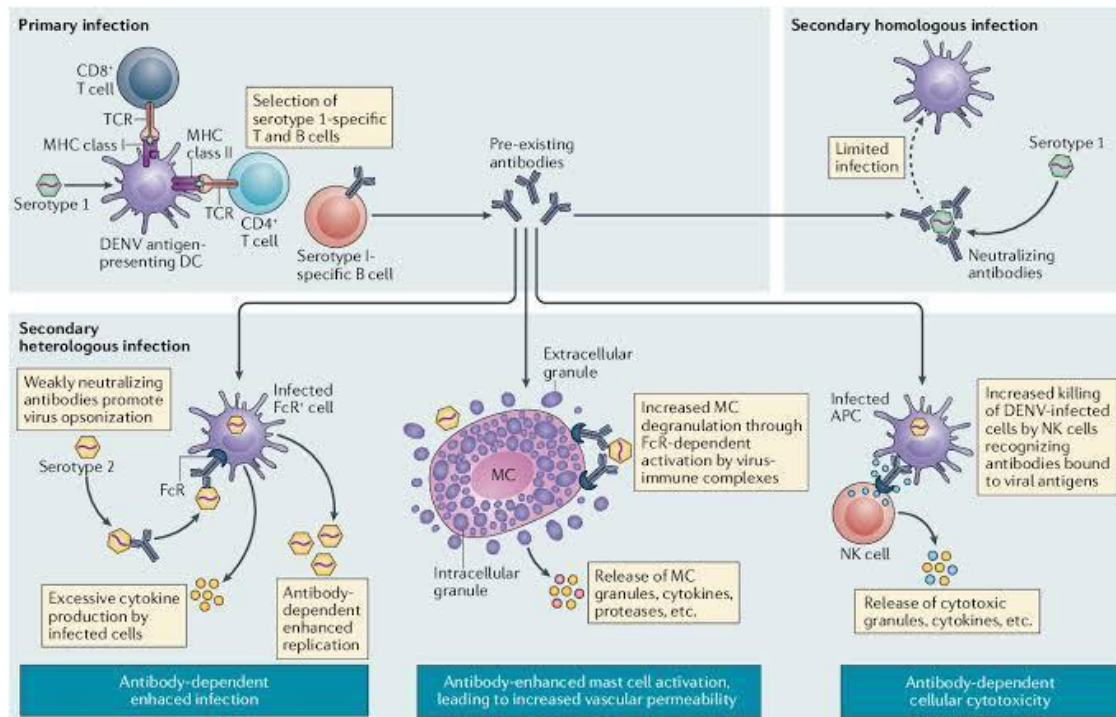


# Antibody Dependent Enhancement Pada Covid-19.

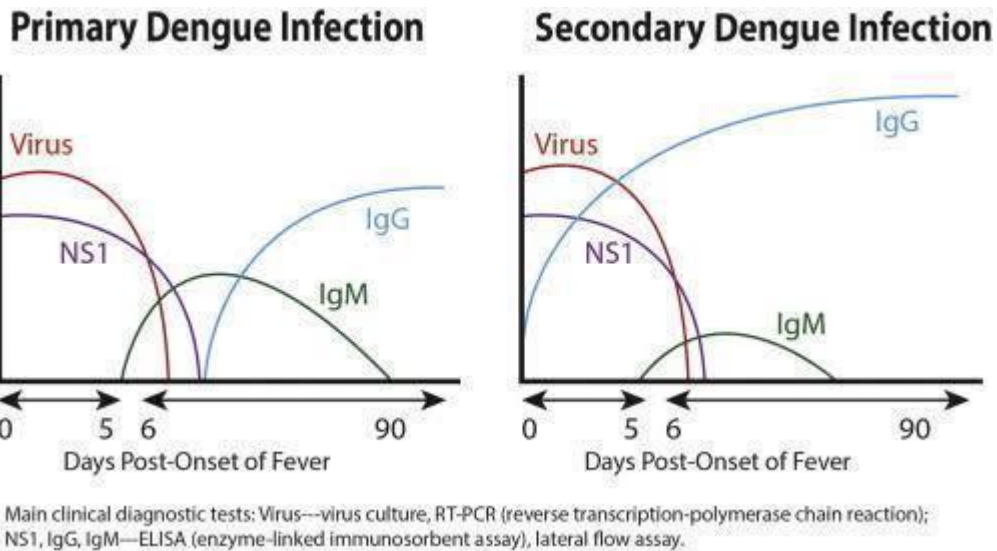
Oleh : Ari Baskoro

Berbicara tentang Covid-19 seperti tiada habisnya. Penyakit ini sungguh fenomenal. Hampir semua daya dan upaya dikerahkan untuk menghambat laju penularan infeksi Sars-Cov-2 ini. Maklumlah, sesuatu yang baru, apalagi membawa dampak yang sedemikian besar, pasti menimbulkan "daya tarik". Beberapa laporan kasus dari mancanegara mengetengahkan adanya persamaan gejala antara Dengue Fever dengan Covid-19 ini. Para penulis "memperingatkan", agar tidak salah diagnosis dalam mengelola Covid-19 ini. Beberapa kasus awalnya dirawat sebagai Dengue Fever (DF), karena sesuai dengan kriteria diagnosis DF yg sudah ditetapkan WHO. Belakangan karena perjalanan klinisnya semakin memburuk dan tidak sesuai dengan tampilan klinis yang klasik dari DF, maka "baru disadari" bahwa kasus tersebut adalah Covid-19. Apakah ada yg menarik dari kedua penyakit ini ? Apakah mempunyai gejala, perjalanan klinis dan pemeriksaan penunjang yg menyerupai ? Disisi lain, semakin banyak dilaporkan terjadinya reaktifasi beberapa kasus yg sebelumnya sudah dinyatakan sembuh. Pertanyaan terkait kedua hal tersebut adalah apakah terjadi cross-reactivity antara kedua penyakit itu ? Dan bagaimana penjelasannya kenapa sampai terjadi reaktifasi ? Kedua fenomena tersebut sangat mungkin berkaitan dengan respon imun. Bagaimana sih sebenarnya bentuk interaksi antara host-agent ( virus) dan faktor lingkungan dalam hal ini ?

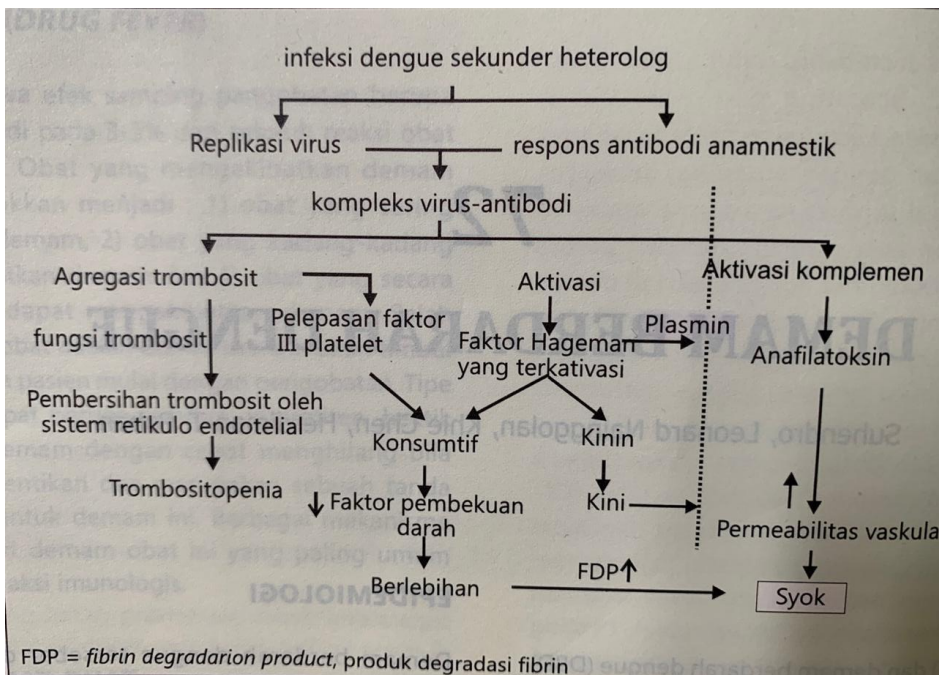
