



SISTEM IMUN DAN COVID 19

Pidato Pengukuhan Guru Besar

oleh

SUPRAPTO MA'AT

Disampaikan pada Pengukuhan Jabatan Guru Besar
Dalam Bidang Imunologi
pada Fakultas Kesehatan Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya
Surabaya, 06 Januari 2022

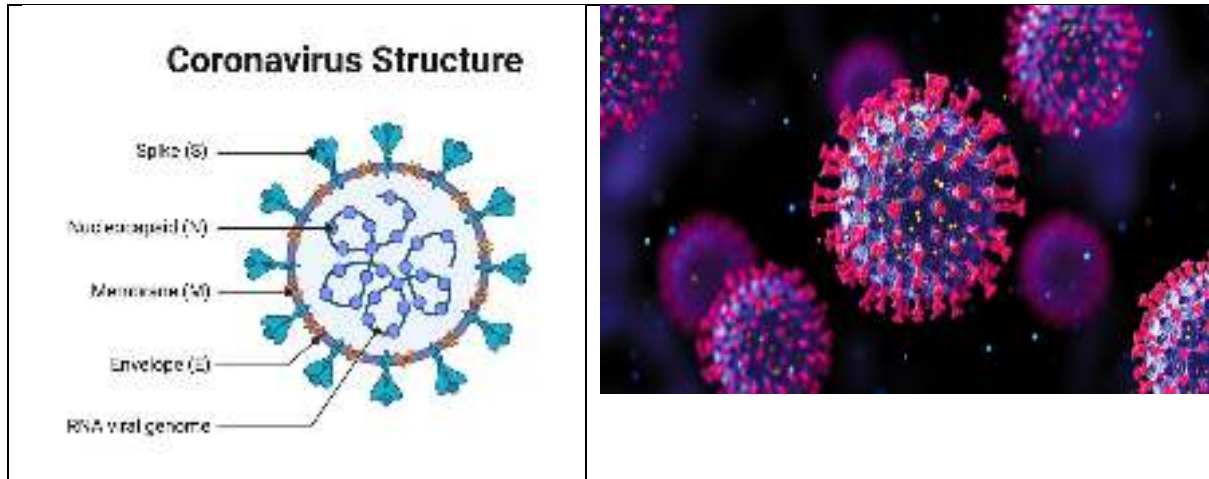
UNIVERSITAS NAHDLATUL ULAMA SURABAYA
Januari 2022

PENDAHULUAN

Semua orang tahu bahwa penyakit akibat virus covid 19 telah menyebar dengan cepat ke seluruh dunia sampai dinyatakan sebagai pandemi. Sampai saat ini belum diketemukan obat yang ampuh untuk menanggulangi penyebaran virus tersebut, kalau meminjam istilah farmasi, belum diketemukan “*drug of choice*”-nya. Berbagai usaha telah dilakukan manusia untuk dapat terhindar dari serangan virus tersebut, mulai dari keharusan memakai masker agar tidak tertembus oleh bintik-bintik ludah yang mengandung virus berasal dari orang yang terinfeksi, menjaga jarak dan menghindari kerumunan sampai vaksinasi masal untuk mendapatkan imunitas komunal (*herd immunity*) agar penyebaran virus dapat dikendalikan. Namun hingga saat ini belum dapat dikendalikan, bahkan penyebarannya semakin meluas, juga muncul varian-varian baru yang lebih patogen dengan penularan yang semakin cepat. Kita dukung semua usaha pemerintah untuk mengatasi masalah tersebut, mulai dari disiplin protokol kesehatan sampai lebih memasyarakatkan perlunya vaksinasi.

APA ITU COVID 19 ?

