



PENDIDIKAN BERKESINAMBUNGAN PATOLOGI KLINIK XX 2022

**Post-pandemic: From Wellness,
Recovery To Laboratory Rebuilding**



PENDIDIKAN BERKESINAMBUNGAN PATOLOGI KLINIK 2022

**POST-PANDEMIC: FROM WELLNESS, RECOVERY TO
LABORATORY REBUILDING**

ONLINE SYMPOSIUM

13, 14, 20 AGUSTUS 2022

Editor.

Nuri Dyah Indrasari

July Kumalawati

DEPARTEMEN PATOLOGI KLINIK FKUI

PENDIDIKAN BERKESINAMBUNGAN PATOLOGI KLINIK 2022

POST-PANDEMIC: FROM WELLNESS, RECOVERY TO LABORATORY REBUILDING

Online Symposium 13.14. 20 Agustus 2022

Editor.

Nuri Dyah Indrasari

July Kumalawati

Reviewer

Merci Monica Pasaribu

Dewi Wulandari

Yusuf Bahasoan

Penasehat : Prof. dr. Marzuki Suryaatmadja, Sp.PK(K)
: Prof. dr. Riadi Wirawan, Sp.PK(K)
: Prof. Dr. dr. Rusladi Sosromihardjo, DMM. MS, Sp.PK(K)
: Prof dr. Rahajuningsih D. Setiabudy, Sp.PK(K), DSC, FACT
: dr. Dalima A.W. Astrawinata, Sp.PK(K), M.Epid
: dr. Alida R. Harahap. Sp.PK(K), PhD.
: dr. Farida Oesman, Sp.PK(K)
: Prof. Dr. dr. Tonny Loho, DMM, Sp.PK(K)
: Dr. dr. Diana Aulia, Sp.PK(K)
: Dr.dr. Ina Susanti Timan, Sp.PK(K), MARS

Ketua : Dr. dr. Merci Monica, Sp.PK

Wakil Ketua : dr. Dean Hadimulya, Sp.PK

Sekretaris : dr. Ro Shinta Christian Solin. Sp.PK

: dr. Reiva Wisdharilla, Sp.PK

Bendahara : dr. Ninik Sukartini, DMM, Sp.PK(K)

: dr. Fify Henrika, Sp.PK(K)

Sie Ilmiah : dr. Nuri Dyah Indrasari, Sp.PK(K)

: dr. July Kumalawati, DMM. Sp.PK(K)

Sie Dana : Dr. dr. Dewi Wulandari, Sp.PK(K), MSC

: Prof. Suzanna Immanuel. Sp.PK(K)

: dr. Najib Ali, Sp.PK

Sie Acara : dr. Yusuf Bahasoan, Sp.PK, MSC

: Dr. dr. Merci Monica Br Pasaribu, Sp.PK(K)

Sie Publikasi, Dokumentasi, dan Buku:

: dr. Dean Handimulya. Sp.PK

: dr. Sri Suryo Adiyanti, Sp.PK(K), MKes

Sie Konsumsi : dr. Yusra, Sp.PK(K), PhD

: Dr. dr. Astuti Giantini, Sp.PK(K), MPH

15cm x 21cm

xii+194 Halaman

ISSN : 978-602-7655-63-9

Diterbitkan pertama kali oleh
DEPARTEMEN PATOLOGI KLINIK FKUI Gedung CMU Lt. 6
RS. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Agustus 2022