ANTIBODY-DEPENDENT ENHANCEMENT OF INFECTION. Beberapa kasus kematian Covid-19 yang dilaporkan adalah dampak dari cytokine storm syndrome. Keadaan ini ditandai dengan sangat meningkatnya sitokin-sitokin proinflamatory yang merupakan patogenesis utama pada Covid-19. Akibat selanjutnya dari mekanisme tersebut, dapat mengawali terjadinya viral sepsis dan inflammatory-induced lung injury yang pada gilirannya memicu timbulnya komplikasi, antara lain berupa pneumonitis, acute respiratory distress syndrome ( ARDS), respiratory failure, shock, gagal multi-organ dan akhirnya meninggal. Beberapa ahli menduga gambaran klinis yg berat ini didasari mekanisme patologi respon imun yg disebut sebagai ADE. Apakah benar patogenesis terjadinya komplikasi pada Covid-19 ini didasari adanya teori Antibody-dependent enhancement ( ADE)? Sekedar mengingatkan kembali pada para sejawat, teori ADE ini sangat dikenal melatarbelakangi terjadinya dengue shock syndrome. Adakah persamaan dari ADE ini pada kedua penyakit tersebut diatas ? ADE pada Dengue Fever. Seperti telah kita ketahui bersama, dengue fever (DF) disebabkan oleh virus Dengue yang terdiri dari 4 serotipe, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN -4. Virus RNA ini termasuk dalam golongan Flavivirus yang pemeriksaan antibodinya bisa memberikan reaksi silang dengan Flavivirus lainnya seperti Yellow fever, Japanese encephalitis dan West Nile virus. Sejauh pengetahuan kami, antibody virus Dengue tidak memberikan reaksi silang terhadap Sars-Cov-2, karena struktur (epitope) antigen kedua virus ini sangat berbeda. Sangat mungkin laporan kasus pada Covid-19 yg semula didiagnosis sebagai DF, merupakan reaksi silang terhadap Flavivirus lainnya. Sayangnya tidak dilakukan pemeriksaan lebih lanjut untuk memperjelas masalah ini.



