoid tetanus, toksoid difteri dan polio dapat diketahui. Bila kadar antibodinya rendah, pada penderita dapat dilakukan tes imunisasi dengan bakteri mati dan responnya dievaluasi 4-6 minggu kemudian. Tes imunisasi dapat digunakan dalam penilaian produksi antibodi.⁴¹

Kadang-kadang seperti pada polio diperlukan titer antibodi yang tinggi dalam darah dan pada infeksi mikrobakteria seperti tuberkulosis imunitas seluler yang mengaktifkan makrofag adalah yang paling efektif, sedang pada infeksi virus influenza antibodi dan Tc memegang peranan penting.⁴¹

Kerja Sistem Imun

Untuk bisa memahami reaksi vaksin yang terjadi di dalam tubuh manusia maka, pertama kali kita harus mengerti tentang sistem imunitas. Sistem imun merupakan sistem yang sangat komplek di dalam tubuh, yang bertanggung jawab untuk melawan penyakit. Tugas utama adalah mengidentifikasi benda asing dalam tubuh (termasuk bakteri, virus, jamur, parasit, organ atau jaringan transplantasi) dan

menghasilkan pertahanan tubuh untuk melawan benda asing tersebut. Pertahanan ini dikenal sebagai respon imun.. Sistem imunitas didesain untuk mengenal dan menghancurkan benda asing yang masuk kedalam tubuh manusia termasuk pathogen. Patogen suatu penyakit yang disebabkan oleh substansi, pada umumnya dipergunakan untuk organisme (bakteri, virus) dan produk biologisnya (misalnya toksin).⁴⁵

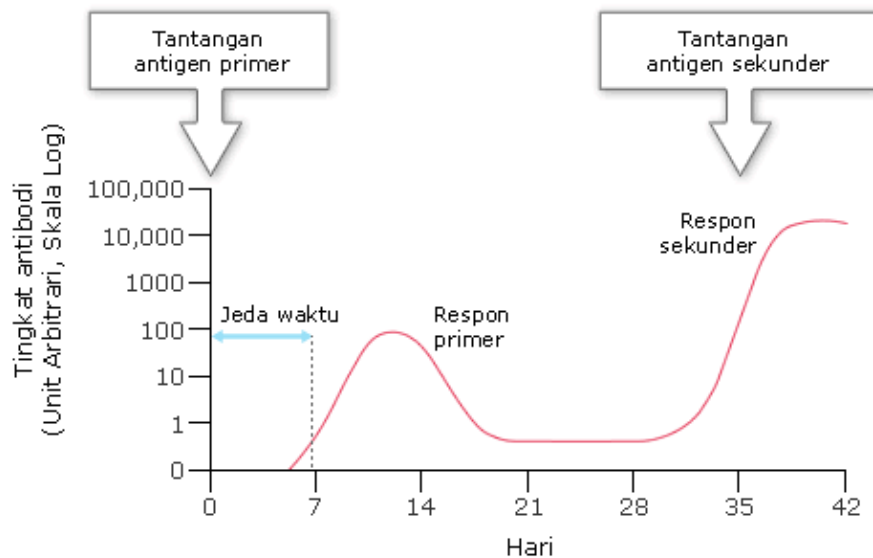
Sistem imunitas yang ada dalam tubuh manusia merespon masuknya bakteri dan virus ke dalam tubuh manusia melalui mekanisme yang sangat rumit dan kompleks. Sistem imunitas ini mengenal molekul (antigen, substansi asing didalam badan yang memicu untuk menghasilkan antibodi.) yang unik dari bakteri atau virus yang merangsang timbulnya antibodi (sejenis protein) dan sejenis sel darah putih yang disebut limfosit. Limfosit ini menandai antigen yang masuk dan kemudian menghancurkannya.⁴⁵

Awal terjadinya proses reaksi imunitas yaitu mekanisme pertahanan tubuh untuk melawan setiap benda asing masuk ke dalam tubuh, sejumlah limfosit yang disebut dengan sel memori segera berkembang menjadi limfosit yang mempunyai kemampuan membuat zat kekebalan yang bertahan lama (*long lasting immunity*). Seperti telah disebutkan diatas, imunitas adalah mekanisme tubuh manusia untuk melawan dan memusnahkan benda asing yang masuk ke dalam tubuh manusia. Benda asing tersebut bisa berupa bakteri, virus, organ transplantasi, dan lain-lain. Apabila suatu sel atau jaringan seperti bakteri atau organ tubuh ditransplantasikan ke dalam tubuh seseorang maka tubuh orang tersebut akan menolaknya karena benda asing tersebut dianggap bukan sebagai bagian dari jaringan tubuh mereka.

Benda asing tersebut dianggap sebagai pendatang (*invader*) yang harus diusir. Jadi secara sederhana dapat didefinisikan kembali bahwa sistem kekebalan (*immune system*) ialah mekanisme tubuh manusia untuk melawan/ mengusir benda asing yang masuk kedalam tubuh mereka. Pertama-tama “*memory cells*” berupaya mengenal benda asing yang masuk dan disimpan dalam “ingatan” sel memori ini. Ini disebut dengan reaksi imunitas primer. Apabila benda asing yang sama masuk lagi ke dalam tubuh orang tersebut untuk kedua kali dan seterusnya, maka sel memori ini dengan lebih cepat dan sangat efektif akan merangsang sistem imunitas untuk mengusir dan melawan benda asing yang sudah dikenal tersebut. Reaksi tubuh akan lebih cepat dan lebih efektif dibandingkan dengan reaksi saat perjumpaan untuk pertama kalinya dengan benda asing tersebut.⁴⁵

Imunisasi yang diberikan kepada seseorang akan merangsang sistem imunitas dalam tubuh orang tersebut. Imunitas (kekebalan) yang timbul bertahan cukup lama untuk melindungi orang tersebut terhadap infeksi patogen yang sama dengan antigen dalam vaksin yang diberikan kepada mereka. Tingkat dan lama kekebalan yang diperoleh melalui imunisasi tidak berbeda jauh dengan tingkat dan lama kekebalan yang diperoleh apabila orang tersebut baru sembuh dari sakit akibat terinfeksi oleh patogen yang sama dengan antigen dalam vaksin yang diberikan.⁴⁵

Pada gambar grafik dibawah ini membandingkan respon imun primer dengan sekunder terhadap patogen yang sama. Respon sekunder akan dieliminasi oleh patogen sebelum terjadi kerusakan.



