



## IMUNOPATOLOGI DAN PERSPEKTIF LABORATORIUM KLINIK SARS-COV-2 : A REVIEW

Aldiana Astuti, Dian Nurmansyah.

Jurusan Analis Kesehatan, STIKes Mandala Waluya, Jurusan Analis Kesehatan, Akademi Analis Kesehatan Borneo Lestari

Jl. Jend. AH. Nasution, Kambu, Kendari, Sulawesi Tenggara  
Jalan Kelapa Sawit 8 Bumi Berkat No.1, Banjarbaru, Kalimantan Selatan

[aldiana.astuti@mail.uem.ac.id](mailto:aldiana.astuti@mail.uem.ac.id)

### Info Artikel

### Abstrak

#### Sejarah Artikel:

Diterima Juli 2020

Disetujui Oktober 2020

Dipublikasikan Desember 2020

#### Keywords:

Immunopathology, Laboratorium Klinik, SARS-CoV-2.

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) adalah virus dari Ordo Nidovirales family Coronaviridae yang menyebabkan sindrom pernafasan akut pada manusia. Virus ini pertama kali ditemukan kasusnya di Kota Wuhan, China pada pertengahan Desember tahun 2019 dan ditetapkan oleh WHO sebagai Pandemi Global. Tata laksana penanganan pasien menjadi hal krusial dalam menekan angka mortalitas pasien positif COVID-19. Riwayat COVID-19 mencakup tahap awal replikasi virus yang dapat diikuti oleh tahap kedua imunopatologi yang didorong oleh respons hiperinflamasi terhadap SARS-CoV-2. Ulasan ini menyajikan bukti terkini yang menunjukkan bahwa respon imun bawaan host yang tidak terkendali mendasari sindrom hiperinflamasi pada COVID-19. Sindrom ini tumpang tindih dengan HLH yang diinduksi virus, termasuk bukti aktivasi makrofag dengan badai sitokin, sel NK dan kerusakan sel T CD8 +, serta makrofag hemofagositik. Dengan memodulasi respons imun kita mungkin dapat mengobati dan mencegah imunopatologi pada pasien yang telah berkembang menjadi penyakit parah. Support pengobatan yang baik memerlukan informasi dan kejelasan pathogenesis virus, hasil laboratorium, gejala klinik pasien dan analisa mendalam mengenai karakteristik virus dan respon imun tubuh terhadap infeksi.

Kata kunci: Immunopathology, Laboratorium klinik, Sars-CoV-2.

### Abstract

*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) is a virus from the Order Nidovirales Coronaviridae family that causes acute respiratory syndrome in humans. This virus was first found in the city of Wuhan, China in mid-December 2019 and was designated by WHO as a Global Pandemic. Patient management is crucial in the mortality of COVID-19 positive patients. The history of COVID-19 includes an early stage of viral replication which can be followed by a second stage which supports the hyperinflammatory response to SARS-CoV-2. This review presents evidence suggesting that the host's innate immune response uncontrolled hyperinflammatory syndrome in COVID-19. This syndrome overlaps with virus-induced HLH, including evidence of macrophage activation*

---

*by cytokine storms, NK cell and CD8 + T cell damage, as well as hemophagocytic macrophages. By modulating the immune response we may be able to prevent and prevent immunopathology in patients who have developed severe disease. Good treatment support requires information and clarity of viral pathogenesis, laboratory results, patient clinical symptoms and in-depth analysis of the virus and the body's immune response to infection.*

---

©2020 Universitas Abdurrah

---

□ Aldiana Astuti

ISSN 2338-4921

JL JEND. AH Nasution, Kendari, Sulawesi Tenggara.

E-mail: aldiana.astuti@mail.ugm.ac.id

## **PENDAHULUAN**

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) adalah virus dari Ordo Nidovirales family Coronaviridae yang menyebabkan sindrom pernafasan akut pada manusia. Kasusnya pertama kali ditemukan di Kota Wuhan, China pada Desember tahun 2019 dan ditetapkan oleh WHO sebagai Pandemi Global (Cui dan Shi, 2029). Coronavirus termasuk SARS-Cov-2 adalah virus RNA untai tunggal dengan panjang basa 26-30 kilobasa (Su et al.,2016). Empat subgroup dari Coronavirus yaitu subgroup Alpha, beta , gamma dan delta dikelompokkan berdasar susunan materi genetic virus. SARS-Cov -2 adalah subgroup dari betacoronavirus yang diketahui dapat menginfeksi mamalia, dan menyebabkan gejala gangguan pernafasan . Beberapa penelitian yang telah dilakukan menemukan bahwa secara genomic 79,5% materi genetic SARS-Cov-2 mirip dengan susunan materi genetik SARS-Cov yang menyebabkan pandemi tahun 2002-2003 (Zhou et al., 2020). Berdasarkan hasil tersebut maka International Comitte on Taxonomy of Viruses merubah penamaan dari 2019 n-Cov (novel coronavirus) menjadi Sars-Cov-2 dan menamai penyakitnya dengan Coronavirus disease 2019 (COVID-19) (Gorbalenya et al.,2020).