Covid 19 (Co = corona, vi = virus, D = disease) 19 = ditemukan pada tahun 1919 (2019-nCov), disebut virus Corona karena memiliki gambaran seperti corona matahari. Masuk dalam subfamili *Orthocoronavirinae*, famili *Coronaviridae*. *Coronavirinae* memiliki 4 genus *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* dan *Deltacoronavirus*.diantara virus-virus tersebut 7 strain dari Alpa dan Betacorona virus diketahui menyebabkan sakit pada manusia, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 dan HCoV-HKU1 menyebabkan gejala ringan pada sistem pernapasan atas seperti halnya penyakit flu, sedang tiga strain lainnya , SARS-oV, MERS-CoV, dan SARS-CoV-2 yang tergolong virus zoonotik (menyerang manusia dan hewan) menyebabkan terjadinya gejala respiratori yang berat dengan patogenesis yang unik seperti limfopenia dan pneumonia yang ekstensif. Virus ini sama dengan virus penyebab severe acute respiratory syndrome (SARS) dan Middle East Respiratory Syndrome (MERS)



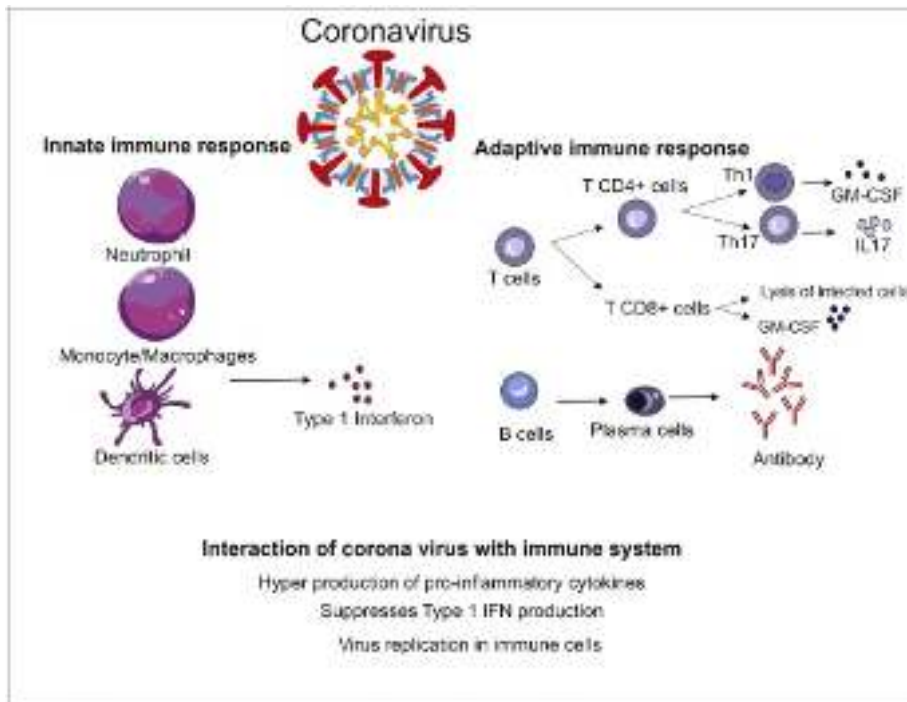
Gambar 1 : Virus Covid 19

Corona Virus Disease 2019 atau yang biasa disingkat COVID-19 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh SARS-CoV-2, salah satu jenis koronavirus. Penderita COVID-19 dapat mengalami demam, batuk kering, dan kesulitan bernafas. Ukuran virus ini sangat kecil, **sekitar 120 nanometer**, di mana 1 milimeter setara dengan 1 juta nanometer. Tidak ada filter udara yang mampu menghambat, termasuk filter udara yang paling efisien dinamakan filter HEPA (**high-efficiency particulate air**) dengan kemampuan absorpsi 0,3 mikrometer. Untungnya penyebaran virus Covid 19 di udara melalui butiran cairan pernapasan / mulut sehingga dengan menggunakan masker kain masih dapat dihambat.

Pertanyaan yang sering muncul di masyarakat.