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit

DAFTAR ISI

Kata Sambutan PBPK 2022	iii
Daftar Kontributor Tulisan.....	iv
Pencegahan dan Pengendalian Infeksi Pascapandemi COVID-19..... Dean Handimulya Djumaryo	1
Permasalahan Etik dan Keselamatan Pasien pada Pemeriksaan PCR Pascapandemi COVID-19 Astuti Giantini	17
Pembangunan dan Penataan Ulang Gedung Laboratorium Pascapandemi COVID-19..... July Kumalawati	29
Patofisiologi Trombositopenia terkait Vaksin COVID-19 Yusuf Bahasoan	41
Pemeriksaan Laboratorium untuk Trombositopenia Imun Ninik Sukartini	57
Kelainan Hemostasis Pascainfeksi SARS-CoV-2 Fify Henrika	68
Patofisiologi Kelainan Ginjal pada Infeksi SARS-CoV-2..... Reiva Wisdharilla	78
Gangguan Fungsi Ginjal Pascainfeksi COVID-19..... Dean Handimulya Djumaryo	89
Pemeriksaan Laboratorium untuk Gangguan Ginjal pada Infeksi SARS-CoV-2..... Ro Shinta Christina Solin	106
Peran Reactive Oxygen Species (ROS) dan Antioksidan pada Pasca-COVID-19 Suzanna Immanuel	116
Patofisiologi Long COVID: Fokus Kerusakan Mitokondria1 Nuri Dyah Indrasari	32
Pemeriksaan Laboratorium Stres Oksidatif Pasca-COVID-19..... Merci Monica Pasaribu	149
Sindrom Inflamasi Multisistem pada Anak dan Dewasa akibat COVID-19 Merci Monica Pasaribu	169
Autoimunitas Pasca-COVID-19..... Dewi Wulandari	178
Disfungsi Imun Pascainfeksi SARS-CoV-2..... Yusuf Bahasoan	187

AUTOIMUNITAS PASCA-COVID-19

Dewi Wulandari

Departemen Patologi Klinik FKUI-RSCM

ABSTRAK

Pandemi COVID-19 telah mengenai hampir seluruh negara di dunia, dan sebagian besar orang terdampak baik sebagai penyintas maupun mendapatkan vaksinasi. Walaupun sebagian besar pasien sembuh, namun sebagian masih mengalami berbagai keluhan yang berkepanjangan dengan manifestasi klinis yang bervariasi. Mekanisme yang mendasari sindrom pasca-COVID-19 ini belum diketahui pasti, namun banyak peneliti menduga respons autoimun berperan. Infeksi telah diketahui sebagai salah satu pencetus timbulnya penyakit autoimun, melalui mekanisme *molecular mimicry* dan *bystander activation*. Penelitian telah melaporkan adanya persamaan pada *pentapeptide* pada *spike glycoprotein* dengan protein surfaktan paru. Hal ini membuka kemungkinan adanya protein lain yang juga memiliki kesamaan struktur dengan SARS-CoV-2. Selain itu, SARS-CoV-2 juga memiliki kesamaan karakter dengan virus lain yang telah diketahui mencetuskan penyakit autoimun. Inflamasi yang timbul pada COVID-19 dapat mengaktifkan limfosit autoreaktif melalui *bystander activation*. Berbagai manifestasi klinis penyakit autoimun baik organ spesifik maupun sistemis yang pernah dilaporkan. Namun demikian, perlu penelitian dan data lebih lanjut untuk dapat mengetahui hubungan antara autoimunitas dengan COVID-19.

Kata kunci: *molecular mimicry, bystander activation*

PENDAHULUAN

Pandemi COVID-19 telah mengenai hampir seluruh negara di dunia. Walaupun sebagian besar orang yang terkena sembuh, namun sekitar 10-15% penyintas mengalami dampak yang menetap hingga jangka menengah-panjang. Mekanisme pasti yang menyebabkan sindrom pasca-COVID-19 ini belum diketahui pasti. Namun berbagai studi melaporkan bahwa pada pasien dengan sindrom pasca-COVID-19 ini ditemukan inflamasi yang menetap setelah sembuh dari COVID-19. Penelitian menduga disregulasi respons imun merupakan mekanisme yang mendasari terjadinya sindrom pasca-COVID.^{1,2}