Gambar 2.1 Respon imun primer dan sekunder⁴⁵

2.5 Mekanisme Terbentuknya Antibodi IgG

Pada infeksi pertama kali (infeksi primer) atau melalui vaksinasi, sistem antibodi dapat belajar untuk mengenali pathogen dengan lebih baik melalui proses seleksi klon sel B dan SHM (*somatic hypermutation*) dan memproduksi antibodi dengan jumlah lebih besar untuk menghadapi pathogen yang sama di masa depan.⁴⁶ sel B naif matang yang pertama kali menemukan antigen berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel memori yang dapat memberikan respons terhadap antigen atau menjadi sel plasma matang yang mensekresi antibodi. Semula hanya diproduksi IgM dan setelah itu dengan bantuan sel T, sel B dapat mengatur ulang gen-gen Ig-nya dan dapat memproduksi IgG, IgA atau IgE. Setelah pajanan pertama, responnya lambat dan memberikan imunitas protektif terbatas.⁴¹

Pada respon imun sekunder (anamnestic atau booster), sel memori B dan Th yang terpajan kembali antigen, secara cepat berproliferasi dan berdiferensiasi

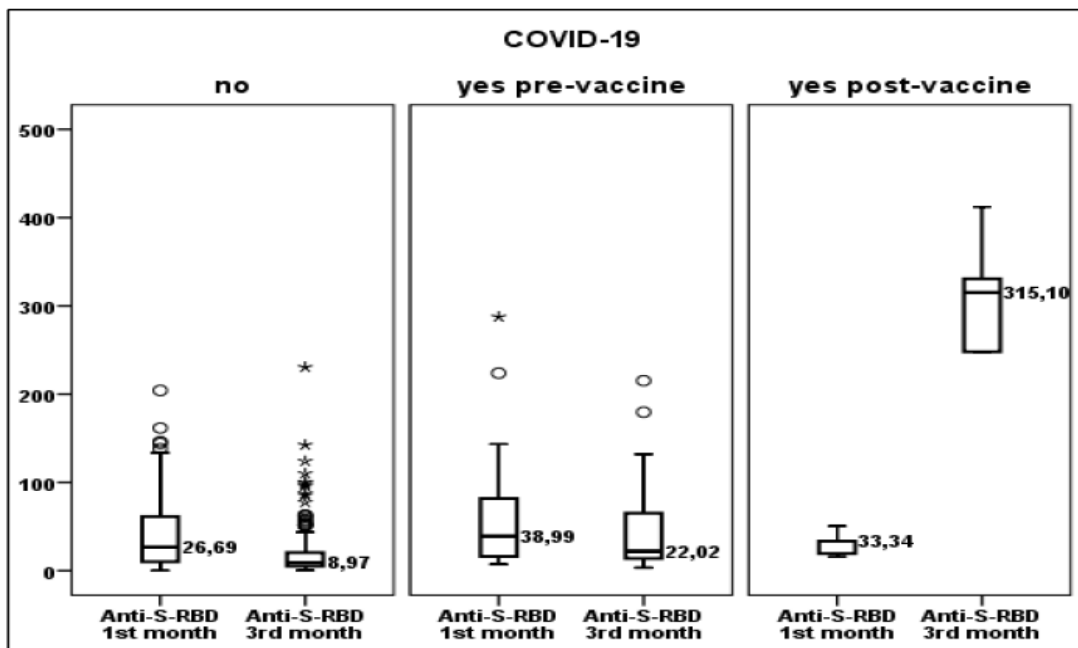
menjadi sel plasma matang yang memproduksi sejumlah besar antibodi (terutama IgG karena ada *isotype-switch* yang diinduksi sel T). Antibodi masuk ke dalam darah dan jaringan sehingga dapat bereaksi dengan antigen. Setelah pajanan ulang, respon imun lebih cepat dan lebih efektif.⁴¹

Infeksi atau vaksinasi menginduksi perkembangan sel plasma berumur panjang di sumsum tulang (BMPC) untuk menyediakan sumber antibodi pelindung yang persisten dan esensial. Infeksi ulang oleh coronavirus musiman terjadi 6-12 bulan setelah infeksi sebelumnya, menunjukkan bahwa kekebalan protektif terhadap virus ini mungkin berumur pendek. Laporan awal yang mendokumentasikan penurunan cepat titer antibodi pada pasien SARSCoV-2 yang sembuh dalam beberapa bulan pertama setelah infeksi menunjukkan bahwa kekebalan protektif terhadap SARSCoV-2 mungkin juga bersifat sementara.²⁸ Dilaporkan bahwa penurunan titrasi antibodi yang cepat terjadi dalam beberapa bulan setelah infeksi alami dengan SARSCoV-2 dan kekebalan humoral mungkin berumur pendek.²⁸

