

Imunitas Pasien Asimtomatis sebagai Super-spreader Covid-19

Putu Oky Ari Tania

Bagian Biomedik Penelitian Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

email: Putu.oky@gmail.com

Received 24 Feb 2021; accepted 25 Mei 2021

Abstrak

Indonesia sebagai negara dengan penduduk berusia 15-44 tahun sebanyak 46,87% dari total penduduk, terdapat lonjakan kasus positif COVID-19 yang mencapai 797.723 kasus per 7 Januari 2021. Kelompok usia muda diduga menjadi kelompok penyumbang kasus infeksi tanpa gejala atau asimtomatis. Pasien asimtomatis umumnya tidak menyadari bahwa mereka berpotensi untuk menularkan infeksi dari SARS-CoV-2 penyebab COVID-19. Penulisan literatur review ini menggunakan metode pencarian literatur dari Pubmed dengan kata kunci *asymptomatic*, *COVID-19*, *cytokine*, *inflammation*. Studi ini bertujuan untuk menelaah sistem imun dari pasien asimtomatis dan mengapa pasien tersebut menunjukkan gejala yang lebih ringan.

Kata kunci: asimtomatis, COVID-19, inflamasi, sitokin

Abstract

Age population 15-44 years in Indonesia reaching 46.87% of the total population. Corona Virus Disease-19 (COVID-19) positive cases has increase of 797,723 cases as of January 7, 2021. The young age group is suspected to be the contributors to cases of asymptomatic. Asymptomatic patients are generally unaware that they have the potential to transmit infection from SARS-CoV-2 that causes COVID-19. This literature review used search method from Pubmed with the keywords asymptomatic, COVID-19, cytokine, inflammation. This study aims to examine the immune system of asymptomatic patients and why these patients show milder symptoms

Keywords: asymptomatic, CoVID-19, inflammation, cytokine

1. Pendahuluan

Infeksi SARS-CoV-2 yang diketahui menjadi penyebab pandemi pada akhir tahun 2019 ini, memerlukan perhatian khusus sampai hari ini. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) menjadi agen penginfeksi dari berbagai sindrom klinis yang disebut sebagai coronavirus disease 2019 (COVID-19).¹ Data yang diambil dari Komite Penanganan COVID-19 dan Pemulihan Ekonomi Nasional² menyebutkan sampai tanggal 07 Januari 2021, di Indonesia angka positif mencapai 797.723 penderita, pasien sembuh 659.437 dan meninggal sebanyak 23.520. Semenjak kasus pertama diumumkan pada 2 Maret 2020, terjadi lonjakan tajam jumlah pasien positif sejak bulan September 2020. Kenaikan ini disinyalir karena beberapa

kondisi termasuk libur akhir tahun dan beberapa kluster yaitu kluster keluarga dengan penderita tanpa gejala yang memiliki kontak erat dalam satu keluarga.

Coronavirus termasuk ke dalam famili Coronaviridae yang dibagi menjadi genus Alphacoronavirus (HCoV-229E, HCoV-NL63) dan Betacoronavirus (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV) yang diketahui menjadi penyebab penyakit pada manusia, sedangkan 4 genus penyebab penyakit di hewan adalah Gammacoronavirus, Deltacoronavirus, Torovirus, dan Bafinivirus³. Tidak seperti SARS-CoV yang utamanya menginfeksi sistem respirasi bawah, SARS-CoV-2 ini diketahui menyerang saluran pernapasan atas.⁴

Sebagian besar penderita SARS-CoV-2 memiliki penyakit pernapasan ringan sampai berat dengan gejala demam, batuk dan sesak napas yang muncul antara hari kedua sampai empat belas setelah paparan.⁵ Metode yang dilakukan untuk deteksi COVID-19 adalah analisis genetik menggunakan Reverse Transcription PCR (RT-PCR). Terdapat penderita yang tidak menunjukkan gejala atau asintomatis, namun infeksi asintomatis ini tidak dapat dikenali apabila mereka tidak melakukan tes RT-PCR.⁶

Sistem imun berperan penting dalam munculnya gejala baik dari pasien asintomatis atau simtomatis COVID-19. Keterlibatan sistem imun baik *innate* maupun *adaptive* sampai saat ini masih belum diketahui dengan pasti. Kasus klinis berasal dari infeksi dengan munculnya gejala yang jelas dan dapat terdeteksi. Infeksi tidak selalu menyebabkan munculnya kasus klinis, namun dapat bermanifestasi menjadi asintomatis sejati, atau pausisimtomatis yang bergejala ringan dan mungkin tidak disadari. Asintomatis dan pausisimtomatis dikatakan sebagai infeksi subklinis.⁷ Baik pasien asintomatis maupun pausisimtomatis mungkin mentransmisikan virus ke individu lain selama fase presimtomatis. Menurut WHO (2020), periode inkubasi COVID-19 adalah masa di antara terpapar virus SARS-CoV-2 yang akhirnya menginfeksi dan masa munculnya gejala (*symptom onset*), terjadi antara 5 sampai 6 hari, namun dapat juga mencapai 14 hari. Periode di antaranya adalah fase presimtomatis.⁸