Kalau kita simak gambar diatas, misalnya seseorang terinfeksi oleh oleh serotipe virus pertama ( misalnya DEN-1), maka virus tersebut akan difagosit oleh sel dendritik ( DC) yang dalam hal ini bertindak sebagai antigen presenting cell ( APC). Dalam imunologi, APC ini bekerja mirip " koki". Sang koki ini memasak bahan mentah ( antigen) menjadi masakan yg lezat yg berupa epitope antigen. " Hasil masakan ini ( epitope antigen) disajikan/dipresentasikan dalam "wadah/piring/mangkok" yang disebut sebagai MHC kelas -2. Sebagai " penikmat" masakan tadi adalah limfosit CD4, yang mungkin dalam ilmu militer,saya analogikan sebagai " komandan". Sang komandan ( CD4), setelah " menikmati" makanan yg berupa epitope antigen, menjadi aktif dan mengkomando sel B membentuk antibodi yang sifatnya spesifik terhadap DEN-1. Antibodi ini terbentuk untuk jangka waktu yg sangat lama. Apabila host terinfeksi oleh virus yang sama ( DEN-1), maka antibodi ini akan menetralsir virus tersebut, sehingga tidak akan menimbulkan sakit ( kebal). Tapi apabila host tersebut bertemu dengan virus yg berbeda serotipenya ( secondary heterologous infection) akan menimbulkan rentetan peristiwa yang sangat berbeda dan berdampak besar secara klinis. Antibodi terhadap virus yg pertama (DEN-1), tidak mampu menetralsir virus dengan serotipe lainnya, bahkan antibodi ini seolah bertemu dengan " kenalan" antigen lamanya ( masing-masing serotipe virus Dengue mempunyai tingkat homologi tertentu) yang justru menjadi " permissive factor" masuknya virus Dengue yang kedua( heterolog) pada sel imun (DC). Dampak yg sangat signifikan pada peristiwa ini adalah terjadi peningkatan replikasi virus yg sangat luar biasa disertai pelepasan mediator-mediator inflamasi dengan jumlah yang sangat banyak, baik dari DC maupun sel mast. Disisi lain,sel NK dalam upaya menyingkirkan virus tersebut mengeluarkan mediator-mediator juga. Peristiwa selanjutnya terjadi : antibody-dependent enhanced infection, antibody-enhanced mast cell activation dan antibody-dependent cellular cytotoxicity.



