

FORUM DIAGNOSTICUM

PRODIA DIAGNOSTICS EDUCATIONAL SERVICES

ISSN 0854-7173 | No. 2/2022



SEPULUH FENOMENA AUTOIMUNITAS PASCA COVID-19

Gianni Yosephine



PENDAHULUAN

Sejak Desember 2019, infeksi baru mewabah di Cina yang kemudian dikenal sebagai *coronavirus disease* 2019 (COVID-19). COVID-19 resmi dinyatakan sebagai pandemi oleh WHO pada tanggal 11 Maret 2020. Penyakit ini disebabkan oleh strain baru *severe acute respiratory syndrome* (SARS) yang berasosiasi dengan coronavirus, sehingga dinamakan SARS-CoV-2 setelah adanya SARS-CoV yang menyebabkan epidemik pada tahun 2002. Pada banyak kasus, individu yang terinfeksi SARS-CoV-2 mengalami gejala yang menyerupai flu seperti demam, kelelahan dan batuk kering selain itu dilaporkan juga gejala seperti sakit kepala, radang

tenggorokan, mual dan diare. Pasien dengan COVID-19 mengalami hiper-inflamasi yang dikarenakan sindrom badai sitokin. Studi baru tahun 2020 oleh Liu *et al.* melaporkan bahwa COVID-19 dapat memicu timbulnya autoimunitas yang berujung pada penyakit autoimun atau penyakit inflamatori lainnya (1).

PERSAMAAN RESPON IMUN PADA INFEKSI SARS-COV-2 DAN PENYAKIT AUTOIMUN

Penyakit autoimun dikarakterisasi oleh adanya autoantibodi dan reaksi inflamasi yang terus menerus karena hilangnya toleransi imun dan disregulasi sistem imun, yang berakhir pada kerusakan dan malfungsi

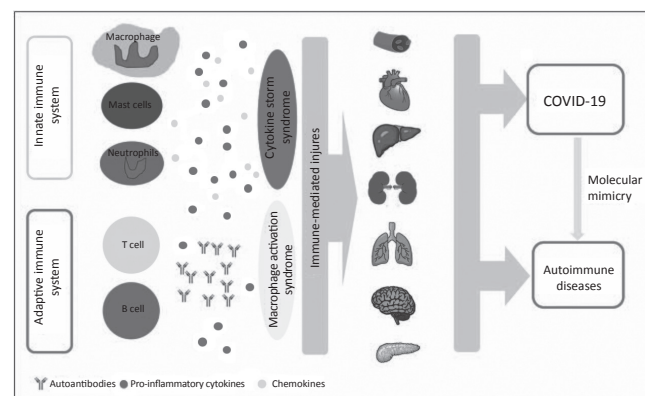
organ. Kerusakan yang dimediasi sistem imun ini juga terjadi pada COVID-19. Infeksi SARS-CoV-2 menginduksi reaksi imun yang kemudian dapat dijadikan sebagai strategi pembuatan vaksin. Imunitas sel T berperan penting dalam pengendalian infeksi SARS-CoV-2. Antigen spesifik CD4⁺ dan CD8⁺ sel T dan respon antibodi netralisasi berperan secara protektif terhadap SARS-CoV-2, sedangkan adanya gangguan pada sel T yang naif akan berdampak terhadap *outcome* penyakit yang buruk (1).

Pada pemeriksaan laboratorium, limfopenia (jumlah limfosit $\leq 1.0 \times 10^9/L$) berasosiasi dengan keparahan penyakit COVID-19 dan menandakan prognosis untuk keparahan penyakit dan kematian. Selain itu, perubahan hematologis lainnya adalah peningkatan neutrofil yang dapat melumpuhkan paru-paru pada pasien COVID-19 yang parah. Maka dari itu, respon imun merupakan pedang bermata dua pada COVID-19, dimana keparahan penyakit dipengaruhi oleh derajat ketidakseimbangan sitokin dan aktivasi sel imun. Produksi sitokin dan kemokin pro-inflamasi yang berlebihan dapat mengakibatkan kerusakan organ yang parah pada kasus kritis, hal serupa juga ditemukan pada penyakit autoimun (Gambar 1) (1).

Aktivasi dan infiltrasi dari sel imun berperan dalam patogenesis kerusakan organ pada COVID-19. *Macrophage activation syndrome* (MAS) dapat menjadi rangkaian badai sitokin yang berujung pada berbagai komplikasi COVID-19. Pada kondisi ini, makrofag yang teraktivasi akan memproduksi sitokin proinflamasi yang berlebih dan menyebabkan disfungsi sitotoksik. Studi Conti *et al.* menjelaskan bahwa sel mast SARS-CoV-2 yang teraktivasi dapat merilis histamine sehingga meningkatkan konsentrasi IL-1 dan menginisiasi badai sitokin serta kerusakan paru. Selain itu, Woodruff

et al. juga menemukan bahwa ekstrasfolikular sel B yang teraktivasi pada pasien COVID-19 menyerupai apa yang terjadi ada pasien autoimun. Analisis profil imun pada pasien COVID-19 yang parah menunjukkan peningkatan proporsi sel *Natural Killer* (NK) dan penurunan proporsi jumlah sel T (2,3).