Tidak seperti SARS-CoV, penyebaran SARS-CoV-2 ini dapat terjadi selama periode prodromal yaitu gejala yang mendahului dan menyertai suatu infeksi. Ketika beberapa penderita yang terinfeksi dengan gejala ringan dan tetap beraktivitas, dapat menyebarkan infeksi⁹. Kelompok asintomatis ini sangat berpotensi sebagai superspreader terhadap infeksi virus SARS-CoV-2. *Literature review* ini bertujuan untuk mempelajari respons imun dari penderita asintomatis yang menunjukkan gejala minimal.

2. Metode

Penulisan ini merupakan *literature review* dengan pengumpulan literatur dari jurnal berbahasa Inggris yang terkini yaitu pada tahun 2020 yang sebagian besar merupakan artikel penelitian. Pencarian menggunakan mesin pencari pubmed dengan kata kunci: asymptomatic, COVID-19, cytokine, inflammation. Pencarian literatur didapatkan 63 artikel, yang selanjutnya dilakukan *screening* untuk mendapatkan artikel yang sesuai kriteria inklusi. Kriteria inklusi yaitu penelitian kuantitatif dengan subyek penderita covid-19 baik asintomatis maupun simtomatis. Kriteria simtomatis dimasukkan untuk membandingkan gejala dan sistem imun yang berperan dengan pasien asintomatis.

3. Pembahasan

Gejala COVID-19

Paparan dari SARS-CoV-2 menunjukkan gejala yang bervariasi dari ringan sampai berat. Menurut Shirin et al (2020), gejala dari COVID-19 mulai ringan sampai pneumonia berat, diantaranya demam, batuk, nyeri tenggorokan, nyeri otot, sakit kepala, diare dan anosmia. Pada kasus berat terjadi kesulitan bernapas sehingga memerlukan ventilasi mekanikal sampai terjadi kematian. Dari 108 pasien yang bergejala, didapatkan 76% ditemukan demam, 69% batuk-batuk, 47% nyeri tenggorokan, 44% mengalami kelemahan, 35% sakit kepala, 16% *respiratory distress*, 10% diare dan yang paling jarang (8%) mengalami nyeri otot. Sementara 63 pasien (58,33%) tidak ditemukan gejala apapun.¹⁰

Penelitian lain oleh Li *et al* pada tahun 2020 yang dilakukan terhadap 252 pasien yang tetkonfirmasi COVID-19 pada Cabin Rumah Sakit di China menunjukkan 178 pasien bergejala sedangkan 74 sisanya (41,57%) merupakan pasien tidak bergejala. Gejala umum yang paling banyak dialami adalah batuk (55,6%), diikuti sulit bernapas (*dispnea*) sebanyak 35,4%, ekspektorasi sebanyak 30,9% dan demam sebanyak 21,9%. Gejala lain yang

lebih jarang ditemui adalah sakit kepala (17,4%), mudah Lelah (17,42%), nyeri otot (11,8%) dan diare (11,2%).¹¹

Gejala yang ditemukan pada pasien di departemen urusan veteran sistem perawatan kesehatan nasional sebanyak 10.131 pasien dengan swab PCR positif, paling umum yang terjadi adalah demam (41,3%), batuk (25,9%), dan dispnea (18,8%). Gejala-gejala yang muncul dan terkait erat dengan dirawat di Rumah Sakit adalah demam, dispnea, mual, diare, nyeri abdomen dan kelelahan, sedangkan gejala terkait dengan penggunaan ventilasi mekanik adalah demam, dispnea, mual dan diare. Demam dan disnea sangat berkorelasi dengan kematian.¹²

Data yang ditunjukkan di Indonesia, sekitar 80% pasien COVID-19 tidak menunjukkan gejala (asintomatis) sampai gejala ringan. Laporan mengenai kasus asintomatis di seluruh dunia bervariasi dari 1,2% sampai 51,4%. Sebuah studi di China melaporkan kasus asintomatis mengidentifikasi 4 dari 24 pasien menunjukkan gejala setelah isolasi, lebih lanjut.¹³

Virologi SARS-CoV-2

Novel coronavirus SARS-CoV-2 memiliki empat struktur protein utama, yaitu protein *Spike* (S), *Envelope* (E), *Membrane* (M), dan *Nucleocapsid* (N). Protein S membantu virus memasuki sel inang melalui first binding dengan reseptor inang melalui Receptor-Binding Domain (RBD) pada subunit S1, selanjutnya terjadi penggabungan virus dan membran inang melalui subunit S2. Ikatan antibodi melalui protein S pada RBS dapat menetralkan SARS-CoV-2¹⁰. Antibodi ini yang memberikan perlindungan bagi sel inang agar terhindar dari infeksi dari virus.