Infeksi telah diketahui sebagai salah satu pencetus berbagai penyakit autoimun atau *autoinflammatory diseases*. *Systemic lupus erythematosus* (SLE), *rheumatoid arthritis* (RA), *Sjogren's syndrome* (SS), vaskulitis sistemik, *celiac disease* dan *multiple sclerosis* dianggap berhubungan dengan infeksi virus. Berbagai virus yang diduga dapat mencetuskan reaksi autoimun tersebut antara lain virus hepatitis C, virus hepatitis B, Chikungunya, parvovirus B19, dan virus herpes. Selain itu infeksi bakterial seperti *Campylobacter jejuni* dihubungkan dengan Guillain-Barré syndrome (GBS). Pada sebagian pasien yang mengalami gejala COVID-19 yang berat, terjadi hiperinflamasi dengan kadar sitokin dan kemokin yang sangat tinggi dengan pola yang mirip dengan *autoinflammatory macrophage syndrome* yang menyebabkan berbagai kondisi autoimun. Selain itu, pengobatan imunomodulator dilaporkan dapat memperbaiki kesintasan pasien COVID-19 berat, termasuk di antaranya pemberian kortikosteroid, inhibitor sitokin atau reseptor sitokin, seperti interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1), dan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF).³ Namun demikian belum diketahui pasti hubungan antara infeksi COVID-19 dengan autoimunitas.

Memasuki tahun kedua sejak awal pandemi COVID-19, semakin banyak bukti bahwa SARS-CoV2 berhubungan dengan fenomena autoimunitas. Berbagai penelitian melaporkan adanya autoantibodi dalam darah pasien COVID-19, antara lain *antinuclear antibody* (ANA) pada 35,6%, anti-Ro/SSA pada 25%, *rheumatoid factor* pada 19%, *lupus anticoagulant* pada 19%, dan antibodi terhadap type-1 interferons (IFN-1) pada 10% pasien.⁴ Pada makalah ini akan dirangkum berbagai pembahasan mengenai patofisiologi autoimunitas yang dicetuskan oleh infeksi, termasuk peran COVID-19 dalam mencetuskan autoimunitas, dan manifestasi autoimunitas pasca COVID-19.

PATOFISIOLOGI AUTOIMUNITAS YANG DICETUSKAN INFEKSI

Penyakit autoimun timbul akibat interaksi berbagai faktor yang terdiri dari faktor pejamu dan faktor lingkungan. Faktor pejamu yang berperan antara lain faktor genetik dan kegagalan toleransi imun, sedangkan faktor lingkungan termasuk di antaranya infeksi. Pembentukan toleransi imun dimulai saat mulai dibentuknya limfosit, dan umumnya telah terbentuk saat kelahiran.⁵ Pada proses pembentukan toleransi sentral di jaringan limfoid primer, prekursor limfoid B dan T dipaparkan dengan antigen *self* dari *microenvironment*. Subset limfosit yang bereaksi dengan antigen *self* tersebut dengan afinitas yang kuat akan diinduksi untuk apoptosis atau mengalami

receptor rearrangement. Hanya limfosit yang tidak beraksi atau beraksi dengan afinitas lemah saja yang dipertahankan hidup. Namun, bila proses ini tidak berjalan dengan baik, limfosit autoreaktif yang dapat menyerang jaringan *self* dapat bertahan hingga menjadi limfosit maturated jaringan limfoid sekunder. Hal inilah yang melatarbelakangi potensi autoimunitas seseorang.⁵

Infeksi dapat mengaktifkan limfosit autoreaktif terutama melalui dua mekanisme yaitu *molecular mimicry* dan *bystander mechanism*.