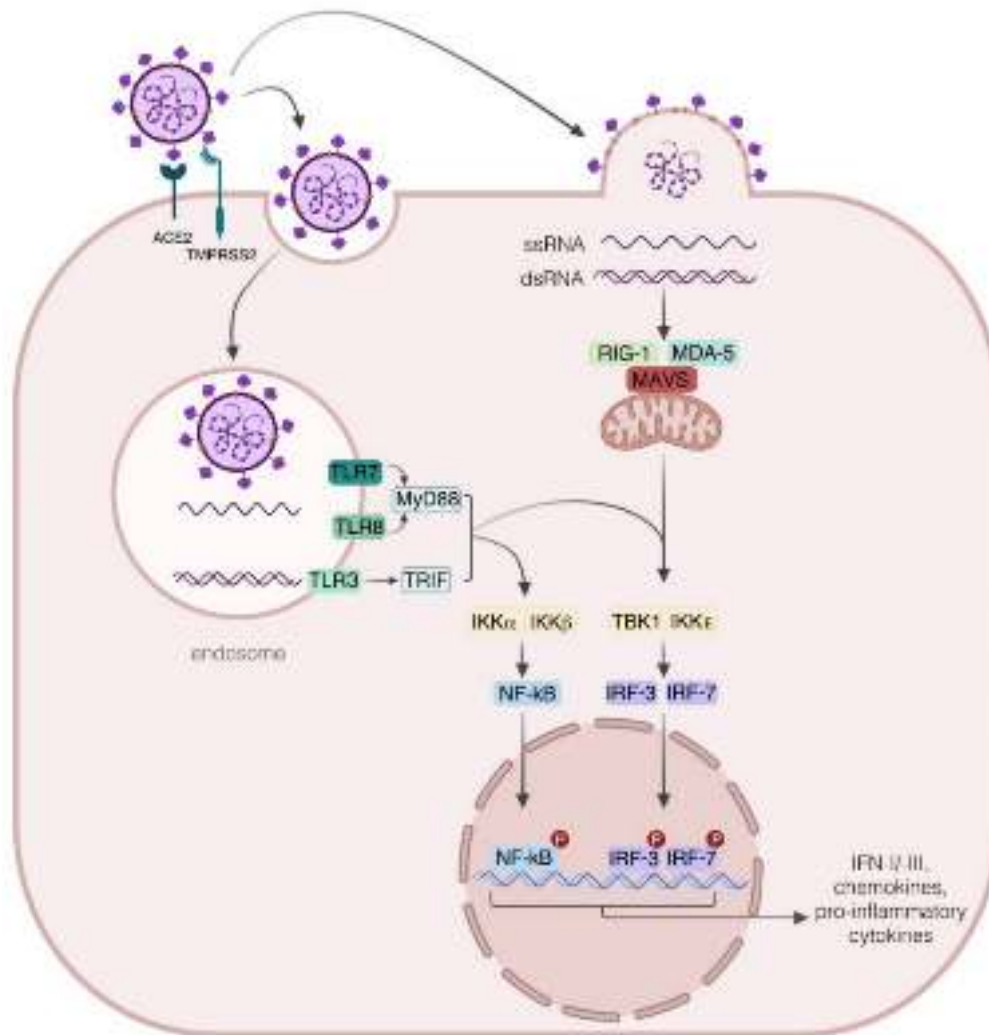
Kenapa seseorang dapat terinfeksi virus Covid 19, sedangkan yang lain terhindar ?.

Bagi mereka yang terhindar atau tidak tertular, berarti memiliki sistem imun alamiah, atau disebut sistem imun natural, sistem imun non-spesifik atau *Innate immunity* (Gambar 2) yang prima, artinya pada sistem imun tersebut bekerja secara efektif untuk menangkal serangan virus dan segera mematikan virus yang masuk tubuh dengan berbagai mekanisme. Sel imun yang bekerja pada sistem imun alamiah diantaranya neutrofil, monosit/makrofag dan sel dendritik. Neutrofil dan Monosit akan memfagosit virus. dalam sirkulasi darah atau saluran limfatik, sedangkan makrofag banyak mengeliminasi virus dalam jaringan.