Hasil penelitian Ertan Kara, ditemukan tentang respon humoral yang diinduksi oleh vaksin *inactive* (Coronavac) pada tiga kelompok yang diamati pada bulan pertama dan bulan ketiga setelah pemberian vaksin tidak aktif, yaitu konsentrasi IgG anti-SRBD rata-rata ditemukan menurun 56,7% pada peserta tanpa riwayat infeksi Covid-19 yang telah menerima vaksin dua dosis (0-28 hari), sedangkan pada 25. 1% di antara mereka yang memiliki riwayat infeksi Covid-19 alami sebelum vaksinasi. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa ketika interval antara infeksi Covid-19 alami dan dosis pertama vaksinasi adalah antara 0 dan 90 hari, penurunan

konsentrasi anti-S-RBD diamati 43,1%, sedangkan menjadi 5,2% pada interval antara 91 dan 330 hari. Tingkat antibodi menunjukkan perjalanan yang stabil dalam kelompok 91-330 hari. Peningkatan 10 kali lipat dalam konsentrasi anti-S-RBD rata-rata diamati pada peserta yang telah terinfeksi setelah dimulainya vaksinasi.²⁸

Dapat dilihat pada gambar berikut ini:



Gambar 2.2 Konsentrasi IgG anti S-RBD setelah pemberian vaksin *inactive* berdasarkan riwayat paparan infeksi SARS-CoV-2²⁸

2.6 Faktor – Faktor Yang Mempengaruhi Respon Imun

Faktor-faktor yang mempengaruhi respon imun setelah pemberian vaksinasi diantaranya adalah faktor host intrinsik, faktor perilaku, faktor nutrisi, faktor lingkungan, faktor ekstrinsik dan faktor pemberian vaksinasi.²⁴

1. Faktor host intrinsik

Faktor host intrinsik yang mempengaruhi respon imun setelah vaksinasi meliputi usia, jenis kelamin, genetik, penyakit penyerta, riwayat kelahiran.²⁴

2. Faktor perilaku

Faktor perilaku yang mempengaruhi respon imun setelah pemberian vaksin meliputi kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, pengelolaan stres, kebiasaan olahraga, pola tidur.²⁴

3. Faktor nutrisi

Faktor nutrisi yang mempengaruhi respon imun setelah pemberian vaksin meliputi index massa tubuh, status nutrisi, mikronutrisi (vitamin A, D, E, Zink).²⁴

4. Faktor lingkungan

Faktor lingkungan yang mempengaruhi respon imun setelah pemberian vaksin adalah adanya *rural vs urban*, letak geografis, musim, jumlah keluarga.²⁴

5. Faktor ekstrinsik

Faktor ekstrinsik yang mempengaruhi respon imun setelah pemberian vaksin adalah adanya infeksi/ paparan, parasite, antibiotik, probiotik dan prebiotic, kekebalan yang sudah ada sebelumnya.²⁴

6. Faktor pemberian vaksinasi

Faktor pemberian vaksinasi yang mempengaruhi respon imun setelah pemberian vaksin meliputi jadwal vaksinasi, lokasi penyuntikan vaksinasi, waktu pemberian vaksinasi, pemberian bersamaan dengan vaksin lain, dan obat.²⁴

2.6 Faktor – Faktor Yang Mempengaruhi IgG anti S-RBD Covid-19

Kadar Antibodi sebagai respon imun humoral dipengaruhi oleh oleh: sifat dan dosis antigen, jenis antigen, ajuvan, pengawet yang ada di dalam vaksin, cara, frekuensi, jarak pemberian, lama vaksinasi, dan dipengaruhi faktor penerima seperti: faktor genetik, jenis kelamin, umur, status gizi dan penyakit lain yang

menyertai, tingkat stress, telah terinfeksi/terpapar antigen, lama terinfeksi, mempengaruhi sistem kekebalan.^{7,15-23}

1. Faktor Antigen

Faktor antigen meliputi sifat, jenis antigen, ajuvan, pengawet yang ada dalam vaksin.¹⁷

2. Faktor Host

a. Umur

Perubahan utama sel dalam mediasi imunitas dengan bertambahnya usia pada orang dewasa adalah penurunan jumlah limfosit T *naive* yang secara tradisional berasal dari involusi thymus yang dimulai selama tahun pertama kehidupan postnatal dengan penurunan sekitar 3% per tahun sampai pertengahan usia dan 1% per tahun selama sisa umur. Penurunan ini menyebabkan jumlah limfosit T lebih sedikit untuk mengenali antigen baru, tubuh kurang mampu mengingat dan mempertahankan diri. Proliferasi limfosit T merupakan langkah pertama dalam respon imun adaptif. Proliferasi limfosit T cenderung menurun dengan bertambahnya umur.^{20,47}

Jumlah antibodi dihasilkan untuk merespons antigen kurang, dan antibodi kurang mampu untuk menangkap antigen. Perubahan-perubahan dalam fungsi kekebalan tubuh memberikan kontribusi kemungkinan orang yang lebih tua mengalami infeksi.^{20,47}

Titer NAbs pada pasien juga diamati berkorelasi dengan usia pasien, Pasien lanjut usia memiliki titer NAbs yang secara signifikan lebih tinggi daripada pasien yang lebih muda.³⁴ Tingkat NAbs yang tinggi mungkin

merupakan hasil dari respon imun yang kuat pada pasien lanjut usia ini. Apakah NAbs tingkat tinggi melindungi pasien ini dari perkembangan menjadi kondisi parah dan kritis layak untuk evaluasi komprehensif.³⁴

Hasil penelitian Ertan Kara, *et al*, antibodi IgG anti S-RBD SARS-CoV-2 pada pemberian vaksin *inactive* mengalami penurunan kadar IgG anti S-RBD diantara usia 50 tahun ke atas.²⁸

Berdasarkan hasil penelitian Bruna Lo Sasso, *et al*, 2021 yang mengevaluasi antibodi IGG anti S-RBD SARS-CoV2 setelah vaksin Covid-19 mRNA BNT162b2, bahwa usia berpengaruh yaitu berbeda secara signifikan terhadap kadar IgG anti S-RBD SARS-CoV-2 dengan nilai $p=0,043$. Pada subjek dengan umur yang lebih tua menunjukkan tingkat antibodi yang jauh lebih rendah daripada subjek yang muda, namun untuk penurunan IgG anti S-RBD tidak dipengaruhi oleh usia dan jenis kelamin.²⁹