Seperti terlihat pada gambar diatas, sebagai wujud dari teori "the secondary heterologous infection", respon IgG begitu cepat dan masifnya (anamnestic response) yang sebenarnya juga berdampak "merugikan" karena juga sebagai sarana semakin masifnya "pertempuran" antara virus Dengue yang heterolog dengan IgG. Inilah yang menjelaskan terjadinya antigen-antibody complex dan selanjutnya memicu degranulasi dari sel mast untuk melepaskan mediator-mediatornya (histamin, protease, sitokin-sitokin). Maka Dengue Shock Syndrome (DSS) dapat terjadi.



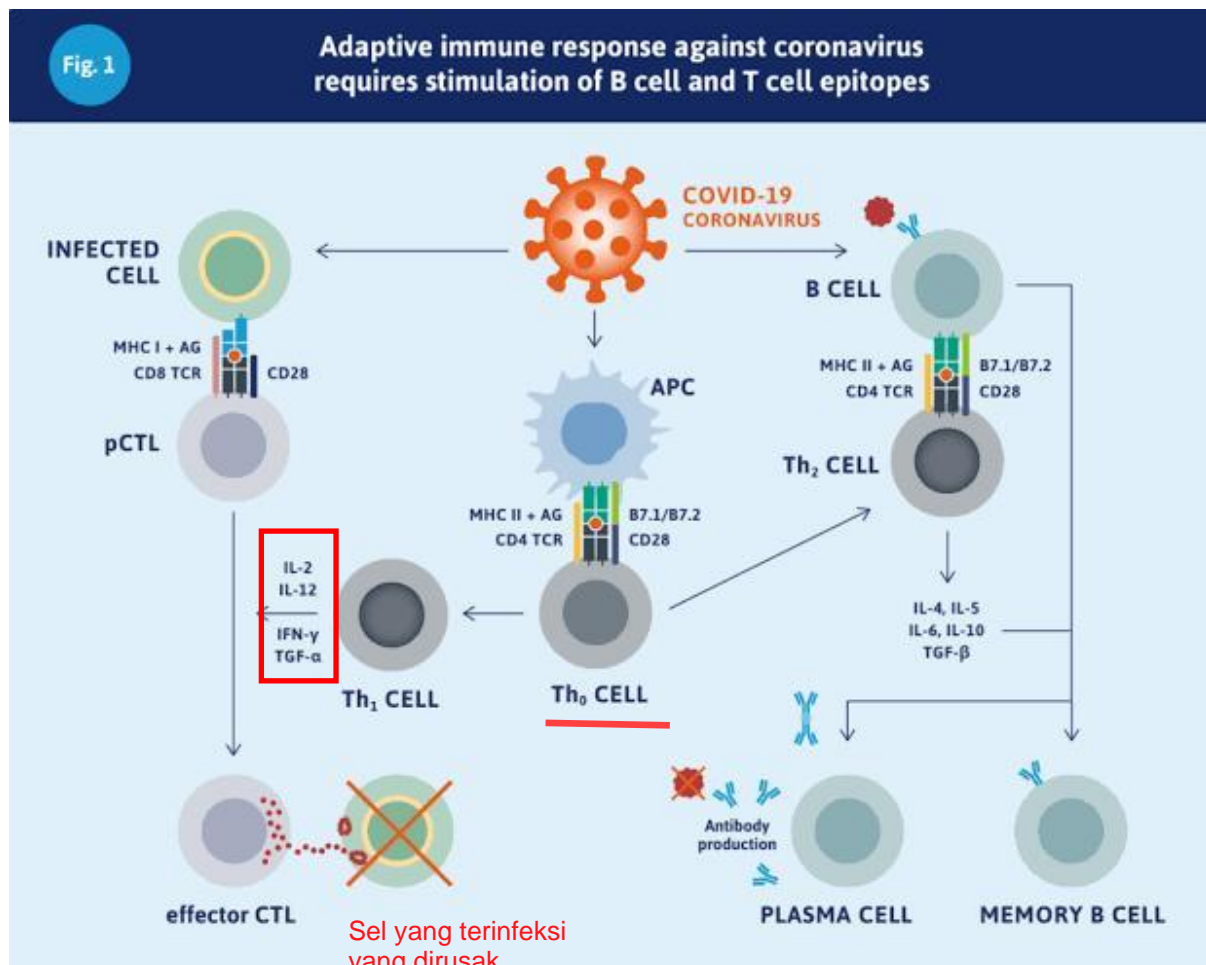
Seperti kita lihat gambar diatas, kompleks virus (antigen) dan antibodi, berujung pada terjadinya trombositopenia, consumptive coagulopathy, peningkatan permeabilitas endotel vaskular dan shock. Secara ringkasnya, DSS merupakan dampak akibat respon imun yang tidak tepat (immune system dysregulation). Pola respon imun yang demikian ini, sangat mungkin juga terjadi / mirip pada kasus-kasus Covid-19, terutama pada kasus-kasus yang berat.