Gambar 2 : gambaran respons imun alamiah dan adaptif

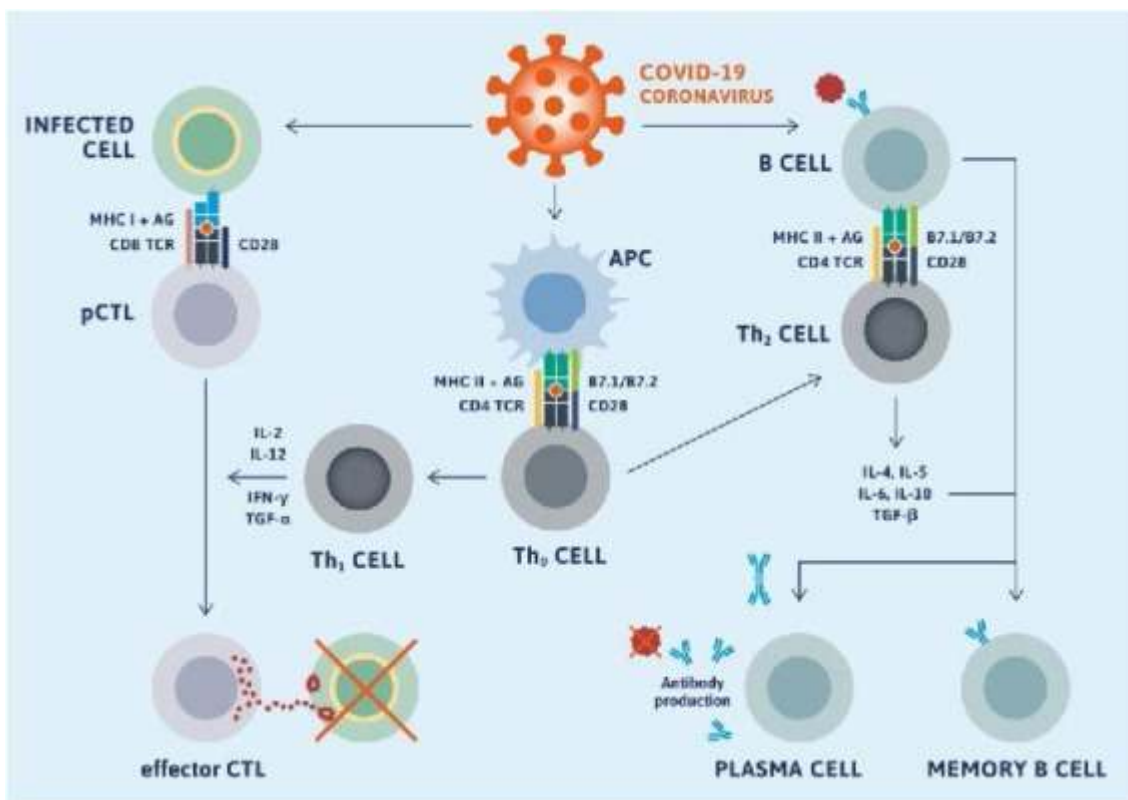
Sedangkan sel dendritik banyak melepas mediator terutama Interferon tipe I yang akan menghancurkan virus dengan berbagai mekanisme (Gambar 3). Pada infeksi virus, Interferon alfa maupun beta diproduksi dalam jumlah yang banyak. Interferon tidak secara langsung mematikan virus, tetapi lebih menstimulasi sel yang terinfeksi virus tersebut untuk mensekresi Interferon yang dapat menghambat replikasi virus. Stimulasi Covid 19 terhadap sel imun alamiah melalui suatu molekul yang dikenal sebagai TLR (*Toll Like Receptor*) anggota dari PRR (*Pattern Recognition Receptor*) yang terdapat di endosom sel terinfeksi dan setelah berikatan dengan virus Covid 19 selanjutnya mengirim signal melalui MYD88 dan TRIF dan akan menstimulasi gen yang memproduksi Interferon alfa/beta. Respons imun alamiah atau natural merupakan sistem imun terdepan untuk menangkal serangan virus Covid 19, tetapi virus Covid 19 ini juga memiliki kemampuan menangkal atau menghindari program pertahanan antiviral alamiah melalui beberapa mekanisme kompleks, diantaranya virus mampu melepas protein yang dapat melemahkan fungsi dan aktivitas kerja sistem imun natural. Kemampuan menghindari dari aktivitas sistem imun natural inilah yang sering dikategorikan kegagalan sistem imun natural dalam menghambat penyebaran virus sehingga orang akan terinfeksi. Kemampuan menghindari diasosiasikan dengan virulensi virus dan patogenitasnya.