Mediator Kekebalan Tubuh pada Pasien Infeksi SARS-CoV-2 diketahui memiliki peran penting dalam imunopatologi infeksi virus. Respons imun bawaan yang siap dan terorganisir dengan baik merupakan perlindungan pertama terhadap virus. Sebaliknya, respon imun yang berubah dan tidak proporsional dapat memicu keparahan yang dimulai oleh imun sistem (Shen et al.,2020, Runfeng et al.,2020).

Yang et al. mempelajari pasien Covid-19 sedang dan berat secara klinis; mereka melakukan skrining multipleks untuk beberapa sitokin dan menghubungkan data ini dengan viral load dan gambaran klinis. Mereka menunjukkan peningkatan yang relevan dari 14 sitokin pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Selain itu,

peningkatan konsentrasi dari tiga protein ini (reseptor IL-1, CCL7 dan CXCL10) berkorelasi positif dengan viral load, tingkat kerusakan paru-paru dan prognosis yang fatal (Mehta.,2020).

Beberapa penelitian telah menganalisis dengan cermat konsentrasi plasma IL-6 selama COVID-19, juga untuk kemungkinan implikasi terapeutik langsung. Sebenarnya, apakah peningkatan konsentrasi IL-6 tidak menguntungkan atau menguntungkan pada pasien yang terinfeksi masih belum jelas. Namun, dalam model eksperimental, IL-6 dapat mengurangi atau meningkatkan proliferasi virus (Iwasaki dan yang.,2020) Sehingga, sebagian besar penelitian cenderung mempertimbangkan peningkatan IL-6 sebagai faktor negatif pada pasien pneumonia SARS-CoV-2. IL-6 dapat menghambat sel-T sitotoksik CD8 + dengan mengurangi produksi IFN- $\gamma$  mereka. Selain itu, IL-6 dapat memblokir respons antivirus yang dimediasi sel selama badai sitokin dengan menghambat sinyal sitokin spesifik, dengan begitu diharapkan dengan ulasan ini mampu melakukan penata laksana penanganan pasien yang lebih baik. Yang diharapkan mapu menekan angka mortalitas pasien positif COVID-19 . Infeksi virus sebenarnya adalah *self-limited disease* dengan pengobatan bersifat suportif. Support pengobatan yang baik memerlukan informasi dan kejelasan pathogenesis virus, hasil laboratorium, gejala klinik pasien dan analisa mendalam mengenai karakteristik virus dan respon imun tubuh terhadap infeksi, oleh karena itu pada review ini akan dibahas faktor-faktor tersebut sehingga dapat menjadi tambahan literature dalam penatalaksanaan penanganan pasien COVID-19.