## ADE PADA COVID-19.

Beberapa pengamatan para ahli mengatakan bahwa, serum seseorang yang diinduksi oleh antigen S ( spike) dari Sars-Cov-2, justru " memudahkan" endositosis virus tersebut melalui ikatan antigen ( Sars-Cov-2) dan antibodi melalui "pintu" reseptor Fc antibodi yang diekspresikan oleh suatu sel. Jadi mekanisme endositosis virus tidak hanya terjadi melalui reseptor ACE-2 yang selama ini kita ketahui. Suatu penelitian yg berupaya menemukan epitope antigen yang cocok untuk Sars-Cov-2, mencoba menyuntikkan antigen feline coronavirus pada kucing percobaan, justru menimbulkan fenomena lebih beratnya infeksi yang terjadi melalui mekanisme "induction of infection-enhancing antibodies". Berdasarkan fenomena ini dan pengamatan pada kasus-kasus yg fatal di provinsi Hubei, maka para ahli mengetengahkan suatu hipotesis : ADE dapat terjadi pada Covid-19 yang sebelumnya sudah pernah terpapar dengan virus corona lainnya. Namun demikian ada spekulasi lainnya yang berusaha untuk menerangkan fenomena ADE pada Covid-19 ini, yaitu terbentuknya antibodi pada fase awal perjalanan penyakit yang sifatnya mempunyai aktifitas yang sub-optimal dan berdampak tidak mampu membersihkan virus secara total, namun sebaliknya menimbulkan replikasi virus dan persistennya inflamasi.

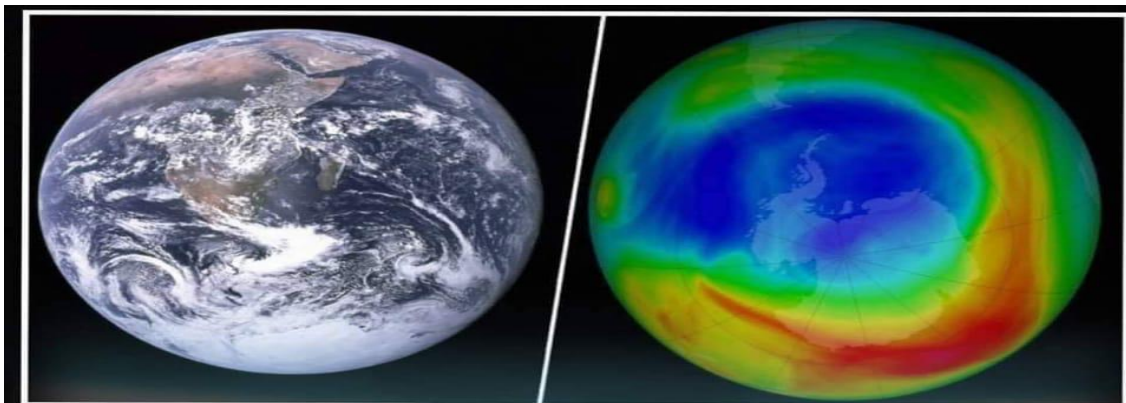
Antibodi pembersihan tidak optimal sehingga virus makin replikasi

ADE pada Covid-19 ini diduga dapat dijelaskan dengan adanya respon inflamasi primer yang sebenarnya ditujukan/akibat dari replikasi virus yang aktif pada fase dini terjadinya infeksi, sedangkan respon inflamasi sekunder dimulai pada saat terbentuknya imunitas adaptif dengan munculnya "neutralizing antibodies"(NAb). Kompleks virus-NAb ini selanjutnya yang dapat memicu respon inflamasi dan timbulnya acute lung injury.