Gambar 3: Ilustrasi produksi Interferon I / III oleh rangsangan Covid 19

Bagi orang yang terinfeksi atau sakit, sistem imun selanjutnya yang bekerja adalah sistem imun adaptif atau disebut juga sistem imun spesifik yang dilakukan terutama oleh limfosit T, limfosit B dan sel dendritik (Gambar 2). Hasil kerjasama dari ketiga sel tersebut akan menghasilkan antibodi yang mampu mengeliminasi virus dengan berbagai mekanisme. Dimulai dari aktivitas Sel Penyaji Antigen (*Antigen Presenting Cell = APC*) yang meliputi sel Dendritik, Monosit /makrofag dan sel B akan mengendositososis virus dan melalui proses yang kompleks merubah virus menjadi bentuk antigen atau peptida yang selanjutnya dipresentasikan di permukaan sel APC bersama molekul MHC (*Major Histocompatibility Complex*) dan akan dikenali oleh sel T (CD4). Bila dipresentasikan bersama molekul MHC kelas II akan dikenali oleh sel T-helper dan bila dipresentasikan bersama molekul MHC kelas I akan dikenali oleh sel T-sitotoksik (CD8), dimana kedua sel tersebut akan teraktivasi. Sel T-helper yang teraktivasi akan berkembang menjadi sel T-helper 1 (Th-1) yang akan mensekresi berbagai limfokin seperti IL-2, IFN-gamma dan TNF-alfa dan sel T-helper-2 (Th-2) yang akan mensekresi IL-4, IL-5 dan

IL-10. Limfokin yang akan membantu produksi antibodi oleh sel B adalah IL-4 yang merangsang produksi IgM dan IL-5 yang akan merangsang IgG. Sel T-sitotoksik (CD8) yang teraktivasi akan melisis sel-sel yang terinfeksi Covid 19 sehingga virus tidak lagi intraselular dan akan mudah dielemenisasi sel imun yang lain, sehingga sel T CD8 yang demikian sering dinamakan CTL (*Cytotoxic Lymphocyte*). Berkat aktivitas sistem imun adaptif inilah pasien Covid 19 banyak tertolong, sehingga persentase kematian hanya sekitar 2 persen. Berkat kerja dari antibodi spesifik yang terbentuk dapat mematikan dan mengeliminasi virus Covid 19 dari tubuh penderita melalui berbagai mekanisme yang terjadi, sebab pada prinsipnya antibodi tidak dapat mematikan secara langsung virus Covid 19, tetapi antibodi menjadi perantara dari sel-sel imun untuk mematikan virus (seperti gambar 5 di bawah)



Gambar 4: proses produksi antibodi oleh sistem imun adaptif.



Gambar 6: pasien penderita cacar (variola), bisa dibasmi dari muka bumi tahun 1980 melalui program vaksinasi dan Indonesia bebas cacar tahun 1974.

Sejarah imunisasi di Indonesia dimulai dengan imunisasi cacar (1956); imunisasi campak (1963); dengan selang waktu yang cukup jauh mulai dilakukan imunisasi BCG untuk tuberculosis (1973); disusul imunisasi tetanus toxoid pada ibu hamil (1974); imunisasi difteri, pertusis, tetanus (DPT) pada bayi (1976); lalu polio (1981); campak (1982); dan hepatitis B (1997); hingga inisiasi imunisasi *Haemophilus Influenza* tipe B dalam bentuk vaksin pentavalen.

Beberapa contoh vaksin Covid 19 yang beredar dan digunakan untuk vaksinasi di Indonesia:

