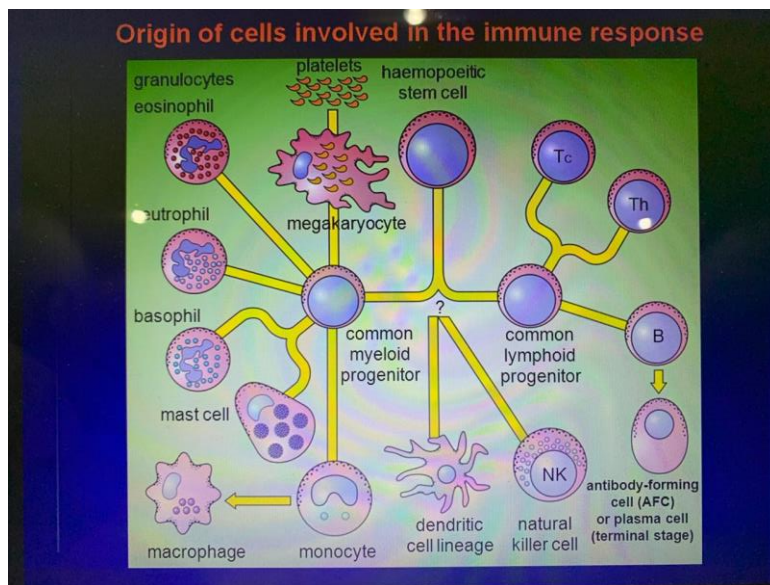


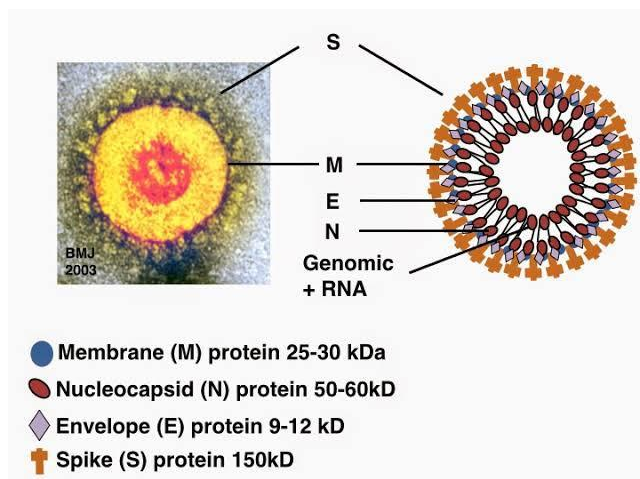
RESPON IMUN TERHADAP SARS COV-2

Dr. Ari Baskoro SpPD - KAI

Karena ada beberapa sejawat yang menghubungi saya secara pribadi untuk berdiskusi terkait respon imun terhadap Sars Cov-2, maka saya mohon izin sekaligus untuk menyampaikan di grup PAPDI ini, bagaimana bentuk interaksi sistem imun kita menghadapi virus ini. Harapan saya semoga cuplikan materi pustaka ini bisa membantu sejawat memahami bagaimana persoalan imunitas sangat penting untuk perjalanan klinis Covid-19 ini. Semoga ada sejawat yang bisa menambahkan/mengkoreksinya, sehingga pemahaman kita soal Covid -19 ini menjadi lebih baik.



Saya memulai penjelasan ini dengan gambar tersebut, sekedar mengingatkan kembali tentang sistem imun yang saya analogikan dengan “tentara” tubuh. Secara garis besar, sistem imun kita terbagi atas sistem **imun innate** (granulosit, monosit, sel NK, sel Mast, basophil), dan yang berupa **humoral**, a.l: komplemen, interferon dan CRP). Dilain sisi ada **sistem imun adaptif** yang diperankan oleh **limfosit T (seluler)** dan **limfosit B (humoral-cikal bakal pembentuk immunoglobulin/antibodi)**.



- reseptor ACE ada di
1. sel alveolar
 2. epitel saluran cerna --- manifestasi bisa diare (25%)
 3. Makrofag dan sel T

Nah... "tentara" tubuh kita tadi saat berhadapan dengan lawan dari kesatuan tempur corona virus yang mempunyai senjata tempur berupa antigen struktural (S,M,E dan N) serta antigen non-struktural.