## **METODE**

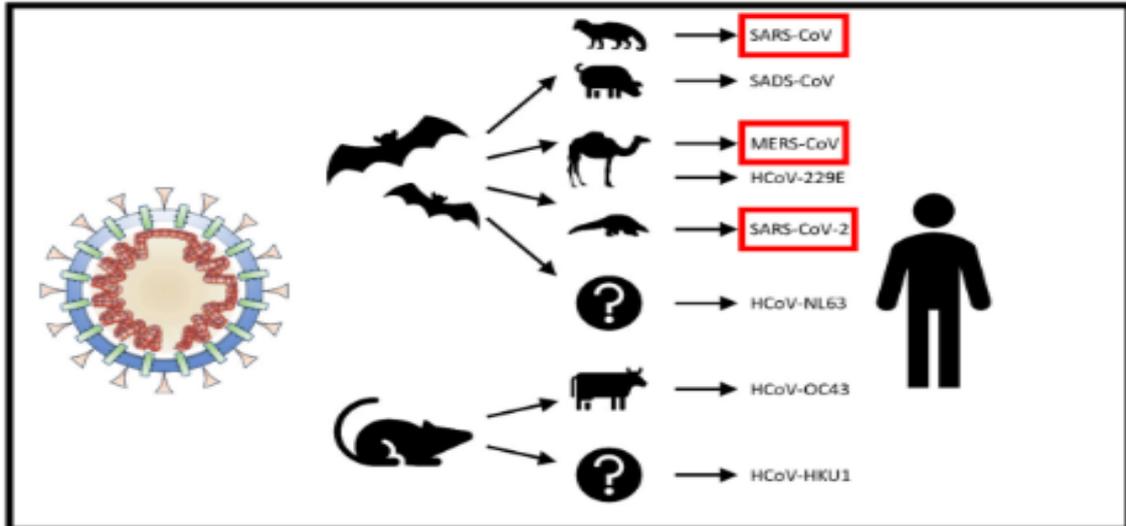
Metode penelitian menggunakan model Systematic Literature Review (SLR) mengidentifikasi, menilai dan menginterpretasi infeksi virus Sars-CoV-2 yang terus berkembang dalam bentuk pandemi dan akan bertanggung jawab atas morbiditas dan mortalitas yang signifikan dan akan meninggalkan dunia dalam situasi kerugian ekonomi yang substansial. Kelelawar dilaporkan sebagai inang reservoir tanpa bukti kuat yang tersedia pada kemungkinan inang perantara. Tanda-tanda klinis utama yang terkait dengan COVID-19 seperti demam, batuk, bersin, sakit kepala, gangguan pernapasan, nyeri dada, dan kelelahan menunjukkan keterlibatan besar-besaran paru-paru sebagai organ utama yang menyebabkan pneumonia parah dan kemudian kematian. Patogenesis COVID-19 melibatkan gangguan pernapasan ringan hingga parah, dengan masa inkubasi mulai dari 1 hingga 14 hari. Pneumonia berat sebagian besar bilateral kadang-kadang unilateral, menyebabkan kegagalan pernafasan hingga penyebab utama kematian pada infeksi SARS-CoV-2. Kegagalan pernapasan pada penyakit COVID-19 yang parah umumnya dikaitkan dengan hiperinflamasi. Sindrom badai

sitokin mungkin menjadi penyebab peradangan berlebihan pada SARS-CoV-2 yang parah. Uji diagnostik untuk SARS-CoV-2 / COVID-19 telah dikembangkan seperti reverse transcription-polymerase chain (RT-PCR), real-time PCR, real-time quantitative RT-PCR (rRT-qPCR), COVID-19- RdRp / Hel real-time RT-PCR assay, POCT / bedside testing, loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP), analisis genom lengkap dengan next-generation sequencing (NGS), uji PCR kuantitatif berbasis fluoresensi, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), pencitraan teknik computed tomography (CT) dan X-Ray.. Seiring waktu, tes serologi baru telah muncul, selain analisis molekuler [86]. Namun, kinerja diagnostik mereka masih harus divalidasi. Dengan alat data kinerja diagnostik TEMUKAN (<https://www.finddx.org/covid-19/dx-data/>), dimungkinkan untuk menilai informasi terkini mengenai kinerja diagnostik dari tes komersial yang tersedia yang menilai antibodi, antigen dan molekuler.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. SARS-Cov-2

Semua coronavirus yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia adalah virus yang berasal dari binatang yaitu kelelawar atau tikus, sehingga disebut sebagai penyakit zoonosis, seperti pendahulunya yaitu Sars-cov dan MERS-Cov yang ditularkan dari hewan ke manusia, SARS-Cov-2 juga diduga bersumber dari hewan (Fan et al., 2019).



**Gambar 1. SARS-Cov-2 adalah virus yang ditemukan pada kelelawar yang ditularkan ke manusia melalui hewan yang kemungkinan berpotensi adalah trenggiling. Sumber: Cyranoski (2020)**

SARS-Cov-2 adalah virus dengan bentuk seperti mahkota (crown) yang berasal dari struktur spike yang mengelilingi bagian partikel virus. Spike dari SARS-Cov-2 berfungsi sebagai Reseptor Binding Domain (RBD) untuk melekat pada reseptor dari virus ini yaitu Angiotensin Converting Enzyme -2 (ACE-2). Reseptor ACE-2 terdapat pada beberapa organ tubuh manusia yaitu Paru-paru, jantung, ginjal bahkan juga dapat ditemukan di saluran

pencernaan manusia (Ksiazek et al.,2003). RBD dari Sars-Cov-2 juga memegang peranan penting dalam mencari asal muasal virus ini. RBD dari Sars-Cov-2 diduga adalah hasil mutasi dari RaTG13 yang diisolasi dari kelelawar (*Rhinopopus affinis*) yang mendukung teori bahwa virus ini memang berasal dari kelelawar yang mutasi nya menyebabkan virus dapat lebih mudah menginfeksi hewan lain untuk kemudian dapat menginfeksi manusia. Mutasi ini meingkatkan afinitas RBD ke reseptor ACE-2 pada manusia dan ferret serta trenggiling (Cyranoski, 2020).