Vaksin Covid 19 Sinovac

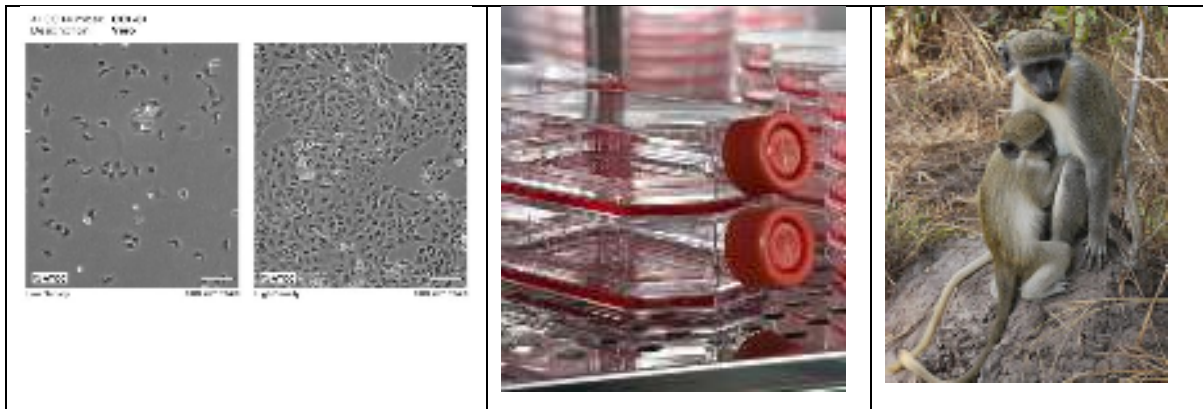
Vaksin Sinovac adalah vaksin Covid-19 pertama di Indonesia yang mendapat izin penggunaan darurat dari BPOM pada hari Senin, 11 Januari 2021. Berupa vaksin inaktif, artinya mengandung partikel virus yang telah dimatikan menggunakan berbagai metoda, di antaranya pemanasan, penyinaran atau penambahan bahan kimia tertentu sehingga virus tidak lagi patogen dan membahayakan. Vaksin inaktif biasanya memiliki antigenitas yang rendah sehingga dalam memformulasi vaksin jenis ini memerlukan tambahan suatu bahan yang dinamakan "*adjuvant*" berupa bahan kimia yang dapat merangsang dan meningkatkan kerja sel-sel imun agar dapat menghasilkan produk antibodi yang optimal. Bahan kimia yang banyak

digunakan adalah alhydrogel, berupa suspensi dari Aluminium hidroksida (Al(OH)_3) dalam air. Formulasi vaksin yang mengandung Aluminium hidroksida diharapkan mampu menstimulasi sistem imun terutama menarik sel monosit untuk berdiferensiasi menjadi sel dendritik, juga berfungsi sebagai "*chemoattractant*" artinya menarik sel-sel imun ke tempat jejas sehingga proses pembentukan antibodi dipercepat. Dengan penambahan alhydrogel sebagai adjuvant menyebabkan rasa nyeri di bekas penyuntikan. Kekurangan yang lain dari vaksin inaktif Sinovac (termasuk vaksin Sinopharm) adalah antigenisitasnya yang rendah sehingga untuk mendapatkan antibodi dengan titer tinggi perlu dilakukan vaksinasi ulang (*booster*). Booster bisa dilakukan lebih dari satu kali, mungkin 5 bulan sekali atau 1 tahun sekali tergantung dari kecepatan penurunan titer antibodi.



Gambar 7: vaksin Sinovac

Pada gambar 7 vaksin Sinovac di atas terdapat tulisan "*Vero cell*", artinya : dalam memproduksi vaksin Sinovac, pertumbuhan virus ditanam pada kultur sel Vero dalam bentuk *cell line* berasal dari epitel ginjal kera hijau Afrika.



Gambar 8: monolayer kultur sel Vero (kiri) , botol kultur untuk memperbanyak sel, kera hijau Afrika

Dalam bekerja dengan kultur sel selalu menggunakan enzim “tripsin” guna melepas sel kultur dari dinding botol sewaktu sel akan diperbanyak atau sewaktu virus akan dipanen. Yang menjadi persoalan adalah: bahan tripsin kebanyakan diisolasi dari **pankreas babi**. Ini yang menjadikan vaksin tersebut **diharamkan!**. Solusinya menggunakan tripsin yang diisolasi dari pankreas sapi. Sayangnya produsen tripsin di dunia masih banyak menggunakan pankreas babi. Solusi yang lain adalah menggunakan kultur sel Vero dalam bentuk suspensi, disini tidak lagi memerlukan pemakaian tripsin dan mudah diproduksi dalam jumlah besar terutama untuk produksi massal vaksin. Media kultur yang banyak dipakai adalah DMEM (*Dulbecco's Modified Eagles Medium*).