Pertempuran ini dimulai saat antigen S bertemu dan mengadakan ikatan dengan reseptornya (spike protein reseptor-binding domain/RBD) yaitu ACE 2) yang terutama di ekspresikan oleh sel sel alveolar tipe-2. Selain itu, virus ini juga bisa langsung menghantam makrofag dan sel T yang juga mengekspresikan ACE 2. Menurut beberapa pustaka, ACE 2 juga di ekspresikan pada epitel saluran cerna. Ini sekaligus menerangkan kenapa gejala utama Covid-19 ini pada saluran nafas. Sedangkan pada sekitar 25% kasus bermanifestasi diare. Berdasarkan data yang telah di publikasikan, sekitar 80% kasus bersifat asimtomatis atau ringan-ringan saja, sedangkan sisanya menimbulkan dampak klinis yang berat bahkan kritis, sehingga ber prognosis buruk.

Sebagai ujung tombak tentara tubuh, sistem imun innate mengambil peranan yang sangat krusial. Dikatakan pada fase akut ini terjadi peningkatan neutrophil, limfopenia, peningkatan IL-6 dan CRP. Dilaporkan juga, peningkatan neutrophil dan penurunan limfosit ini, berkorelasi kuat dengan beratnya penyakit dan mortalitas. Pasien yang memerlukan perawatan intensif di ICU, mempunyai kadar sitokin sistem imun innate (IP-10, MCP-1, TNF Alfa) yang juga lebih tinggi dibanding kasus kasus yang relatif ringan. Progresifitas penyakit ini ditandai dengan peningkatan sitokin-sitokin pro inflamasi yang kita kenal dengan istilah Cytokine Storm Mediated Severity. Gambaran imunopatologi semacam ini juga tampak pada SARS-Cov dan MERS-Cov yang menimbulkan epidemi pada tahun tahun sebelumnya.

Nah...lantas bagaimana bentuk sistem imun innate yang kokoh dan dapat menandingi bahkan mampu melibas virus ini? Dikatakan bahwa respon imun innate yan efektif menghadapi SARS COV-2 ini sangat tergantung pada terbentuknya IFN tipe 1 yang secara kaskade berkulminasi pada hambatan replikasi virus dan menginduksi terbentuknya respon imun adaptif. Disebutkan ,individu yang mampu mengsekresikan IFN tipe 1 ini dengan cepat dapat segera mengakhiri replikasi virus serta menghambat terjadinya viremia pada stadium yang sangat dini. Pada individu usia lanjut, DM, hipertensi dan penyakit kardiovaskuler, dilaporkan sangat lambat merespon terbentuknya IFN tipe 1 ini. Sebaliknya pada dewasa muda yang sehat, respon imun innate sangat efektif dan dengan demikian bisa dipahami bahwa sangat jarang terjadi kasus yang berat pada mereka. Keterangan ini mungkin dapat membuka peluang penggunaan IFN tipe 1 sebagai salah satu modalitas terapi.

Disisi lain, dari sudut pandang epidemiologi, mayoritas penularan terjadi akibat individu yang terpapar dengan SARS COV-2 ini tidak menampilkan gejala klinis (asimtomatik). Model penularan seperti ini telah diteliti di Jerman. Jadi interaksi antara sistem imun innate host dan SARS COV-2, membawa konsekwensi berat-ringannya manifestasi klinis Covid-19 ini. Individu carrier bisa diartikan akibat terjadinya keterlambatan respon imun innate, namun masih "cukup kuat" untuk mempertahankan agar tidak terjadi manifestasi klinis yang berat. Mungkin bisa di analogikan seperti pertandingan sepakbola yang saling serang, namun berakhir dengan skor kacamata.

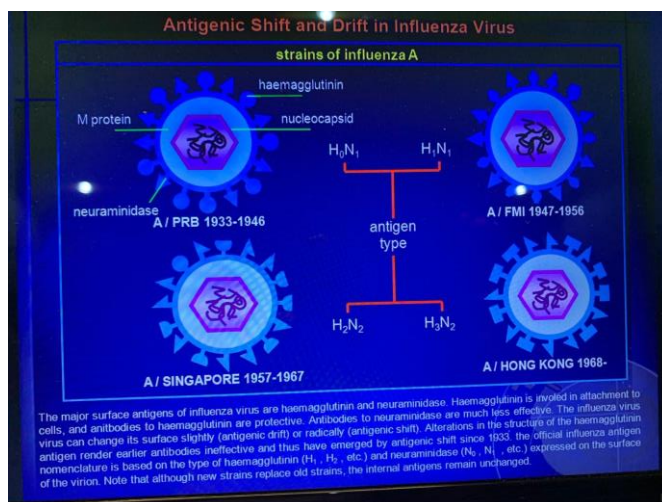
Lalu bagaimana peran sistem imun adaptif? Secara umum dalam menghadapi infeksi virus yang merupakan pathogen obligat intraseluler, respon imun adaptif yang dominan adalah respon imun tipe Th1. Respon tipe ini sangat ditentukan oleh kualitas antigen presenting cell(APC) yang dalam hal ini diperankan oleh monosit-makrofag alveolar. Sel T Helper (CD4 Th1) yang kompeten akan dapat mengatur "daya serang" sel T sitotoksik (CD 8) dan sel