## 2. Pathogenesis COVID 19

Secara umum semua orang rentan terinfeksi SARS CoV 2 tetapi anak anak dan orang tua memiliki resiko lebih besar dibandingkan dewasa dengan usia produktif(Benerjee et al.,2019).Dimulai dengan gejala ringan seperti *common cold* dan faringitis sampai menyebabkan diare dan *Pneumonia* pada pasien dengan *immunocompromise* dan penyakit penyerta ini juga bergantung pada jumlah virus yang menginfeksi(Paraskevis et al.,2020).

Disebutkan juga bahwa SARS CoV2 dapat menimbulkan re-infeksi karena sistem kekebalann tubuh yang lemah terhadap virus ini (Paraskevis et al.,2020). Proses infeksi dari corona virus dimulai dari masuknya virus dalam sel host, dapat dijelaskan sebagai berikut Spike protein pada permukaan coronavirus berikatan dengan reseptor enzim pengonversi angiotensin 2 (ACE-2) pada permukaan sel target; kemudian Tipe II transmembran serine protease (TMPRSS2) mengikat dan membelah reseptor ACE-2. Dalam prosesnya, protein spike diaktifkan; Cleved ACE-2 dan protein spike teraktivasi memfasilitasi masuknya virus. Ekspresi TMPRSS2 meningkatkan penyerapan seluler pada coronavirus ( Liu et al., 2020, Guan et al.,2020).

Masuknya virus dan infeksi sel memicu respons imun inang, dan kaskade inflamasi diprakarsai oleh sel antigen-presenting (APC). Proses dimulai dengan APC melakukan dua fungsi: (1) menyajikan antigen asing ke sel CD4 + -T-helper (Th1), dan (2) melepaskan interleukin-12 untuk lebih merangsang sel Th1. Sel Th1 merangsang sel CD8 + -T-killer (Tk) yang akan menargetkan sel yang mengandung antigen asing. Selain itu, sel Th1 yang diaktifkan merangsang sel-B untuk menghasilkan antibodi spesifik antigen (Huang et al.,2020)

SARS CoV 2 memiliki banyak sekali kesamaan dengan SARS (Ksiazek et al.,2003) kedua jenis virus tersebut memiliki tiga fase infeksi yaitu *viral replication*, *hyper-reactivity of immune system* dan *pulmonary destruction*(Huang et al.,2020). Tahap awal infeksi virus ini akan menyerang dua sel dalam paru paru yaitu mucus sel dan silia sel yang memiliki fungsi yang sangat penting untuk paru paru diantaranya untuk menjaga paru-paru dari patogen dan menjaga paru-paru tetap kering sedangkan silia berfungsi untuk menghilangkan kotoran dari paru paru, silia juga merupakan host yang “disukai” oleh SARS CoV 2 (Huang et al., 2020).

Coronavirus dengan cepat menyerang sel paru manusia. Sel paru terbagi menjadi 2 tipe: ada yang menghasilkan lendir dan ada yang memiliki rambut yang disebut silia. Lendir membantu melindungi jaringan paru dari kuman dan mencegah saluran pernapasan tidak mengering. Sel silia bergetar untuk membersihkan kotoran atau virus dengan bantuan lendir. Virus menginfeksi dan membunuh sel silia, yang kemudian mengelupas dan memenuhi saluran napas pasien dengan sel mati, debris dan cairan. Fase kedua melibatkan sistem imun tubuh. Sistem imun tubuh mulai melawan penyakit dengan membanjiri paru dengan sel imun (disebut proses inflamasi) untuk membersihkan virus dan memperbaiki jaringan paru. Ketika bekerja dengan benar, proses inflamasi ini diatur dengan ketat dan hanya terbatas pada area yang terinfeksi. Tetapi kadang-kadang sistem imun tubuh terganggu dan sel imun membunuh tidak hanya kuman tetapi juga jaringan sehat. Hal ini berakibat lebih banyak sel mati dan debris yang menyumbat paru sehingga pneumonia memburuk (Liu et al.,2020)

Selama fase ketiga, kerusakan paru bertambah berat yang dapat menyebabkan kegagalan pernapasan. Bahkan jika kematian tidak terjadi, beberapa pasien mengalami kerusakan paru permanen. Kerusakan ini kemungkinan disebabkan oleh respons hiperaktif sistem imun tubuh, yang menciptakan jaringan parut yang membuat paru menjadi "berlubang" dan kaku. Jika hal ini terjadi, pasien seringkali harus memakai ventilator untuk membantu pernapasan mereka. Sementara itu, inflamasi juga menyebabkan membran antara rongga saluran napas dan pembuluh darah lebih permeabel sehingga dapat mengisi paru dengan cairan dan menurunkan kemampuan paru untuk mengoksigenasi darah. Hal ini dapat berakibat fatal (Zhou et al.,2020, Yin et al.,2018).