Virus SARS-CoV-2 adalah virus yang diselubungi oleh membran lipid sebagai *enveloped*, merupakan virus RNA. Virus RNA memiliki kecepatan mutasi yang sangat tinggi dan tingginya kecepatan mutasi ini berkorelasi dengan kemampuan virulensi, berkembang serta sebagai bagian dari adaptasi virus dalam mengelabui sistem imun inang¹⁴. Diidentifikasi

13 variasi situs pada virus ini yaitu *Open Reading Frame* (ORF) yaitu ORF1ab, S, ORF3a, ORF8, dan region N. Diantara posisi 28144 pada ORF8 menunjukkan kecepatan mutasi sebesar 30,53%, sedangkan pada posisi 8782 ORF1a diketahui kecepatan mutasinya adalah 29,47%.¹⁵

Sebagian besar virus RNA memiliki sedikit sekali kemampuan untuk melakukan proses proof-reading. Pada penelitian yang dilakukan oleh (Pachetti et al (2020) melaporkan bahwa dari analisis 220 sekuens genetik pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 mulai bulan Desember 2019 sampai Maret 2020, didapatkan 8 mutasi recurrent novel yang terletak di posisi nt1397, 2891, 14408, 17746, 17857, 18060, 23403, dan 28881. Beberapa mutasi tersebut ditemukan spesifik pada tempat tertentu seperti Amerika Utara, Inggris dan Italia.¹⁴

Infeksi dari virus corona dimulai ketika virus (virion) memasuki sel inang melalui ikatan antara protein S pada virus dengan reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme2* (ACE2), pada saat ini terjadi endositosis, virus diselubungi oleh vakuola yaitu endosom, dan masuk ke dalam sel inang. Di dalam endosom, region S2 dari protein S akan mengalami modifikasi yang dilakukan oleh enzim protease (cathepsin, TMPRSS2) sehingga terjadi pelepasan region RBD. Peptida yang dilepaskan tersebut akan disisipkan ke dalam membran endosomatik sehingga membentuk nukleus dengan 6 heliks. Selama transformasi ini, virus memiliki kemampuan untuk berfusi dengan membran sel inang dan melepaskan RNA genomiknya ke dalam sitoplasma yang selanjutnya mengalami translasi.³

Sistem Imun Inang terhadap Virus SARS-CoV-2

Respons imun terhadap virus akan bervariasi untuk setiap individu. Virus SARS-CoV-2 mewabah secara global dan menunjukkan puluhan juta pasien telah terinfeksi. Tidak semua orang yang terpapar SARS-CoV-2 terinfeksi dan tidak semua yang terinfeksi akan menunjukkan gangguan pada pernapasan yang

berat. Infeksi COVID-19 secara umum dapat dibagi mejadi 3 tahapan, yaitu tahap pertama merupakan periode inkubasi asimtomatis dengan atau tanpa terdeteksi keberadaan virusnya; tahap kedua adalah periode tanpa gejala yang berat dengan virus yang terdeteksi, sedangkan tahap ketiga adalah gejala gangguan pernapasan yang berat disertai dengan jumlah virus yang terdeteksi atau viral load yang tinggi¹⁶. Gejala yang dapat muncul pada penyakit infeksi merupakan kondisi rumit yang melibatkan beberapa interaksi antara lingkungan, inang dan faktor dari agen penginfeksi. Sedangkan berdasarkan dari faktor inang, dimungkinkan jika kondisi asimtomatis dicetuskan dari beberapa faktor termasuk usia, variasi ekspresi ACE2, variasi gen Human Leukocyte Antigen (HLA) dan faktor penyerta lainnya.¹³

Cara infeksi utama penyebaran manusia ke manusia melalui kontak dekat yang terjadi melalui percikan droplet dari individu terinfeksi melalui batuk atau bersin. Periode inkubasi asimtomatis kemungkinan terjadi antara dua sampai empat belas hari selama virus SARS-CoV-2 dapat ditransmisikan. Penelitian dari 41 pasien yang dirawat di rumah sakit di Wuhan, China dengan kadar sitokin pro-inflamasi yang tinggi antara lain IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A dan TNF α terjadi pada kasus yang berat. Penemuan ini sejalan dengan kasus SARS dan MERS yaitu terdapat gejala limfopenia atau penurunan jumlah sel limfosit dan 'badai' sitokin yang diduga menjadi patogenesis dari COVID-19.¹⁷