Molecular mimicry

Molecular mimicry dapat diartikan sebagai kemiripan struktur antigen yang diekspresikan oleh agen infeksius dengan struktur antigen self-pejamu. Pada individu dengan toleransi imun yang baik, kemiripan struktur antigen tersebut menyebabkan tidak dibentuknya respons imun spesifik terhadap antigen/epitop tersebut. Pada individu dengan latar belakang kegagalan toleransi imun, kemiripan ini dapat mencetuskan aktivasi limfosit autoreaktif yang memiliki spesifisitas terhadap struktur tersebut, sehingga respons imun yang menarget patogen juga akan menarget jaringan *self*.⁶

Suatu penelitian melaporkan bahwa antara SARS-CoV-2 *spike glycoprotein* dengan protein surfaktan paru memiliki kesamaan pada 13 dari 24 pentapeptida. Pentapeptida adalah peptida yang terbentuk dari lima residu asam amino yang berperan sebagai determinan molekuler imunologi yang dapat mencetuskan respons antibodi dan menentukan interaksi spesifik antigen-antibodi. Dengan demikian maka pada individu tertentu infeksi COVID-19 alamiah atau vaksinasi dengan sekuens protein S yang mencakup area tersebut dapat mencetuskan respons autoimun.⁷

Bystander Activation

Bystander activation merupakan mekanisme kedua terutama pada infeksi yang menimbulkan reaksi inflamasi yang cukup tinggi. Walaupun pada *bystander activation* tidak selalu dibarengi dengan kemiripan struktur molekul agen infeksius dengan antigen *self host*, tetapi sitokin proinflamasi dan kemokin yang dihasilkan pada kadar yang cukup tinggi oleh sel radang, termasuk dari sistem imun *innate*, dapat mengaktifkan seluruh sel dari sistem imun adaptif termasuk di antaranya limfosit autoreaktif. Aktivasi limfosit autoreaktif ini akan berlanjut menjadi respons imun efektor yang adekuat oleh karena antigen yang menjadi targetnya tersedia, yaitu antigen *self*.⁸

PERAN COVID-19 DALAM MENCETUSKAN AUTOIMUNITAS

Berbagai penelitian melaporkan kemungkinan proses autoimunitas sudah dimulai sejak infeksi SARS-CoV-2 masih berlangsung akut terutama pada kasus sedang dan berat, dengan manifestasi klinis yang bervariasi. Jika dibandingkan dengan berbagai virus lain yang telah diketahui mencetuskan kondisi autoimun, virus SARS-CoV-2 memiliki karakteristik yang mirip, dan dirangkum pada Tabel 1.

Tabel 1. Kemiripan karakteristik SARS-CoV-2 dengan virus lain yang mencetuskan autoimunitas.¹

Features of other viruses Evidence for SARS-CoV-2

Precedes autoimmunity Case reports of patients developing classifiable autoimmune diseases following SARS-CoV-2 infection (56-64)

Induces type I IFNs SARS-CoV-2 induces robust type I IFN responses in a subset of patients (23-26)

Breaks tolerance SARS-CoV-2 induces autoantibody production in patients with severe COVID-19 (42, 77)

Superantigen activity SARS-CoV-2 spike protein contains a superantigen motif and patients with severe COVID-19 exhibit TCR skewing consistent with superantigen activation (109)

Inhibits apoptosis of infected cells No evidence to date

Interferes with its own destruction No evidence to date

Berbagai kelompok penelitian telah berusaha mengidentifikasi profil *autogenome* dari COVID-19 untuk mengetahui kemungkinan COVID-19 mencetuskan pembentukan autoantibodi. Dengan menggunakan antigen *arrays* yang sudah tersedia, Chang dkk. menemukan autoantibodi yang berhubungan dengan penyakit reumatologik pada 49% pasien COVID-19, dan kurang dari 15% pada kontrol sehat. Sekitar 60%-80% pasien yang dirawat dengan COVID-19 memiliki paling tidak satu antibodi anti-sitokin. Wang dkk. yang dikutip oleh Knight dkk. menggunakan teknik *rapid extracellular antigen profiling* (REAP) dari protein ekstraseluler dan yang disekresi oleh manusia. Di dalam plasma pasien COVID-19 mereka menemukan berbagai antibodi yang mengenali antigen yang berhubungan dengan respons imun, seperti sitokin, kemokin. Selain itu, pasien COVID 19 yang memiliki autoantibodi terhadap *tissue-associated antigen* berkorelasi positif dengan derajat beratnya penyakit. Lebih lanjut, ternyata beberapa antibodi itu baru timbul setelah infeksi SARS-CoV-2. Sehingga diduga COVID-19 berperan pada gangguan toleransi, yang disebut sebagai *de novo autoimmunity* pasca-COVID-19.¹