### **3. Respon Imun terhadap SARS-Cov-2**

Sistem imun merupakan sistem yang sangat kompleks dengan berbagai peran ganda dalam usaha menjaga keseimbangan tubuh. SARS CoV 2 menyerang saluran napas bawah terutama di alveoli. Setelah virus masuk ke dalam tubuh Spike protein pada permukaan coronavirus berikatan dengan reseptor enzim pengonversi angiotensin 2 (ACE-2) pada permukaan sel target kemudian Tipe II transmembran serine protease (TMPRSS2) mengikat dan membelah reseptor ACE-2 dimana dalam prosesnya, ACE-2 dan protein spike teraktivasi sehingga memfasilitasi masuknya virus. Ekspresi TMPRSS2 meningkatkan penyerapan seluler pada coronavirus (Russel dan Baillie, 2020).

Masuknya virus dan infeksi sel memicu respons imun inang, dan kaskade inflamasi diprakarsai oleh sel antigen-presenting (APC). Proses dimulai dengan APC melakukan dua

fungsi: (1) menyajikan antigen asing ke sel CD4 + -T-helper (Th1), dan (2) melepaskan interleukin-12 untuk lebih merangsang sel Th1. Sel Th1 merangsang sel CD8 + -T-killer (Tk) yang akan menargetkan sel yang mengandung antigen asing. Selain itu, sel Th1 yang diaktifkan merangsang sel-B untuk menghasilkan antibodi spesifik antigen (Seguin et al.,2019, Russel dan Baillie, 2020).

#### **a. Immunopatologi**

Respon imun sangat penting untuk kontrol dan pemulihan infeksi CoV, sementara itu juga dapat menyebabkan immunopathogenesis, yang terkait dengan respon imun yang tidak kontrol. Protein S dari Coronavirus berikatan dengan sel inang oleh ACE2 (Michael et al.,2020) melebur ke membran dan melepaskan RNA virus. RNA virus, terkait dengan patogen pola molekuler (PAMP), dideteksi oleh reseptor (PRR). Biasanya, *Tol like receptor* (TLR) 3, TLR7, TLR8, dan TLR9 merasakan viral load dan DNA dalam endosom. Sinyal yang rumit ini merekrut adapter, termasuk yang mengandung domain-TIR protein adaptor termasuk IFN- $\beta$  (TRIF), mitokondria protein pensinyalan antivirus (MAVS) dan stimulator protein interferon gen (STING) untuk memicu aliran kaskade aliran bawah, yang melibatkan molekul adaptor dan mengarah pada aktivasi faktor transkripsi untuk faktor (NF- $\kappa$ B) dan pengaturan interferon faktor 3 (IRF3) dan produksi Interferon tipe I (IFN- $\alpha$  /  $\beta$ ) dan serangkaian sitokin proinflamasi (Huang et al.,2020), oleh karena itu interaksi virus dengan host menghasilkan respon imun yang beragam terhadap serangan virus. Diperlukan regulasi sistem imun yang tepat untuk menghilangkan virus, jika tidak dapat menghasilkan immunopatologi.

Sejumlah penelitian telah dilakukan untuk meringankan respon inflamasi (Huang et al., 2020). Peningkatan kadar IL-6 ditemukan sebagai indikator yang stabil untuk pasien COVID-19 yang parah dengan pneumonia dan ARDS (Qin et al.,2020). Uji klinis menggunakan antibodi monoklonal menggunakan tocilizumab melaporkan kontrol demam yang cepat dan peningkatan fungsi pernapasan pada 21 pasien dengan COVID-19 yang parah di Anhui,Cina (Qin et al.,2020, Huang et al.,2020). Penelitian mengenai immunopatologi sitokin juga telah banyak dikembangkan dengan melibatkan mesenkimal sel yang dapat mendesak anti-iflamasi dan anti-apoptosis sehingga dapat memperbaiki sel epitel paru yang rusak dan memebersihkan cairan alveolar (Runfeng et al., 2020). Studi spesifik tentang respon imun terhadap SARS-CoV-2 masih terus dikembangkan. Berbagai pendekatan studi dapat dilakukan dengan melihat manifestasi klinis yang muncul, yaitu hasil pemeriksaan dan tinjauan pustaka dari pendahulunya, yaitu SARS-CoV dan MERS-CoV. Sejauh ini, dapat disimpulkan bahwa studi molekuler terkait dengan SARS-CoV-2 immunopatologi menyatakan bahwa SARS-CoV-2 meningkatkan produksi sitokin proinflamasi, menekan IFN, meningkatkan jumlah neutrofil, meningkatkan ekspresi Th1 /

Th17, respon sel B, dan tanggapan CD8 + dan CD4 +. Badai sitokin diketahui menjadi pemicu yang serius masalah pernapasan dan kerusakan multi-organ yang dapat menyebabkan kematian.