Vaksin Pfizer, BioNTech dan Moderna

Merupakan pengembangan teknologi pembuatan vaksin, tidak lagi menggunakan partikel virus sebagai antigen melainkan mRNA yang menyandi Spike Protein Covid 19, sehingga sistem imun tubuh memproduksi antibodi spesifik anti virus Covid 19. Vaksin mRNA membawa materi messenger RNA berupa sepotong materi genetik yang disintesis secara kimiawi. Hasil rekayasa mRNA disuntikkan melalui jaringan tubuh dan diharapkan dapat memasuki sel tubuh untuk menghantar sintesis spike Protein Covid 19. Untuk dapat memasuki sel, adjuvat yang digunakan adalah “liposom”, semacam *bilayer membrane* yang mengantar material vaksin memasuki sel, akibatnya penyuntikan vaksin mRNA menyebabkan efek samping berupa nyeri, demam dan sebagainya, serta penyimpanannya harus pada suhu beku minus 70 derajat celsius sampai minus 5 derajat celsius.

Vaksin Astra Zeneca

Vaksin Viral vektor merupakan pemberian virus karier atau pembawa yang tidak patogen dan telah direkayasa dengan gen dari patogen Covid 19. Vektor virus yang digunakan misalnya adenovirus atau virus pox. Pemberian vektor virus ini diharapkan dapat menginduksi respons imun innate / alamiah, yang kemudian menginduksi respons imun adaptif. Tipe vaksin ini umumnya dapat menginduksi respons imun yang kuat. Vaksin vektor sebelumnya telah digunakan dalam pencegahan terhadap virus Ebola. Kekurangan vaksin tipe ini adalah kemungkinan efikasi yang berkurang saat pemberian ulang, hal ini karena pasien yang sudah diberikan vaksin vektor dapat memiliki imunitas terhadap vektor.

Sebetulnya vaksin hidup (*attenuated vaccine*) merupakan vaksin dengan antigenitas sangat tinggi dan tidak memerlukan *booster*, karena setelah disuntikkan, akan berproliferasi di dalam tubuh. sayangnya hingga saat ini belum diketemukan atau belum dapat direkayasa virus Covid 19 yang tetap hidup tetapi tidak patogen.

Semoga dalam waktu yang tidak terlalu lama dapat dibuat vaksin Covid 19 aktif (*attenuated*) karena dianggap lebih praktis.

DAFTAR RIWAYAT HIDUP



DATA PRIBADI

Nama : Soeprapto Ma'at
Pangkat/Golongan : Pembina/IV a
Jabatan : Guru Besar
Tempat/Tgl Lahir : Banyuwangi, 18 Desember 1948
Agama : Islam
Alamat Rumah : Jl. Manggis Timur III/1-5 Kebomas Gresik
Jl. Sidosermo Indah XII/27 Surabaya
Alamat Kantor : Fakultas Kesehatan Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya
Jl. Raya Jemursari no 51- 57 Surabaya
Telp/Faks kantor : (031)8434670/(031)8479070
Email : supraptomaat@unusa.ac.id

PENDIDIKAN

- 1976 : Lulus Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
1988 : Lulus Magister of Science, Bidang Imunologi Universitas Airlangga
1977 : Lulus Doktor Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas
Airlangga

Tambahan :

- 1977 : *Tissue Culture* di CSL (*Commonwealth Serum Laboratories*)
Melbourne, Australia
1978 : Produksi Vaksin Virus, AVRI (*Animal Virus Research Institute*)
Pirbright, Woking, Surrey, England
1992 : Imunologi Transplantasi Ginjal, NKI (*National Kidney Institute*)
Manila, Filipina

RIWAYAT PEKERJAAN DAN JABATAN

- 1976-1984 : Peneliti/Kepala Produksi Vaksin SE, Antraks, Brucella, dan Virus
Mulut&Kuku, PUSVETMA Surabaya
1982-2014 : Apoteker di, Konsultan di Kebun Percobaan, Konsultasi Proses Limbah
di Petrosida, di PT. Petrokimia Gresik
1984-2018 : Dosen dan Guru Besar Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo

PENELITIAN DAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH MELALUI JURNAL

Peneliti Obat Herbal dan Pemilik Pabrik Obat TRADIMUN (STIMUNO)
Penemu Obat STIMUNO dan PSIDII

PENGHARGAAN/TANDA JASA

20 Agustus 2008: HABIBIE AWARD

Pada tahun 1998 Mendirikan Pabrik Obat Tradisional "TRADIMUN".