Temuan Muller, *et al*, yang mengukur lonjakan IgG S1 SARS-CoV-2 dengan uji imunosorben terkait enzim dalam kohort kecil, bahwa orang tua memiliki tingkat antibodi yang jauh lebih rendah daripada subyek yang muda. Usia dan jenis kelamin adalah *predictor independent* tingkat antibodi.^{48,49}

b. Jenis kelamin

Secara umum, perempuan mengembangkan respon imun adaptif yang lebih mendalam terhadap infeksi virus dan vaksin daripada laki-laki yang mungkin diterjemahkan ke dalam perbedaan jenis kelamin yang diamati pada patogenesis SARS-CoV-2 dan yang mungkin mendasari pengurangan kerentanan penyakit pada wanita.⁵⁰⁻⁵³ Ada pasien dengan Covid-19 sedang,

Takahashi *et al*, melaporkan menandakan aktivasi sel T yang jauh lebih tinggi dan tren untuk spesies SARS-CoV-2 yang lebih tinggi titer antibodi pada pasien wanita.⁵⁴ Hasil penelitian Stephan Schlickeiser, *et al* menemukan bahwa donor wanita memiliki kemungkinan antibodi penetralisir tinggi yang lebih tinggi atau antibodi IgG SARS-CoV-2.⁵⁵

Dalam penelitian lain oleh Sathosi Kutsuna, *et al* titer antibodi yang lebih tinggi ditemukan pada pria daripada wanita. Zeng, *et al* telah melaporkan perbedaan produksi antibodi IgG SARS-CoV-2 yang terjadi antara pria dan wanita. Mereka tidak menemukan perbedaan pada penyakit ringan dan sedang, sedangkan pada kasus yang parah, perempuan ditemukan memiliki titer antibodi yang lebih tinggi daripada laki-laki. Sebaliknya, Robbiani *et al* melaporkan IgG anti S-RBD yang lebih tinggi pada pria daripada wanita. Perbedaan jenis kelamin dalam kaitannya dengan Covid-19 telah menjadi fokus penelitian.⁵⁶⁻⁵⁸

Hasil temuan Terpos, *et al* bahwa perempuan memiliki tingkat antibodi anti RBD SARS-CoV-2 yang lebih tinggi daripada laki-laki pada penerima vaksin oktogenerian.⁵⁹ Respon antibodi yang lebih besar ditunjukkan lebih sering pada wanita daripada pria; perbedaan ini (338,5 AU/mL vs 212,6 AU/mL) signifikan secara statistik dengan $p=0,001$.⁶⁰

c. Hasil penelitian Bruna Lo Sasso, *et al*, ditemukan bahwa subjek pada laki-laki juga menunjukkan tingkat antibodi yang lebih rendah daripada perempuan.²⁹**Status Paparan**

Hasil penelitian yang dilakukan Fan Wu, *et al* terkait titer antibodi penetralisir pada pasien pascapemulihan Covid-19 didapatkan bahwa Sekitar 30% pasien gagal mengembangkan NAb titer tinggi setelah infeksi Covid-19. Khususnya, ada sepuluh pasien pulih yang titer NAbnya sangat rendah, di bawah tingkat yang dapat dideteksi dari penelitian ini (ID50: <40), menunjukkan bahwa respons imun lainnya, termasuk sel T atau sitokin, dapat berkontribusi pada pemulihan pasien ini.¹² Sekitar 17%, 39%, dan 14% masing-masing menunjukkan titer NAb sedang-rendah (ID50: 500-999), sedang-tinggi (ID50: 1000-2500), dan tinggi (ID50: > 2500).³⁴

Pengamatan umum dari kohort pasien adalah bahwa sebagian besar orang yang terinfeksi membuat antibodi dan respons sel T, besarnya keduanya sering berkorelasi, dan bahwa sampai titik tertentu, penyakit yang lebih parah dan berlarut-larut mendorong respons yang lebih besar.⁴¹ Pada kasus infeksi SARS-CoV-2, ukuran pengenalan sel T dan sel B dapat menjadi tidak berpasangan, baik karena infeksi ringan telah memicu kekebalan sel T tanpa antibodi yang terdeteksi atau karena respons antibodi bersifat sementara, dan sudah berkurang pada suatu waktu.¹²

Selain itu, titer nAB menurun mendekati *baseline* dalam waktu 2-3 bulan selama masa pemulihan pada banyak subjek yang dikonfirmasi dengan PCR terutama dengan penyakit ringan atau infeksi tanpa gejala.⁶¹

Hasil penelitian Gallais, ditemukan bahwa banyak individu dengan Covid-19 asimtomatik atau gejala ringan memiliki respons sel T memori yang

bertahan tahan lama dan berfungsi penuh, namun tanpa adanya respons humoral atau antibodi yang dapat terdeteksi.⁶²

Tujuh hari setelah dosis booster vaksin mRNA BNT162b2, konsentrasi antibodi pengikat S1-S2 berada pada kisaran 3,8-2460 AU/mL. Konsentrasi rata-rata geometris antibodi (AbGMC) di antara subjek yang divaksinasi (285,9 AU/mL 95% CI: 249,5-327,7) lebih tinggi dibandingkan serum pemulihan manusia (39,4 AU/mL, 95% CI: 33,1-46,9), dengan $p < 0,0001$.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Ertan Kara, *et al* terkait respon imun humoral IgG anti S-RBD SARS-CoV-2 terhadap vaksin *inactive*, konsentrasi antibodi IgG anti S-RBD meningkat 10 kali lipat pada peserta yang terinfeksi setelah vaksinasi. Konsentrasi antibodi yang lebih tinggi dan stabil pada peserta yang telah terinfeksi Covid-19 rata-rata 183 (90-330) artinya booster dapat dilakukan setelah 6-12 bulan. Sedangkan rekomendasi untuk vaksinasi SARS-CoV-2 dapat dijadwalkan 0-28-180 hari (yaitu 0-1-6 bulan). Kisaran dosis ke-3 juga disarankan sebagai 6-11 bulan untuk menginduksi kekebalan humoral yang lebih kuat dan lebih lama dan dapat mencapai kekebalan kelompok.²⁸