#### **b. Badai sitokin**

Sebagian besar pasien yang sakit kritis dan meninggal tidak menunjukkan gejala klinis yang serius pada tahap awal infeksi. Kebanyakan pasien hanya menunjukkan batuk, demam ringan, atau nyeri otot. Kondisi klinis subjek-subjek ini secara tak terduga memburuk pada stadium penyakit selanjutnya. Sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dan kegagalan multi organ terjadi secara mendadak yang mengakibatkan kematian dalam waktu singkat (Li et al.,2020). Telah berspekulasi bahwa ketika tubuh tidak dapat melakukan respon imun adaptif yang memadai terhadap infeksi, peradangan tanpa henti bawaan kemudian dapat menyebabkan badai sitokin dengan ARDS dan kegagalan organ (Wan et al.,2020). Karenanya, badai sitokin memiliki peran penting dalam proses memburuknya penyakit. Oleh karena itu, mengendalikan badai sitokin merupakan metode penting untuk menghindari memburuknya subjek yang terinfeksi dan menyelamatkan nyawa mereka (Premkumar et al.,2020).

Terlepas dari peningkatan sitokin yang dijelaskan sebelumnya, penelitian yang menarik terkait dengan sitokin yang terlibat dalam respons Th17. IL -1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  keduanya meningkatkan respon Th17 dan permeabilitas dan kebocoran vaskuler. Sel Th17 sendiri menghasilkan IL-17, IL-21, IL-22 dan GM-CSF. IL-17 memberikan tindakan pro-inflamasi dengan mempromosikan produksi sitokin inflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, G-CSF, TNF- $\alpha$ , dan kemokin seperti IL-8, IP10, KC, MIP2A, MIP3A yang mampu merekrut lebih banyak sel kekebalan, dan metaloproteinase matriks yang berkontribusi pada cedera jaringan dan pembentukan ulang. IL-17 dan TNF- $\alpha$  mampu meningkatkan produksi musin, serum amiloid A, fibrinogen, dan protein anti-apoptosis (Ni et al.,2020). Alasan ekspresi IL-22 yang sangat tinggi pada sel 16HBE yang terinfeksi masih belum jelas. Interleukin ini memiliki fungsi penting dalam perbaikan jaringan dan regulasi kekebalan yang menentukan apakah tingkat ekspresi yang tinggi ini dapat menjelaskan mengapa sel yang terinfeksi virus mempertahankan struktur dan morfologi mereka atau apakah itu mungkin menjadi bagian dari strategi virus untuk mempertahankan kemampuan penularannya memerlukan penelitian lebih lanjut (Premkumar et al.,2020).

Badai sitokin khususnya produksi sitokin lokal yang besar adalah elemen kunci yang menentukan intensitas gejala, tingkat kematian dan timbulnya keterlibatan luar paru selama infeksi SARS-CoV-2. Sebenarnya, badai sitokin pada pasien COVID-19 sangat mirip dengan sindrom pelepasan sitokin (CRS), suatu kondisi inflamasi yang meluas, yang dapat disebabkan

oleh obat-obatan dan infeksi sangat sering terjadi selama autoimun. penyakit (yaitu, artritis idiopatik, penyakit Still onset dewasa dan lupus eritematosus sistemik) dan pengobatan terkait kekebalan, seperti terapi sel CAR-T dan transplantasi organ (Fu, Cheng, dan Wu., 2020). Karena aksi protein pro-inflamasi, peningkatan permeabilitas vaskular dan sejumlah besar cairan memasuki alveoli, menyebabkan dispnea dan gagal napas (Jose dan Manuel., 2020). Pendekatan terapeutik yang digunakan dalam pengobatan berbagai CRS dapat dievaluasi secara berguna untuk badai sitokin infeksi SARS-CoV-2.