Patogenesis dari COVID-19 masih belum begitu dimengerti, namun kemiripan mekanisme antara SARS-CoV-2 dengan MERS-CoV bisa sebagai dasar informasi. Keterlibatan respons imun innate terhadap virus terjadi dengan pengenalan oleh beberapa reseptor imun innate yang diekspresikan pada permukaan sel inang atau di dalam sel.¹¹ Berdasarkan laporan dari Prompetchara, Ketloy, and Palaga (2020), yang menggunakan model matematika untuk menghitung jumlah reproduktif dasar (*basic reproductive number/R0*) yaitu jumlah rata-rata orang

ditularkan oleh satu orang yang terinfeksi virus. Jika R_0 menunjukkan angka lebih dari 1, transmisi lanjutan dapat terjadi. R_0 dari SARS-CoV-2 diantara nilai 2,2-2,6 dengan epidemi doubling time 6,4 hari. Hal ini berarti untuk menurunkan R_0 dibawah 1, maka lebih dari setengah jumlah infeksi saat ini harus dapat dicegah atau dikendalikan. Perbandingan dengan MERS-CoV dengan nilai $R_0 < 1,4-2,5$ sedangkan untuk SAR-CoV-2 nilai $R_0 < 1$, yang menunjukkan bahwa SAR-CoV-2 lebih menular dan mungkin menyebabkan epidemi atau bahkan pandemic jika transmisinya tidak dikendalikan.¹⁷

Infeksi dari virus corona umumnya dimediasi oleh limfosit T yang akan menjadi aktif pada saat virus dipresentasikan oleh sel APC (*antigen-presenting cells*). Selanjutnya aktivasi tersebut akan mencetuskan produksi mediator proinflamasi juga produksi perforin dan granzim B. Proses tersebut umumnya terjadi pada infeksi saluran napas. Pada respons fase akut terjadi limfopenia sehingga terjadi kegagalan pada aktivasi sel limfosit dan merupakan strategi virus dalam menghindari respons imun.³

Penelitian yang dilakukan oleh Zheng et al (2020) di Rumah Sakit Nanjing China yang dilakukan terhadap 125 pasien dengan 103 pasien terkonfirmasi COVID-19 ditemukan hasil darah lengkap mengindikasikan jumlah limfosit dan platelet menurun drastis pada pasien COVID-19 yang menunjukkan terjadi limfopenia dan trombositopenia. Begitu pula pada pasien COVID-19 dengan kasus yang berat didapatkan kadar *C-Reactive Protein* (CRP) yang lebih tinggi dibandingkan pasien non-COVID-19 pneumonia. Hasil dari flow cytometry dari subpopulasi limfosit darah tepi baik limfosit CD45+, CD3+, CD4+, CD8+, dan CD19+ juga Limfosit B menunjukkan pada pasien COVID-19 baik dengan gejala berat maupun ringan didapatkan hitung limfosit yang jauh lebih rendah dibandingkan pasien non COVID-19.¹⁸

Pada kasus berat ditemukan proses inflamasi yang kuat yang tidak dikendalikan 'badai' sitokin yang terkait dengan

perkembangan kerusakan paru-paru yang berujung kepada gagal napas dan kematian. Selain itu secara histologi ditemukan keberadaan infiltrasi inflamatori oleh sel makrofag, netrofil yang berkorelasi dengan peningkatan jumlah sel di darah tepi. Diperlukan keseimbangan pada respons imun yaitu dengan diproduksinya mediator antiinflamasi seperti IL-10 agar stimulus untuk memproduksi mediator inflamasi terus menerus tidak terjadi yang dapat berakibat kerusakan jaringan lebih lanjut.³

Berdasarkan penelitian dari Mudd et al (2020) yang dilaksanakan di Amerika Serikat dengan pengumpulan data melalui dua tahap. Tahap pertama diperoleh 79 pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dan tahap berikutnya didapatkan 89 pasien yang positif terinfeksi SARS-CoV-2 yang dibandingkan dengan sejumlah pasien yang mengalami influenza dan kelompok kontrol yang sehat. Dari hasil didapatkan disregulasi imun yaitu 'badai' sitokin dialami pada 3-4 % yaitu 7 pasien dari total 168 pasien. Jumlah ini sedikit namun signifikan dengan perhatian khusus terutama pada kadar beberapa sitokin, contohnya satu orang pasien yang mengalami 'badai' sitokin didapatkan kadar IL17f sejumlah 1.080.000pg/ml sedangkan rata-rata pasien COVID-19 yang tidak mengalami 'badai' sitokin 'hanya' menunjukkan sebesar 1.435pg/ml. Sejumlah kecil pasien ini mengalami akibat yang paling parah. Secara pengamatan visual dari data mentah, baik kadar IL-6 dan IL-8 nampak lebih tinggi jika dibandingkan dengan pasien influenza namun tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Pada pasien COVID-19 tidak menunjukkan peningkatan kadar pada semua sitokin di mana hanya subset sitokin inflamasi saja yang akan meningkat, yang menunjukkan terjadinya proses inflamasi.¹⁹

Hasil penelitian tersebut sejalan dengan penelitian Han et al (2020) yang dilakukan di Rumah Sakit Renmin, Wuhan, China antara Januari sampai Februari 2020, dengan jumlah penderita COVID-19 sebesar 102 pasien dan 45 sampel kontrol yang sehat. Kadar sitokin serum