MANIFESTASI AUTOIMUNITAS PASCA-COVID-19

Berbagai penyakit autoimun yang timbul dan berhubungan dengan SARS-CoV-2 dilaporkan timbul setelah infeksi alamiah maupun vaksinasi. Berikut adalah berbagai penyakit yang cukup banyak dilaporkan dan dirangkum oleh berbagai metaanalisis.

1. Vaskulitis

Vaskulitis merupakan gejala yang cukup banyak dilaporkan oleh berbagai penelitian di Eropa, Amerika utara, dan Asia. Organ yang terlibat melalui proses vaskulitis yang terbanyak antara lain kulit (60,8%), mata (21,7%), kelenjar getah bening (19,6%), jantung (19,6%), paru (15,2%), sendi (13%), dan aorta (10,8%). Selain itu juga manifestasi klinis dijumpai pada berbagai organ seperti system gastrointestinal, hati, area telinga hidung tenggorok, otak. Penyakit yang serupa Kawasaki disease merupakan penyakit yang banyak dilaporkan baik pada pasien anak maupun dewasa.^{1,2,4}

Sebagian besar kasus dilaporkan membaik dengan pengobatan glukokortikoid, immunoglobulin intravena, *rituximab*, dan plasmaferesis, di samping terapi antikoagulan dan NSAID.⁴

2. Artritis

Manifestasi artritis yang dilaporkan meliputi monoartikular dan poliartikular. Dari berbagai penelitian, beberapa pasien teridentifikasi memiliki HLA-B27, yang berarti telah memiliki latar belakang genetik yang mempermudah terjadinya autoimmunitas. *Rheumatoid factor* hanya terdeteksi pada 2 dari 18 pasien yang diperiksa. Pada pemeriksaan analisa cairan sendi, juga ditemukan IgG anti SARS-CoV-2 di cairan sendi. Berdasarkan gejala klinis dan penunjang lain termasuk MRI dan analisa cairan sendi, ditemukan sekelompok pasien yang tidak memenuhi kriteria diagnosis penyakit *rheumatic*, sehingga dikelompokkan sebagai *isolated arthritis in the context of post-COVID-19*. Pada sebagian besar kasus dilaporkan membaik tanpa pengobatan, namun ada pasien yang membutuhkan terapi steroid intraartikuler, obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), dan antiinflamasi lain.^{2,4}

3. Idiopathic Inflammatory Myopathies

Beberapa penelitian melaporkan adanya gejala myositis yang mulai timbul setelah penyembuhan COVID 19. Gejala yang timbul antara lain kelemahan otot pada ekstremitas atas dan bawah, myalgia, disfagia, hingga kelemahan pada otot pernapasan. Satu pasien dilaporkan dengan keterlibatan jantung. Selain itu juga ditemukan peningkatan kadar *Creatine kinase* sebagai *biomarker* otot dengan rentang kadar yang dicapai antara 150-3230 U/L. Selain itu jugaditemukan penanda imunologis lain seperti ANA positif, anti-SAE1, Anti Ku, anti-MI 2b, anti-Ro/SSA, anti-Smith, dan anti-MDA-5.⁴

4. Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Manifestasi SLE mulai muncul pada beberapa pasien sejak fase akut COVID-19. Manifestasi *organ specific* akibat SLE yang timbul antarlain proteinuria dan *acute kidney injury* (AKI), trombositopenia dan leukopenia, efusi pleura, perikardium dan asites. Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan ANA, penurunan kadar komplemen, anti-ds DNA, anti-*phospholipid*, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-histone, anti-RNP-1, dan anti β 2-glycoprotein positif.⁴

5. *Rheumatic Autoimmune Diseases lain*

Autoimun lain yang dilaporkan antara lain sklerosis sistemik yang melibatkan kulit, gastrointestinal, otot, dan paru, *adult-onset Still's disease* (AOSD) dan sarkoidosis. Pada pasien sklerosis sistemik ditemukan antibodi anti-PM/Scl 75/100, dan awitan penyakit timbul 75 hari pascainfeksi COVID-19. Diagnosis AOSD ditegakkan setelah menyingkirkan infeksi dan keganasan pada pasien yang menunjukkan gejala demam, nyeri tenggorok, kemerahan kulit, dan artralgia, yang timbul 44 hari pasca-COVID-19. Sedangkan sarkoidosis menunjukkan gejala kulit dan limfadenopati.⁴

6. *Guillain-Barré Syndrome(GBS)*

Berbagai studi sebelumnya melaporkan bahwa GBS berhubungan dengan infeksi virus seperti *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus* dan Zika virus. Selain itu juga dihubungkan dengan vaksinasi rabies, hepatitis A dan B, dan influenza. Kasus GBS pasca-COVID-19 pernah dilaporkan. namun lebih menonjol laporan terkait vaksinasi COVID-19. Timbulnya gejala mulai dari minggu 1-3 pascavaksinasi, yang ditandai dengan kelemahan otot yang progresif, *bifacial weakness* dengan *paranesthesia* pada tungkai, nyeri punggung, dan *demyelinating polyneuropathy*. Sebagian besar pasien mempunyai prognosis baik dan berespons baik dengan *intravenous immunoglobulin* (IVIg).²

RINGKASAN

Infeksi COVID-19 menimbulkan keluhan berkepanjangan pada sebagian penyintas. Namun belum diketahui mekanisme yang mendasarinya. Banyak peneliti menduga adanya proses autoimunitas pada sindrom pasca COVID, berdasarkan temuan bahwa pada COVID-19 ditemukan disregulasi sistem imun. Manifestasi klinis penyakit autoimun bisa timbul pada fase akut COVID-19, namun kebanyakan timbul 1-3 minggu pascainfeksi COVID-19. Dugaan penyakit autoimun juga ditunjang oleh autoantibodi yang ditemukan dalam darah penderita. Namun demikian beberapa gejala dapat sembuh tanpa pengobatan, tetapi keluhan lain perlu dibantu dengan pengobatan kortikosteroid, NSAID, obat antiinflamasi lain, imunomodulator, IVIg, atau plasmaferesis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest*. 2021; 131(24):e154886:1–10. <https://doi.org/10.1172/JCI154886>.
2. Chen Y, Xu Z, Wang P, Li XM, Shuai ZW, Ye DO, et al. *Immunology*. 2022;165:386–401.
3. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory disease following COVID-19. *Lancet Rev*. 2020;16:413–414.
4. Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Hernandez-Molina G. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. *Cells*. 2021;10:1–19.
5. Waldmann H. *Immune Tolerance*. Reference Module in Biomedical Research, 3rd edition. 2014 Elsevier Inc. Oxford, UK:1–7. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.00116-1>.
6. Rojas M, Restrepo-Jiménez, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez Santana C. et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun* 2018 Dec;95:100–123. doi:10.1016/j.jaut.2018.10.012.
7. Kanduc D, Shoenfeld Y. On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack. *Clin Immunol*. 2020;215.
8. Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Chang C, Gershwin ME, Anaya JM. Bystander and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2019 Sep;103:102301:1–12. doi:10.1016/j.jaut.2019.06.012.