REAKTIFASI.

Gambar diatas melukiskan peranan cell mediated immunity( CMI) dalam hal "memerangi" Sars-Cov-2. Sebagaimana patogen yg bersifat obligat intraselular, maka peranan "pasukan" dalam kendali CMI sangat penting untuk melakukan sapu bersih virus yg "ngendhon" didalam sel. Seperti yang sudah saya jelaskan dalam tulisan saya terdahulu, CD4 yang saya analogikan sebagai komandan, selain mempunyai pasukan yang berupa imunitas humoral dengan membentuk antibodi, juga mempunyai pasukan lain dalam bentuk sel T sitotoksik (CTL) atau CD8 disamping sel NK( yang memang sudah mempunyai "keahlian" melawan virus). Dikatakan ,CD4 yang kompeten dan yang bisa diharapkan untuk membersihkan virus adalah yang tipe TH1 dengan "persenjataannya" berupa Interferon gamma, IL-2, IL-12 dan TGF-alfa. Persoalannya adalah ,bentuk interaksi antara sistem imun host dan virus tidaklah selalu dimenangkan oleh sistem imun. Dari sisi virus, disebutkan viral load dan genotype tertentu sangat mempengaruhi prognosis penyakit. Semakin banyak peneliti yang mengatakan Sars-Cov-2 ini sangat mudah mengalami evolusi ataupun mutasi. Sifat virus yang demikian ini nantinya akan menyulitkan terapi yang sesuai , memprediksi berat dan progresifitas penyakitnya, serta menemukan vaksinnnya ( karena epitope antigennya selalu berubah). Sedangkan faktor host sangat berhubungan dengan usia, jenis kelamin, adanya penyakit co-morbid serta penggunaan imunosupresan. Seperti sudah kita ketahui bersama, imunosupresan ( misalnya steroid), dapat menghambat aktifitas CMI melalui inhibisi produksi sitokin-sitokinnnya yang pada akhirnya dapat menggangu proliferasi sel T dan sel B. Dalam situasi yang demikian, virus yang tadinya bisa dihambat replikasinya, beberapa saat kemudian dapat "bangkit" kembali.



**Bumi Sedang Berubah**  
**Pakar membuat penemuan menarik,**  
**laitu semenjak aktiviti manusia**  
**di serata dunia dihentikan**  
**dengan perintah berkurung**  
**( #Covid19 / Lockdown ),**  
**Mereka mendapati bahawa**  
**lapisan ozon bumi**  
**sedang pulih dengan sendiri**

**Nota : Kerana #Covid19, paras pencemaran udara di negara China dan Eropah merundum jatuh buat pertama kalinya dalam sejarah. Penemuan pakar yg menunjukkan lapisan ozon perlahan-lahan berubah, adalah antara bukti yang menunjukkan bumi sedang memulihkan dirinya sendiri.**

Sumber :  
[https://moon-child.net/experts-say-earths-ozone-layer-appears-to-be-recovering/?fbclid=IwAR2hi4\\_J4h7FLjPTITj\\_nGYOidK16NMOjwpUuM5vx3rm4RcFqmlQKr1lu0E](https://moon-child.net/experts-say-earths-ozone-layer-appears-to-be-recovering/?fbclid=IwAR2hi4_J4h7FLjPTITj_nGYOidK16NMOjwpUuM5vx3rm4RcFqmlQKr1lu0E)

**Fb : Sumbu**

Pada akhir dari tulisan ini, kedua gambar diatas menunjukkan ada "sisi terang" terjadinya pandemi Covid-19 ini. Bumi juga memerlukan "homeostasis". Seperti juga sistem imun, suatu saat memerlukan imunostimulasi tapi disuatu saat yang tepat memerlukan resolusi sehingga tercapailah suatu immunobalancing. Dalam hal ini imuregulator diperlukan bekerja secara optimal. Endotel vaskular juga "mengajarkan" kepada kita suatu konsep "Yin" dan "Yang", antara trombosis dan anti trombosis, antara oksidan dan anti-oksidan serta kapan diperlukan vasodilatasi dan kapan harus vasokonstriksi. Semuanya mengajarkan kepada kita tentang homeostasis. Semoga bermanfaat, mohon maaf bila kurang berkenan.