NK terhadap sel yang terinfeksi virus. Disisi lain T Helper (Th) juga membantu pembentukan antibodi oleh sel B yang bersifat dapat menetralsir virus,menghambat proses infeksi pada fase selanjutnya dan mencegah terjadinya reinfeksi. Pola respon antibodi ini bisa dijadikan “marker” alat diagnostik Covid-19. Dalam beberapa penelitian,terjadi cross reactivity dengan SARS COV,tetapi tidak dengan virus corona lainnya. Apabila pasien menunjukkan pola respon imun Th2 (peningkatan sitokin IL-4,IL-5,IL-10),bisa diprediksi akan terjadi pada kasus yang fatal. Pola pemahaman respon imunologis ini nantinya dapat menjadi kunci ditemukannya mekanisme vaksinasi.

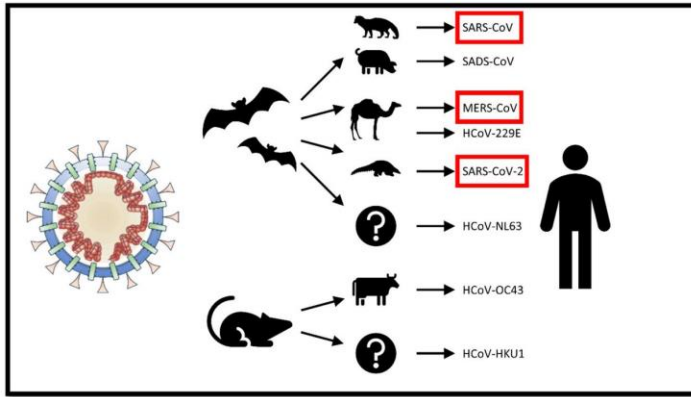
Mechanisms of Immune Evasion by Viruses

Mechanism of immune evasion	Examples
Antigenic variation	Influenza, rhinovirus, HIV
Inhibition of antigen	
Blockade of TAP transporter	Herpes simplex
Removal of class I molecules from the ER	Cytomegalovirus
Production of cytokine receptor homologs	Vaccinia, poxviruses (IL-1, IFN- γ) Cytomegalovirus (chemokine)
Production of immunosuppressive cytokine	Epstein-Barr virus (IL-10)
Infection of immunocompetent cells	HIV

Abbreviations : ER, endoplasmic reticulum; HIV, human immunodeficiency virus; TAP, transporter associated with antigen processing



Gambar ini menunjukkan bahwa, setiap makroba khususnya virus, juga dibekali “senjata” oleh sang Pencipta Allah SWT, untuk menghindari kesaktian sistem imun manusia. Seperti halnya virus influenza yang secara “regular” dapat merubah “penampakan” tampilan antigennya, sehingga dapat membuat “kebingungan”/kelelahan sistem imun dalam menciptakan “senjata” yang spesifik terhadap antigen/senjata virus yang setiap saat berubah. Dalam penelitian, sangat mungkin SARS COV -2 ini dapat menghambat terbentuknya IFN tipe 1, sehingga sistem imun tidak mampu mengontrol replikasi virus pada fase dini terjadinya infeksi.



Sebagaimana gambar diatas, virus RNA sangat mudah mengalami mutase dengan memakai “kendaraan”/perantara beberapa binatang. Oleh karena itu kita (akan) selalu ketemu dengan lawan (virus) baru yang setiap saat muncul dengan persenjaan yang baru.

Sebagai akhir dari tulisan ini, mari kita lihat dengan seksama video dibawah ini yang mungkin bisa menjadi bahan introspeksi kita. Semoga bermanfaat dan mohon maaf bila kurang berkenan.