#### **4. Diagnosa Laboratorium COVID-19**

##### Cell Culture

Kultur virus dengan melakukan isolasi dari sampel manusia yang terindikasi positif jarang dilakukan karena bukan prosedur umum dalam diagnose laboratorium. Namun, kultur sel dengan menggunakan media monkey cell dan cell line seperti Vero dan LLC-MK2. Walaupun kultur sel bukan merupakan pemeriksaan rutin, namun metode kultur sangat diperlukan dalam karakterisasi virus dan mendukung pengembangan tes siagnostik dan perkembangan pengobatan (Michael et al., 2020)

##### Rapid Diagnostic Test (RDT)

Identifikasi SARS -Cov -2 dengan deteksi Ag dan Ab dalam bentuk kit tes cepat (RDT) banyak dikembangkan oleh peneliti dalam rangka percepatan penegakan diagnosa COVID-19. Beberapa hal yang perlu diperhatikan terkait penggunaan RDT sebagai *kit diagnostic* adalah waktu pengambilan sampel yang tepat, mengetahui tingkat spesifisitas dan sensitivitas kit yang digunakan. Pemantapan Mutu Internal (PMI) di laboratroyum memegang peranan penting dalam uji akurasi dan presisi RDT yang digunakan (Liu dan Chen, 2019).

##### Deteksi Molekuler (PCR dan RT-PCR)

Deteksi virus secara molekuler merupakan gold standar dalam tata laksana diagnose COVID-19 akibat infeksi SARS-Cov-2. World Health Organization (WHO) menetapkan pemeriksaan rutin untuk identifikasi COVID-19 menggunakan Nucleic Acid amplification test (NAAT) dengan Polimerase Chain Reaction (PCR) atau Real Time PCR (RT-PCR), mendeteksi susunan RNA virus SARS-Cov-2. Gen target virus yang dideteksi adalah gen N, E, S dan RdRp. Ekstaksi RNA harus dilakukan pada fasilitas Biosafey level 2 (BSL-2) atau yang setara. Pemanasan pada tahapan preparasi sampel ekstraksi RNA tidak direkomendasikan karena dapat merusak protein partikel virus atau gen target (WHO, 2020). Michael et al (2020) membuat rekomendasi beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan di laboratorium untuk diagnose COVID-19 (WHO, 2020) seperti ditunjukkan pada Gambar 2.

Method	Characteristics	Test time	Application
Antigen EIA	Rapid, poor sensitivity, some are CLIA-waived	<30 min	Diagnosis (detection)
Antigen IFA	Good sensitivity and specificity, subjective interpretation	1–4 h	Diagnosis (detection)
Cell culture	Gold standard, pure culture for further research and development, time consuming	1–7 days	Diagnosis (detection, differentiation, typing and characterization) and research
Serology	Retrospective, cross-reaction	2–8 h	Infection confirmation, epidemiology and research, vaccine evaluation
NAAT, monoplex, pan-HCoV	High sensitivity with universal coverage of all species of HCoV	1–8 h	Diagnosis (detection), discovery and research
NAAT, monoplex, specific-HCoV	High sensitivity and specificity for special species, potential quantification	1–8 h	Diagnosis (detection, differentiation, and limited typing) and research
NAAT, multiplex	High sensitivity and specificity, covering other pathogens, FilmArray RP EZ is CLIA-waived	1–8 h	Diagnosis (detection, differentiation, and limited typing) and research
NAAT, POCT	Rapid and safe, good sensitivity and specificity, some are CLIA-waived	15–30 min	Diagnosis (detection and limited differentiation) and research

**Gambar 2. Pengembangan beberapa metode deteksi COVID-19 dengan berbagai metode pemeriksaan. Sumber : Michael et al (2020)**