TNF α , IL-4, IL-2, IL-6, IL10, dan IFN γ lebih tinggi dibandingkan kontrol. Kadar IFN- γ dan IL-4 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Sebagian besar sitokin menunjukkan peningkatan moderat, sedangkan IL-6 menunjukkan peningkatan 2 kali lipat yang menunjukkan terjadinya inflamasi.²⁰

Sitokin merupakan protein yang fungsinya untuk meregulasi sistem imun. Salah satu fungsinya mengaktifkan proses inflamasi yang ditandai dengan produksi mediator inflamasi. Menurut Mudd et al (2020) terjadi peningkatan kadar IL-17 yang luar biasa¹⁹. Sitokin ini diproduksi oleh sel TH17 yang peningkatannya dikarenakan peningkatan kadar IL-6 yang berlebihan.²¹

Fenotip TH22 ditemui pada tiga dari 89 pasien. Sedangkan pada tingkat seluler didapatkan penurunan semua komponen seluler terutama kompartemen monosit yang kurang teraktivasi. Sedangkan jumlah limfosit menurun pada kelompok COVID-19 dan influenza dibandingkan dengan kontrol sehat. Begitu pula *signaling* IFN tipe I dan II menurun pada pasien COVID-19, yaitu produksi IFN γ sangat penting karena jika IFN γ tidak dihasilkan, aktivitas antivirus akan dibatasi. Sedangkan jumlah plasmablast pada pasien COVID-19 meningkat yang menunjukkan melimpahnya antigen virus yang konsisten dengan laporan yang menyebutkan bahwa RNA virus pada swab nasal akan tetap ditemukan sampai 15 hari setelah munculnya gejala.¹⁹

Infeksi COVID-19 akan mengaktifkan sistem imun *innate* dan adaptif, terjadi kegagalan pada respons imun inflamasi adaptif dan respons *innate* akan menyebabkan kerusakan jaringan secara sistemik dan lokal²¹. Antibodi merupakan protein yang termasuk dalam respons imun adaptif dan dihasilkan oleh sel plasma. Antibodi yang dihasilkan akibat paparan antigen virus COVID-19, antibodi tersebut berikatan dengan *receptor-binding domain* (RBD) pada protein *Spike* (S) virus, yang dapat menetralkan virus SARS-CoV-2 ini.²²

Respons Imun Pasien Asimtomatik Covid-19

Peran sistem imun pada pasien asimtomatik yang tidak bergejala atau pausimtomatik yang bergejala ringan belum banyak diketahui. Menurut Maggi *et al*, pada pasien tersebut terdapat respons imun *innate* yang efisien yang mampu mengontrol virus dan atau memberikan cukup waktu untuk meningkatkan respons yang cukup bagi sel T, sehingga tidak menunjukkan gejala bahkan tidak bergejala. Faktor internal *host* juga berperan dalam keparahan gejala yang dialami. Pada jenis kelamin wanita dan kisaran usia anak-anak (atau jika ada) menunjukkan gejala ringan dari COVID-19.

Pada anak-anak diketahui memiliki plastisitas atau fleksibilitas pada respons adaptif terutama kompartemen Sel B yang lebih efisien dalam mengeliminasi virus. Pada usia anak-anak imunitas *innate* terlatih oleh beberapa infeksi dan oleh vaksin yang diberikan pada awal kehidupannya. Selain itu, reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2)* pada anak memiliki kepadatan yang lebih rendah dibanding pada usia dewasa. Pada wanita frekuensi infeksi dan tingkat keparahan yang lebih rendah dikarenakan terkait faktor hormone dan perbedaan genetic.²³

Studi yang dilakukan oleh Han *et al* yaitu melakukan analisis sistematis pada karakteristik klinis dan laboratorium dari 27 pasien simtomatis dan 25 pasien asimtomatis. Dari hasil analisis didapatkan respons imun seluler yang lebih aktif yaitu jumlah hitung limfosit, sel T, sel B dan NK sel yang lebih tinggi pada pasien asimtomatis. Hipotesis yang lain karena pasien asimtomatis pernah terpapar virus Corona yang lain (SARS atau MERS) sebelumnya sehingga akan terjadi pengenalan sel T akibat infeksi virus tersebut. Pengenalan dan respons sel T mengalami *cross-reactive* antara protein N baik dari SARS, MERS dan COVID-19, akibatnya pasien asimtomatis akan rentan terhadap COVID-19 dan akan terjadi pencegahan untuk berkembang menjadi gejala yang berat. Pada penelitian ini terjadi peningkatan jumlah CD4+ yang signifikan dibandingkan pasien simtomatis.²⁴