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Bruna Lo Sasso, *et al* tentang evaluasi antibodi IgG anti S-RBD SARS-CoV-2 setelah vaksin Covid-19 mRNA BNT162b2 didapatkan bahwa kadar IgG anti S-RBD SARS-CoV-2 secara signifikan lebih rendah pada subjek Covid-19 yang sembuh tidak divaksinasi dibanding subjek yang divaksinasi dengan atau tanpa terinfeksi sebelumnya.²⁹ Penurunan kadar IgG anti S-RBD per hari menunjukkan media -

1,1% per hari dan perubahan penurunan IgG ini tidak ada perbedaan signifikan terhadap usia dan jenis kelamin.²⁹

d. Waktu setelah vaksinasi

Uji efektivitas yang dilakukan di Brasil, efektivitas vaksin Sinovac menunjukkan sebesar 49,6% setelah setidaknya satu dosis dan 50,7% setelah 2 minggu dosis kedua termasuk penilaian terhadap *variant of concern*.^{7,9} Dalam program vaksinasi Covid-19, ada 2 sesi penyuntikan vaksin, dimana antibodi yang terbentuk dari vaksinasi dosis pertama (2 minggu setelah penyuntikan) adalah 52% dan antibodi baru mencapai titer maksimal (lebih dari 95%) setelah 28 hari dari penyuntikan vaksin dosis ke-dua.¹¹

Vaksin SARS-CoV-2 yang dimulai dengan efikasi 95% diharapkan akan mempertahankan kemanjuran 58% dalam 250 hari. Namun, respons yang dimulai dengan kemanjuran awal 70% akan diprediksi turun menjadi kemanjuran 18% setelah 250 hari.²⁷ Mirip dengan vaksin influenza, bahwa tingkat kemanjuran akan menurun 7 % per bulan.²⁷ Perkiraan waktu paruh titer netralisasi 90 hari yang berasal dari studi individu yang sembuh dan memodelkan pembusukan netralisasi dan perlindungan selama 250 hari pertama setelah vaksinasi.²³

Dengan dilakukan pemberian vaksinasi Covid-19 diharapkan dapat memberikan perlindungan individu dan perlindungan kelompok. Lama perlindungan setelah vaksinasi juga sampai sekarang belum dapat ditentukan, hal ini berkaitan dengan pengamatan titer antibodi paling lama baru 6 bulan setelah penyuntikan ke-dua.¹⁵

Hasil penelitian Ertan Kara, et al yang dilakukan di Turki menunjukkan bahwa 98,2 % responden ditemukan reaktif terhadap antibodi IgG anti S-RBD pada bulan pertama, dan dan 97,8 % pada bulan ke-tiga setelah pemberian vaksin inactive 2 dosis.²⁸ Penurunan konsentrasi 56,7% pada responden yang vaksinasi 2 dosis (tanpa ada riwayat infeksi Covid-19) yaitu pada bulan pertama 42,4 AU/ml dan pada bulan ke-3 18,2 AU/ml. Dalam Kelompok dengan riwayat Covid-19 sebelum vaksinasi penurunan 25,1% (58,29 menjadi 43,64 AU/ml), penurunan sebesar 43,1% pada kelompok yang terinfeksi rata-rata 57,4 (0-90) hari sebelum vaksinasi (55,05 AU menjadi 31,28 AU/ml) dan antibodi lebih stabil pada peserta yang terinfeksi pada rata-rata 183,1 (91-330) hari sebelum vaksinasi penurunan 5,2% yaitu 62,34 AU/ml pada bulan pertama, 59,08 AU/ml pada bulan ke-tiga.²⁸

Hasil penelitian Bruna Lo Sasso, et al, evaluasi antibodi IgG anti S-RBD setelah vaksin Covid-19 mRNA BNT162b2 menunjukkan perubahan median (IQR) dalam respon IgG anti S-RBD per hari adalah 0,011 (0,010-0,012), penurunan kadar IgG anti S-RBD per hari menunjukkan median -1,1% per hari dan perubahan penurunan IgG ini tidak ada perbedaan signifikan terhadap usia dan jenis kelamin.²⁹

e. Status gizi

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Raul Pellini, et al menunjukkan bahwa ada korelasi yang kuat antara *Body Mass Index* (BMI) dengan titer antibodi SARS-CoV-2 yang terlihat. Pada kelompok yang kurus dan normal memiliki peningkatan kapasitas untuk meningkatkan respon humoral

dibanding dengan kelompok pra obesitas dan obesitas.⁶⁰ Efektivitas vaksin Covid-19 pada orang dengan obesitas menjadi masalah yang penting. Orang yang kelebihan berat badan, dapat melemahkan beberapa respon kekebalan, termasuk yang diluncurkan oleh sel T, yang dapat langsung membunuh sel yang terinfeksi.⁶³ Obesitas terkait dengan populasi mikroba yang kurang beragam di usus, hidung, dan paru-paru dengan komposisi dan fungsi metabolisme yang berubah dibandingkan dengan individu yang kurus. Baru-baru ini, dilaporkan bahwa mikroba usus, dengan mengonsumsi antibiotik dapat mengubah respon terhadap vaksin flu.⁶⁴ Selain itu, vaksin influenza, hepatitis B, dan rabies telah menunjukkan penurunan respon pada mereka yang mengalami obesitas dibanding yang kurus.⁶⁵