## SIMPULAN

Penyebaran SARS-CoV-2 yang cepat telah mengakibatkan krisis kesehatan masyarakat yang belum pernah terjadi sebelumnya di seluruh dunia. Meskipun COVID-19 biasanya asimtomatik atau ringan pada sebagian besar kasus, penyakit ini dapat bermanifestasi sebagai pneumonia parah dan kematian. Riwayat alami COVID-19 mencakup tahap awal replikasi virus yang dapat diikuti oleh tahap kedua imunopatologi yang didorong oleh respons hiperinflamasi terhadap SARS-CoV-2. Ulasan ini menyajikan bukti terkini yang menunjukkan bahwa respon imun bawaan host yang tidak teratur mendasari hiperinflamasi pada COVID-19. termasuk bukti aktivasi makrofag dengan badai sitokin, sel NK dan kerusakan sel T CD8 +, serta makrofag hemofagositik. Terapi dengan memodulasi respons imun mungkin penting untuk mengobati dan mencegah keparahan imunopatologi pada pasien. Perlu diketahui bahwa virus ini berkembang dengan pesat namun penelitian belum banyak dilakukan sehingga hasil masih dapat terus berubah. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat mengidentifikasi dengan pasti peradangan patologis dan memprediksi hiperinflamasi SaARS-CoV-2 pada pasien. Hasil studi ini memungkinkan identifikasi agen imunomodulasi yang paling tepat serta waktu optimal dari intervensi tersebut untuk mencapai manfaat terapeutik maksimal pada pasien dengan COVID-19. Karena tidak ada pengobatan dan vaksin yang tersedia untuk melawan SARS-CoV-2, seerta kurangnya pengetahuan menyeluruh tentang tanda-tanda klinis, patogenesis, dan patologi yang diperlukan untuk melindungi kehidupan dan mengurangi kematian. Selain itu, saat memberikan terapi suportif selama penatalaksanaan klinis pasien yang menggunakan obat yang tidak disetujui tetapi mungkin bermanfaat, namun harus dilakukan dengan hati-hati untuk menghindari efek samping parah yang tidak diinginkan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Benerjee, K. Kulcsar, V. Mirsa, M. Frieman and K. Mossam. 2019. "Bats and coronaviruses," *Viruses*, vol. I, no. 11.
- Cui, F. Li and Z. Shi.2019. "Origin and evolution of pathogenic coronavirus," *Nat.Rev. Microiol*, vol. I, no. 17, pp. 181 - 192.
- Cyranoski.2020. "Did pangolins spread the China coronavirus to people ?," *Nature*.
- Fan, K. Zhao, Z. Shi and P. Zhou.2019. "Bat Coronavirus in China," *Viruses*, no. 11, p. 210.
- Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Viol Sin* 2020;3:1-6. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>.
- Gorbalenya, S. Baker, R. Basic, R. d. Groot, C. Drosten, A. Gulyaeva, B. Haagmans, C. Lauber, A. Leontovich and B. Neumann.2020."Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The Species and its viruses - A statement of the coronavirus study group," *Microbiology*.
- Guan, Z. Ni, Y. Hu, W. Liang, C. Ou and J. He.2020."Clinical characteristic of coronavirus disease 2019 in China," *N Engl J Med*.
- Huang, Y. Wang and X. Li.2020."Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China," *Lancet*, no. 395, pp. 497-506.
- Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(6):339-41. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0321-6>.
- Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*2020; 8(6):e46-e7. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)
- Ksiazek, D. Erdman, C. Goldsmith, S. Zaki, T. Peret, S. Emery, S. Tong, C. Urbani, J. Comer and W. Lim. 2003. "A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome," *N. Engl. J. Med*, no. 348, pp. 1953 - 1966.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19.*J PharmAnal* 2020; 10(2):102-8. <https://doi.org/10.1016/j.ipha.2020.03.001>
- Liu, X. Xiao, X. Wei, J. Li, J. Yang and H. Tan. 2020 "Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE-2 receptors predict potential intermediate host od SARS-Cov-2," *J Med Virol*.
- Liu and L. Chen.2019. "Evaluation of a commercial colloidal gold assay for detection of influenza A dan B virus in children's respiratory specimens," *Fetal Pediatr Pathol*, no. 15, pp. 1-6.

- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. 2020. Covid-19: consider cytokine storm syndrome and immunosuppression. *Lancet* 395:1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Michael, Loeffelholz and Y. Tang. 2020. "Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections-the state of the art," *Emerging Microbes & Infections*.
- Ni L, Ye F, Cheng M-L, Feng Y, Deng Y-Q, Zhao H, *et al.* Detection of SARSCoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity* 2020; 52(6):971–77.e3. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>
- Paraskevis, E. Kostaki, G. Magiornikis, G. Panaiyotakopoulos and S. Tsiodras.2020."Full-genome evolutionary analysis of the novel coronavirus(2019-nCov) rejects the hypothesis of emergence as a result of recent recombination event.," *Infect Genet Evol*, no. 79, pp. 104-212.
- Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, Martinez DR, Raut R, Markmann A, *et al.* The receptor binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Sci Immunol* 2020; 5(48). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abc8413>
- Qin, C. et al.2020. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
- Runfeng, L. et al. Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus(SARS-CoV-2).*Pharmacol.Res.* <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104761>
- Seguin, L. Galicier, D. Bouthboul, V. Lamiale and E. Azualov.2016. "Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytis," *Chest*, no. 149, pp. 1294-301.
- Shen, C. et al. 2020. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>.
- Su, W. Shi, J. Liu and J. Zhou. 2016."Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronavirus," *Trends Microbiol*, vol. I, no. 24, pp. 490 - 502.
- Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, He L, Chen Y, Wu J, Shi Z, Zhou Y, Du L, Li F. 2019. Molecular mechanism for antibodydependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol* 94:e02015-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.02015-19>.
- WHO, 2020. [Online].Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports," Available: <http://www.who.int/emergencies/disease/novel-coronavirus-2019/situationreports>. [Accessed 8 April 2020].