Respons antibodi (immunoglobulin/ Ig) tidak terdeteksi pada semua pasien terutama pada pasien dengan gejala yang ringan. Respons sel B memori cenderung berumur pendek setelah infeksi SARS-CoV-1, sebaliknya sel T memori dapat bertahan dalam beberapa tahun. IFN- γ terdeteksi pada hampir semua individu dengan gejala COVID-19 ringan. Individu asimtomatik COVID-19 atau gejala ringan memiliki respons sel T memori yang tahan lama dan sangat fungsional, yang tidak umum terjadi ketika respons humoral tidak terdeteksi.¹

Kasus yang terjadi dengan bentuk yang ringan kemungkinan terjadi karena sistem imun mampu mengendalikan infeksi dan meminimalkan kerusakan karena respons inflamasi yang ditunjukkan dengan seringnya sel T CD4+ dan CD8+ teraktivasi, peningkatan sel T folikuler dan sel yang menghasilkan antibodi juga meningkat dengan jumlah sitokin dan kemokin yang minimal. Diperlukan respons yang cukup dan efisien untuk mengaktifkan sistem imun dalam mengendalikan replikasi virus serta tidak menimbulkan respons imun yang berlebihan.³

Suatu penelitian yang dilakukan oleh Shirin *et al*, yang membandingkan antibodi antara 108 pasien bergejala, 63 tanpa gejala dan kelompok kontrol di Bangladesh pada hari ke-1, 7, 14, dan 30 setelah hasil polymerase chain reaction (PCR) terkonfirmasi positif. Pada pasien gejala ringan, titer antibodi IgA terhadap RBD adalah positif pada 36% pasien di hari pertama setelah PCR, selanjutnya seropositif meningkat pada hari ke-7, namun menurun pada hari ke-30. Titer IgM mencapai puncak pada hari ke-14 sejumlah 72% dari total pasien. Sedangkan titer IgG positif pada hari pertama sebanyak 64% pasien, pada hari ke-7, 14, dan 30 masing-masing sebesar 96%, 95% dan 100%¹⁰. Respons serologi pada individu asimtomatis lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan individu dengan infeksi gejala ringan, yang sejalan dengan penelitian Q. Long *et al* tahun 2020⁵, namun kelemahan pada studi ini jumlah sampel yang dianalisis tidak terlalu besar.

Selain itu, dilaporkan bahwa mayoritas pasien dengan infeksi COVID-19 menunjukkan respons imun pada dua minggu atau lebih setelah infeksi bahkan pada pasien dengan gejala ringan. *Cycle Threshold* (CT)-value melalui metode RT-PCR pada pasien gejala ringan atau tanpa gejala dianalisis untuk mengobservasi perbedaan kualitatif dan kuantitatif pada *viral load*. Hasil menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada jumlah *viral load*nya antara pasien bergejala atau tidak bergejala berdasarkan hasil RT-PCR.¹⁰ Sehingga dapat dikatakan jika CT-value tidak dapat dijadikan acuan yang menunjukkan jumlah *viral load* pada tubuh dari inang, karena CT-value hanya mengukur siklus amplifikasi RNA dengan PCR pada sampel, yang mungkin tidak mewakili jumlah virus di dalam tubuh pasien.

Indonesia, secara demografi, merupakan negara berusia muda dengan 46,87% penduduk berusia 15-44 tahun pada tahun 2019.²⁵ Hal ini menunjukkan jumlah penduduk usia muda paling besar dibandingkan kelompok usia lainnya. Kasus klinis per kapita diproyeksikan pada kota dengan populasi lebih tua dan infeksi subklinis terjadi pada populasi lebih muda.⁷ Infeksi subklinis ini diketahui sebagai infeksi yang terjadi tanpa gejala atau asimtomatis. Hal yang sama juga dilaporkan oleh Jung *et al* yaitu dari 10.237 sampel yang diuji di Korea Selatan, sebanyak 6.350 orang mengalami infeksi tanpa gejala (asimtomatis), yang jumlahnya tertinggi pada kelompok usia 20-29 tahun, yaitu 1.789.²⁶

Muncul fenomena banyak golongan muda yang menunjukkan infeksi tanpa gejala. Kelompok asimtomatis terkadang tidak menunjukkan adanya antibodi terdeteksi, karena antibodi dihasilkan oleh sel B, sel B teraktivasi karena sel T, sel T akan reaktif pada kondisi terpapar infeksi virus yang menyebabkan penyakit, namun terjadinya penyakit tidak selalu memunculkan antibodi.