BMI dikategorikan menurut WHO Western Pacific Region, 200 BMI menjadi berat badan kurang < 18,5; berat badan normal 18,5-22,9; kelebihan berat badan 23-24,9; Obesitas I 25-29,9 dan Obesitas II ≥ 30 .⁶⁶

Hasil Penelitian Raul Pellini, 2021 bahwa obesitas dapat menghambat imunogenitas vaksin SARS-CoV-2 pada pengukuran antibodi 7 hari setelah vaksin dosis 2 vaksin mRNA BNT162b2 pada petugas kesehatan. Pada orang dengan BMI normal memiliki titer antibodi lebih tinggi daripada pada yang kelebihan berat badan. Temuan ini menyiratkan bahwa perempuan, kurus dan orang muda memiliki peningkatan kapasitas untuk meningkatkan respon imun humoral dibandingkan dengan laki-laki, kelebihan berat badan dan populasi yang lebih tua.⁶⁰

Obesitas dapat menyebabkan abnormalitas pada sekresi sitokin, adipokin, dan interferon yang akan menyebabkan terganggunya sistem imun pada tubuh manusia. Jaringan adiposa pada obesitas disertai tingginya leptin yang merupakan proinflamasi yang dapat meningkatkan ekspresi sitokin dan adipokin. Selain itu, terdapat disregulasi pada ekspresi leukosit jaringan dan makrofag yang berperan dalam respon inflamasi serta limfoid alami (innate lymphoid) yang berujung dengan gangguan pada respon imun. Obesitas menginduksi inflamasi kronis dengan peningkatan IL-6 dan TNF α yang konsisten pada sirkulasi. Hal tersebut menginduksi peningkatan infiltrasi makrofag ke jaringan adiposa.⁶⁷ Gangguan pada respon imun akibat obesitas menurunkan respon sel sitotoksik pada sel imunokompeten yang menjadi peran utama sebagai anti-viral.⁶⁷

f. Penyakit Penyerta

Hasil penelitian Krystle KQ Yu, *et al* mengungkapkan respons yang beragam dan terkoordinasi secara fungsional antara sel T dan antibodi yang menargetkan SARS-CoV-2, yang berkurang dengan adanya penyakit penyerta yang diketahui sebagai faktor risiko Covid-19 yang parah.⁶⁸ Penyakit komorbid atau penyakit penyerta menjadi predisposisi respons yang lebih besar tetapi kurang terkoordinasi dan pada akhirnya kurang efektif terhadap infeksi SARS-CoV-2.⁶⁸ Kurangnya koordinasi yang diamati di antara subjek yang dirawat di rumah sakit mungkin mencerminkan kegagalan untuk mengendalikan virus pada tahap awal, yang mengakibatkan peningkatan peradangan dan beban virus. Penyakit komorbiditas lebih banyak terdapat di antara subjek yang dirawat di

rumah sakit, menunjukkan bahwa mereka mungkin terkait dengan peningkatan luas fungsional di antara sel T dan antibodi. Dijelaskan bahwa menunjukkan peningkatan produksi sitokin Th1 dan Th17 antigen-spesifik dengan adanya hiperglikemia kronis, yang berhubungan dengan peningkatan keadaan inflamasi.⁶⁸

Hasil penelitian Avani Jain, bahwa Covid-19 dapat memiliki efek diabetogenik potensial. Diabetes onset baru dan komplikasi diabetes yang sudah ada sebelumnya, termasuk ketoasidosis diabetik, telah diamati pada pasien Covid-19. Mekanisme yang mungkin untuk ini adalah bahwa SARS-CoV-2 mengikat reseptor ACE2 yang diekspresikan dalam sel beta pankreas, menyebabkan perubahan pleiotropik metabolisme glukosa yang dapat memperumit patofisiologi diabetes yang sudah ada sebelumnya atau menyebabkan diabetes onset baru.⁶⁹

Penderita Diabetes Mellitus menyebabkan gangguan fungsi sel-T dan peningkatan kadar interleukin-6 (IL-6) juga memainkan peran penting dalam peningkatan derajat keparahan penyakit Covid-19 pada penderita diabetes. Diabetes dapat meningkatkan keparahan infeksi Covid-19 bahkan meningkatkan risiko kematian yang diakibatkan oleh memanjangnya waktu membersihkan virus dari tubuh. Pemanjangan tersebut dapat terjadi akibat penghentian aktivitas enzim *Dipeptidyl Peptidase IV* (DPP4) oleh penggunaan obat antidiabetes. Obat-obatan tersebut memiliki aktivitas target pada DPP4 yang meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan kadar gula darah, sedangkan DPP4 merupakan

aminopeptidase pada membran sel yang berperan pada berbagai proses fisiologi termasuk respon imun.⁶⁷

Penurunan fungsi makrofag juga menyebabkan peningkatan keparahan Covid-19 pada pasien dengan diabetes melitus. Hiperglikemia kronis dan inflamasi dikenal sebagai penyebab respon imun yang abnormal dan tidak efektif akibat penurunan mobilisasi dari leukosit polimorfonuklear, kemotaksis, aktivitas fagosit, penurunan sekresi sitokin, serta inhibisi aktivitas Tumor Necrosis Alpha (TNF α) pada sel T. Melalui mekanisme patofisiologi tersebut meningkatkan risiko kematian pada pasien Covid-19 dengan diabetes melitus.⁶⁷

Diabetes Mellitus terbukti menghasilkan titer antibodi yang tinggi pada pasien penyembuhan Covid-19, tetapi DM juga telah diidentifikasi sebagai faktor risiko untuk Covid-19 yang parah.^{70,71}

Hasil temuan Raul Pellini, pada orang yang tidak hipertensi (tekanan darah normal) memiliki kadar IgG anti S-RBD lebih tinggi 307.42 CI 95% (267,4-353.4) dari pada yang hipertensi 172.18 CI 95% (109.0-272.1).⁶⁰

Pada penderita hipertensi yang menderita Covid-19 terjadi peningkatan ekspresi ACE-2 yang menyebabkan tingginya kerentanan terhadap infeksi SARS-CoV-2. Gangguan fungsi sel-T dan peningkatan kadar interleukin-6 (IL6) juga memainkan peran penting dalam peningkatan derajat keparahan penyakit Covid-19 pada penderita diabetes.⁶⁷

g. Tingkat stres

Stres dapat mempengaruhi fungsi dan jumlah sel imun (kekebalan).⁷² Menurut Clow (2001) menyatakan bahwa pada kondisi gelisah, cemas dan depresi, sekresi kortisol meningkat.²¹

Hasil penelitian ini didukung oleh Abbas, Licman, dan Paber (1995) dalam Sholeh, (2006); Price dan Wilson, (2006) yang menyatakan bahwa normalitas kadar kortisol akan berperan sebagai stimulator terhadap reseptor ketahanan tubuh imunologi, baik spesifik maupun non spesifik, seluler maupun humoral. Pada tingkat seluler yang bersifat spesifik, kortisol yang normal menstimulasi sintesis sel, monosit, neutrofil, eosinofil dan basofil, sedangkan pada tingkat respon imun non spesifik, seluler dan humoral, kortisol yang normal dapat menstimulasi limfosit, baik limfosit T maupun limfosit B yang memproduksi antibodi. Kortisol menstimulasi makrofag atau monosit untuk mensekresi Inter Leukin (IL-1). Tersekresinya IL-1 oleh makrofag dapat merangsang limfosit B untuk berdiferensiasi menjadi sel plasma yang kemudian menghasilkan antibodi atau immunoglobulin, Ig M, Ig G dan Ig A.^{22,73}

Instrumen penelitian yang digunakan pada penelitian ini berupa kuisioner yang sudah baku. Kuisioner ini menggunakan *Perceived stress scale* (PSS) yang terdiri dari 10 pertanyaan yang dapat mengevaluasi tingkat stres beberapa bulan yang lalu dalam kehidupan subjek penelitian dan disusun berdasarkan pengalaman dan persepsi individu tentang apa yang dirasakan dalam kehidupan mereka, yaitu perasaan tidak terprediksi (*feeling of unpredictability*), perasaan tidak terkontrol (*feeling of uncontrollability*) dan perasaan tertekan (*feeling of overloaded*).

The Perceived Stress Scale (PSS-10) adalah 10-item kuesioner laporan diri yang mengukur evaluasi seseorang dari situasi stres dalam satu bulan terakhir di kehidupan mereka. PSS adalah satu-satunya indeks penilaian stres umum yang ditetapkan secara empiris. Untuk setiap pertanyaan, harus memilih dari alternatif berikut: 0 = tidak pernah, 1 = hampir tidak pernah, 2 = kadang-kadang, 3 = cukup sering, 4 = sangat sering.⁷⁴

Bhat, et al. (2011) menuliskan skor PSS ditentukan dengan metode berikut: Pertama, dengan membalikkan skor untuk pertanyaan 4, 5, 7, dan 8. Pada 4 pertanyaan ini, skor dapat berubah dari: 0 = 4, 1 = 3, 2 = 2, 3 = 1, 4 = 0. Kemudian, skor ditambahkan untuk setiap item untuk mendapatkan total skor. Skor total direpresentasikan sebagai skor stres. Skor individu pada PSS dapat berkisar dari 0 hingga 40.⁷⁴

Dijabarkan secara lebih spesifik dengan menggunakan skor 0-4, yang terdiri dari 75,76,77.

0 = Tidak pernah

1 = Hampir tidak pernah

2 = Kadang-kadang

3 = Cukup sering

4 = Sangat sering

Hasil pengukuran dengan skor :

0 - 13 = stress ringan

14 - 26 = stress sedang

27 - 40 = stress berat

Perceived Stress Scale merupakan kuesioner yang telah terstandar dan memiliki tingkat validitas dan reliabilitas yang tinggi. Kuesioner ini dibuat oleh Sheldon Cohen, mampu mengukur persepsi global dari stres yang memberikan beberapa fungsi penting. *Perceived Stress Scale* dapat memberikan informasi mengenai kondisi penyebab stres yang dapat mempengaruhi kondisi fisik atau patologi dan dapat digunakan untuk menilai tingkat stres. Skala asli PSS memiliki nilai koefisien Alpha Cronbach sebesar 0.80 (Cohen, Kamarck, & Mermelstein, 1983).⁷⁷

Studi yang dilakukan oleh Amirah Silino Rachmat, ditemukan bahwa tingkat stres pada tenaga kesehatan selama pandemi 64 % memiliki tingkat stres sedang , tingkat ringan 26%, sampai stres berat 10%.⁷⁷

h. Waktu setelah infeksi

Menurut WHO, vaksin dapat diberikan kepada orang yang pernah menderita Covid-19 di masa lalu. Data yang tersedia menunjukkan bahwa reinfeksi simptomatik tidak mungkin terjadi pada penyintas hingga 6 bulan setelah infeksi alami. Akibatnya, mereka dapat memilih untuk menunda vaksinasi hingga mendekati akhir periode ini, terutama ketika pasokan vaksin terbatas. Dalam pengaturan di mana ada *varian of concern* dengan bukti lolosnya kekebalan beredar, imunisasi lebih awal setelah infeksi mungkin disarankan.⁷ Hal yang menjadi perhatian adalah vaksin tidak diberikan pada orang dengan Covid-19 akut dengan konfirmasi PCR positif sampai mereka sembuh atau selesai masa isolasi.⁷