Tes serologi antibodi sering kali digunakan sebagai penapisan atau skrining penderita COVID-19, karena lebih mudah, murah dan lebih cepat. Namun, antibodi diketahui tidak menunjukkan respons dalam jangka waktu

yang lama pada kasus infeksi SARS-CoV. Sel T memiliki memori yang bertahan lebih lama. Sel T efektor terbagi menjadi sel T sitotoksik atau CD8+ dan sel T helper atau sel T CD4+. Pengujian untuk mencari sel T CD8 atau CD4 yang potensial sebagai indikator dalam penapisan pasien tanpa gejala walaupun antibodi yang tidak terdeteksi. Pengujian sel T diharapkan sebagai imunitas protektif setelah infeksi SARS-CoV-2.²⁷

Berdasarkan penelitian Li *et al*, mengidentifikasi median dari durasi *viral shedding* atau terbentuknya virus baru adalah tujuh hari baik dari pasien bergejala ringan atau tanpa gejala. Dua puluh tiga pasien akan mencapai status bebas virus selama lima hari yang artinya pasien dengan gejala yang ringan atau tidak bergejala dapat menyingkirkan virus dari tubuhnya lebih cepat, sehingga waktu isolasi juga relatif lebih cepat. Di antara kedua kelompok pasien tersebut tidak menunjukkan perbedaan waktu yang signifikan dalam mencapai status bebas virus. Hal ini menunjukkan bahwa baik pada pasien bergejala ringan maupun tidak bergejala tetap mampu membawa virus dan menyebarkan infeksi dalam periode jangka waktu yang tidak berbeda.¹¹ Berbeda dengan kasus infeksi moderat/sedang sampai berat, dibutuhkan waktu isolasi yang lebih lama dibandingkan infeksi ringan atau infeksi asimtomatis, sehingga kemungkinan dapat menularkan juga dalam jangka waktu yang lebih lama.

Pada pasien COVID-19 dengan gejala sangat ringan atau tidak bergejala (asimtomatis) menunjukkan imunopatologi COVID-19, yaitu terdapat respons imun protektif yang tidak menunjukkan progresifitas gejala menjadi lebih parah. Pasien dengan gejala ringan sampai sedang menunjukkan respons protektif sel *T dependent* yang berkebalikan dengan pasien dengan gejala berat. Pada pasien dengan gejala berat menunjukkan inflamasi sistemik dengan ciri sel T yang 'kelelahan'. Respons imun protektif pada pasien asimtomatis dan pausimptomatis ini dapat menghambat replikasi virus dan mengeliminasi sel inang yang terinfeksi dengan akibat kerusakan

jaringan yang rendah dan manifestasi inflamasi yang ringan.²⁸

Uji berbasis sel T dapat menjadi penting dalam uji serologi, karena terdapat penurunan antibodi yaitu immunoglobulin G (IgG) setelah infeksi virus, bahkan 40% dari pasien asintomatis menjadi seronegatif atau antibodinya tidak terdeteksi setelah 3 bulan paparan²⁹. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Long *et al.*, dari kelompok asintomatis kadar IgG lebih rendah secara nyata dibandingkan dengan kelompok dengan gejala.³⁰

Menurut Doshi (2020) untuk mengetahui seberapa banyak penduduk yang memiliki kekebalan dilakukan tes serologi, namun tidak selalu antibodi dapat terdeteksi. Mungkin saja karena terdapat *pre-existing* imunitas dalam komunitas tersebut³¹. Pasien asintomatis banyak memiliki respons sel T namun tidak selalu memproduksi antibodi. Antibodi yang terdeteksi melalui tes rapid atau serologi, mungkin saja memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang bervariasi, dan dapat menjadi bias dengan antibodi yang sudah terbentuk sebelumnya terhadap penyakit lain seperti SARS-CoV, MERS-CoV atau bahkan virus corona flu biasa.³⁰

Terdapat hipotesis bahwa individu dengan *pre-existing T cell* memiliki gejala penyakit yang lebih ringan seperti kasus asintomatis COVID-19. *Pre-existing T cell* didapatkan dari infeksi sebelumnya, seperti Swine flu. Di Singapura, penderita SARS-CoV-1 menunjukkan sel T reaktif masih ditemukan setelah tujuh belas tahun terinfeksi³¹. Laporan ini serupa dengan yang dilaporkan oleh Le Bert *et al* pada Juli 2020 lalu. Pada studi tersebut ditemukan bahwa sel T CD4 dan CD8 dapat berikatan dengan beberapa area (*multiple region*) pada protein N (*structural*) dari virus SARS-CoV-2. Pasien yang telah sembuh dari SARS memiliki sel T memori yang reaktif terhadap protein N pada SARS-CoV, tujuh belas tahun setelah kasus merebak pada tahun 2003.³²

Efikasi vaksin saat ini belum didukung data yang cukup, vaksin saat ini diketahui bukan

sebagai pencegahan infeksi, namun berpotensi untuk meringankan gejala. Karenanya, terutama bagi golongan muda yang berpotensi sebagai superspreader terutama pasien dengan tanpa gejala (asintomatis) perlu untuk mendukung intervensi kesehatan masyarakat termasuk jaga jarak sosial, peningkatan higienitas, isolasi dari kelompok risiko tinggi, dan uji secara masif (*Widepread testing*).³⁰

4. Kesimpulan

Imunitas pada pasien asintomatis menunjukkan gejala ringan karena terdapat respons protektif pada sel T sehingga meminimalkan kerusakan jaringan dan menunjukkan manifestasi inflamasi yang ringan.