Hasil penelitian oleh Satosi Kutsuna, *et al* menunjukkan bahwa titer antibodi SARS-CoV-2 mengalami peningkatan pada puncaknya pada minggu ke-5 dan ke-6 setelah onset gejala.⁵⁶

2.7 Pengukuran kadar IgG S-RBD anti SARS-CoV-2

Kadar antibodi Ig-G anti S-RBD sangat memprediksi perlindungan kekebalan dari infeksi SARS-CoV-2 dan ada korelasi signifikan antara kadar antibodi dengan aktivasi sel T antivirus serta kadar antibodi menunjukkan korelasi positif antar kemampuan netralisasi dengan afinitas pengikatan. Pengukuran kadar IgG anti S-RBD SARS-CoV-2 dapat memberikan informasi berharga tentang kekebalan yang didapat terhadap SARS-CoV-2.^{13,29,32,33}

Penelitian Bruno Lo Sasso, *et al*, mengevaluasi IgG anti S-RBD berdasarkan *chemiluminescence Immunoassays* (CLIA) pengukuran IgG lebih tepat daripada kadar antibodi total untuk penilaian imunosurveilans pasca vaksin. IgM diproduksi lebih awal setelah infeksi kemudian diganti IgG, yang mewakili indikator kekebalan jangka panjang yang dapat diandalkan.²⁹

CLIA memiliki korelasi tinggi dengan titer VNT50 dimana VNT merupakan singkatan dari virus neutralization test yang merupakan standar emas untuk mengukur titer antibodi penetralisir (nAbs) untuk virus.³¹ Berdasarkan hasil penelitian Raul Pellini, CLIA tes dari pabrikan menunjukkan bahwa 80 AU/mL memiliki korelasi 100% dengan titer 1:160 uji netralisasi PRNT90.⁶⁰

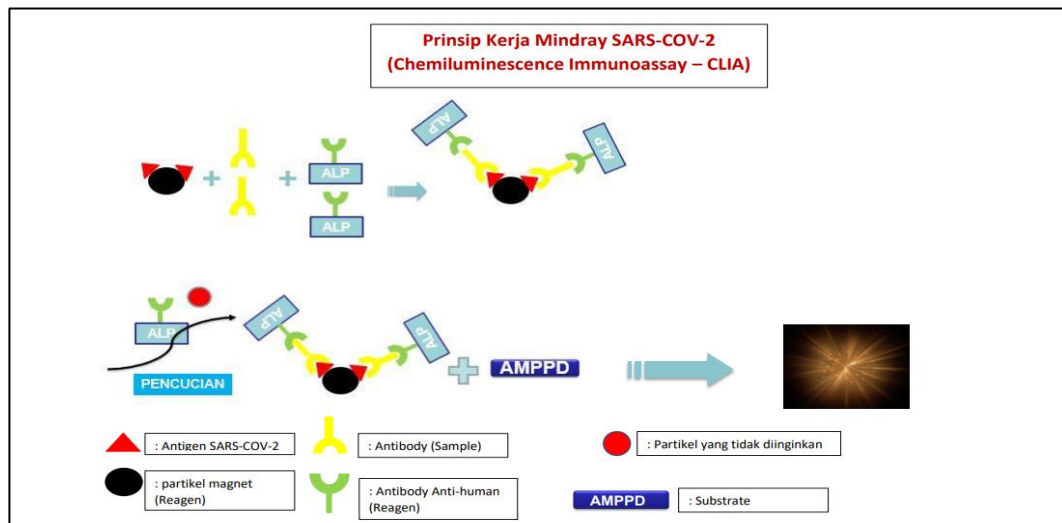
Berdasarkan rujukan pabrikan Mindray SARS-CoV-2 (*Chemiluminescence Immunoassay-CLIA*) tentang perbandingan hasil SARS-CoV-2 S RBD IgG

Mindray dengan VNT (PRNT 50) dan SVNT Genscript menunjukkan bahwa riset di China PRNT50 1:160 setara dengan IgG anti S-RBD SARS-CoV-2 sebesar 90 AU/ml. Penelitian di Indonesia (subjek orang Indonesia) di RSUD Kabupaten Tangerang PRNT50 1:160 setara dengan genscript /c-pass 0,62 (62%), setara dengan Mindray S-RBD dalam bentuk grafik range 50-79%, dan diambil nilai tertinggi range 79% maka setara dengan IgG anti S-RBD 88,02 AU/ml.⁷⁸

Nilai rujukan hasil CLIA test, IgG anti S-RBD SARS-CoV-2 dikatakan non reaktif jika nilai nya <10 AU/ml dan reaktif jika IgG anti S-RBD SARS-CoV-2 \geq 10 AU/ml.⁷⁸

Prinsip Kerja Mindray SARS-CoV-2 (*Chemiluminescence Immunoassay-CLIA*)

Tahap pertama, sampel dan partikel magnet dari reagen dimasukkan ke dalam kuvet. Setelah inkubasi SARS-COV-2 antibodi dari sampel akan berikatan dengan antigen yang melekat pada partikel magnet. Tahap kedua, antibodi monoclonal anti-human yang dilekatkan dengan ALP ditambahkan ke cuvet. Setelah inkubasi antibodi anti-human akan berikatan dengan antibodi SARS-COV-2 yang berasal dari sampel. Tahap ketiga, dilakukan pencucian untuk mengeliminasi partikel-partikel yang tidak dibutuhkan. Tahap keempat, *substrate* (AMPPD) ditambahkan ke kuvet dan akan bereaksi dengan ALP. Reaksi antara AMPPD dan ALP akan menghasilkan cahaya. Cahaya ini kemudian akan diukur untuk mengetahui jumlah antibodi SARS-COV-2 yang ada pada sampel.⁷⁸



Gambar 2.3 Prinsip kerja Mindray SARS-CoV-2 (CLIA)⁷⁸