Daftar Pustaka

1. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell*. 2020;158–68.
2. Nasional KPC-19 dan PE. Peta-Sebaran @ Covid19.Go.Id. 2020.
3. Oliveira DS, Medeiros NI, Gomes JAS. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. 2020;(January).
4. Wang C, Liu Z, Chen Z, Huang X, Xu M, He T, et al. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):667–74.
5. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections.

- Nat Med. 2020;26(8):1200–4.
6. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis.* 2020;94:154–5.
 7. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, Pearson CAB, et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med.* 2020;26(8):1205–11.
 8. WHO. WHO siterep 73. World Heal Organ. 2020;2019(March):2633.
 9. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19. 2020;
 10. Shirin T, Bhuiyan TR, Charles RC, Amin S, Bhuiyan I, Kawser Z, et al. Antibody responses after COVID-19 infection in patients who are mildly symptomatic or asymptomatic in Bangladesh. *Int J Infect Dis.* 2020;101:220–5.
 11. Li Y, Shi J, Xia J, Duan J, Chen L, Yu X, et al. Asymptomatic and Symptomatic Patients With Non-severe Coronavirus Disease (COVID-19) Have Similar Clinical Features and Virological Courses: A Retrospective Single Center Study. *Front Microbiol.* 2020;11(June):1–8.
 12. Ioannou GN, Locke E, Green P, Berry K, O'Hare AM, Shah JA, et al. Risk Factors for Hospitalization, Mechanical Ventilation, or Death Among 10 131 US Veterans With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw open.* 2020;3(9):e2022310.
 13. Rachman BE, Rusli M, Miftahussurur M. The hidden vulnerability of COVID-19 observed from asymptomatic cases in Indonesia. *Syst Rev Pharm.* 2020;11(2):703–13.
 14. Pachetti M, Marini B, Benedetti F, Giudici F, Mauro E, Storici P, et al. Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *J Transl Med.* 2020;18(1):1–9.
 15. Wang R, Chen J, Hozumi Y, Yin C, Wei GW. Decoding Asymptomatic COVID-19 Infection and Transmission. *J Phys Chem Lett.* 2020;10007–15.
 16. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1451–4.
 17. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific J Allergy Immunol.* 2020;38(1):1–9.
 18. Zheng Y, Huang Z, Yin G, Zhang X, Ye W, Hu Z, et al. Study of the Lymphocyte Change Between COVID-19 and Non-COVID-19 Pneumonia Cases Suggesting Other Factors Besides Uncontrolled Inflammation Contributed to Multi-Organ Injury. *SSRN Electron J.* 2020;
 19. Mudd PA, Crawford JC, Turner JS, Souquette A, Reynolds D, Bender D, et al. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. *Sci Adv.* 2020;19(December):16–8.
 20. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1123–30.
 21. Upadhyay J, Tiwari N, Ansari MN. Role of inflammatory markers in corona virus disease (COVID-19) patients: A review. *Exp Biol Med.* 2020;245(15):1368–75.
 22. Stadlbauer D, Amanat F, Chromikova V, Jiang K, Strohmeier S, Arunkumar GA, et al. SARS-CoV-2 Seroconversion in Humans: A Detailed Protocol for a Serological Assay, Antigen Production, and Test Setup. *Curr Protoc Microbiol.* 2020;57(1):1–15.
 23. Maggi E, Canonica GW, Moretta L.

- COVID-19: Unanswered questions on immune response and pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):18–22.
24. Han H, Xu Z, Cheng X, Zhong Y, Yuan L, Wang F, et al. Descriptive, Retrospective Study of the Clinical Characteristics of Asymptomatic COVID-19 Patients. *mSphere.* 2020;5(5):1–11.
 25. www.bps.go.id.
 26. Jung CY, Park H, Kim DW, Choi YJ, Kim SW, Chang TI. Clinical Characteristics of Asymptomatic Patients with COVID-19: A Nationwide Cohort Study in South Korea. *Int J Infect Dis.* 2020;99:266–8.
 27. Lai AL, Millet JK, Daniel S, Freed JH, Whittaker GR. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- company ' s public news and information website . Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-r. *Lancet.* 2020;395(April):1315.
 28. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11(June):4–8.
 29. Ferretti AP, Kula T, Wang Y, Nguyen DMV, Weinheimer A, Dunlap GS, et al. Unbiased Screens Show CD8+ T Cells of COVID-19 Patients Recognize Shared Epitopes in SARS-CoV-2 that Largely Reside outside the Spike Protein. *Immunity.* 2020;53(5):1095-1107.e3.
 30. Long Q, Deng H, Chen J, Hu J, Liu B, Liao P, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. 2020;
 31. Doshi P. Covid-19: Do many people have pre-existing immunity? *BMJ.* 2020;370:10–3.
 32. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature.* 2020;584(7821):457–62.