Sama halnya dengan penyakit autoimun seperti lupus, *anti-phospholipid syndrome* dan *ANCA-associated vasculitis*, aktivasi neutrofil dan *neutrophil extracellular trap production* (NETosis) memiliki peran patogenik pada kasus COVID-19. Zuo *et al.* melaporkan adanya peningkatan NETs pada serum pasien dengan COVID-19, dan konsentrasinya lebih tinggi pada pasien yang membutuhkan ventilator. Percobaan *in-vitro* menunjukkan serum pasien COVID-19 dapat memicu NETosis pada neutrofil yang normal, serupa dengan apa yang terjadi pada pasien *anti-phospholipid syndrome* (4).



Gambar 1. Kesamaan Reaksi Imun pada Infeksi SARS-CoV-2 dan Penyakit Autoimun (1).

MIMIKRI MOLEKULER PADA SARS-COV-2

Produksi antibodi merupakan kunci utama terjadinya penyakit autoimun, meskipun demikian mekanisme ini belum diketahui secara pasti. Infeksi virus dapat mengganggu toleransi imunologis melalui paparan



epitope antigen yang mengalami reaksi silang dengan antibodi. Berbagai laporan menunjukkan adanya mimikri antigenik antara protein virus dan manusia. Mungkin salah satu contoh mimikri molekuler dalam imunitas otomatis adalah respons imun terhadap *Epstein-Barr virus* (EBV) pada pasien lupus (5).

Respon imun abnormal terhadap *Epstein-Barr virus Nuclear Antigen-1* (EBNA-1) dapat menginduksi respon autoimun terhadap Sm dan Ro. Reaksi silang antara anti-EBNA-1 dan myelin basic protein juga terjadi pada pasien dengan *multiple sclerosis*. Selain itu, EBNA-1 juga menunjukkan adanya kemiripan dengan β synuclein, yaitu protein pada otak yang mengimplikasikan *multiple sclerosis*. Pada analisis *in-silico* menunjukkan bahwa protein envelope pada *human endogenous retroviruses* (HERV) memiliki kemiripan dengan sekuens protein myelin yang menginduksi respon autoimun pada *multiple sclerosis* dan diprediksi berikatan dengan HLA-DRB1*15:01 (5).

Beberapa epitope dari SARS-CoV-2 menunjukkan adanya reaksi silang dengan autoantigen. Anand *et al.* melaporkan adanya S1/S2 cleavage site pada SARS-CoV-2 identik menyerupai *FURIN-cleavable peptide on the human epithelial sodium channel*

a-subunit (ENaC-a) yang memiliki peranan penting pada homeostasis cairan permukaan saluran napas. Mimikri antara SARS-CoV-2 dengan 3 protein lainnya yaitu DAB1, AIFM dan SURF1 yang ada pada batang otak *pre-Botzinger complex* (preBotC) berkontribusi terhadap kegagalan napas pada pasien COVID-19. Marino Gammazza *et al.* membandingkan protein virus dengan molekul chaperone pada manusia dan mendapatkan kesimpulan bahwa chaperone tersebut, yang sebagian besar merupakan *heat shock protein*, berpartisipasi pada mimikri molekuler setelah terjadinya infeksi SARS-CoV-2. Hasil studi tersebut mengimplikasikan kemungkinan bahwa SARS-CoV-2 dapat menginduksi reaksi silang dengan autoantigen pada inangnya (6,7).

AUTOANTIBODI PADA PASIEN COVID-19

Beberapa jenis autoantibodi yang diketahui terdapat pada berbagai penyakit autoimun juga ditemukan pada pasien COVID-19 dapat dilihat pada Tabel 1 di bawah ini (1).

Studi Pascolini *et al.* mengidentifikasi adanya *antinuclear antibodies* (ANA), *anti-cytoplasmic*

Tabel 1. Jenis autoantibodi serta signifikansi klinis yang ditemukan pada pasien COVID-19 (1).

Autoantibodies	Clinical significance
ANA	Poor prognosis and a significant higher respiratory rate
APL	Poor prognosis and a significant higher respiratory rate Possible association with a hyperinflammatory state and thrombosis and thromboembolism
Lupus anticoagulant	A higher rate of thrombosis
Cold agglutinins	Haemolytic anaemia Complicating laboratory assesment and renal replacement therapy
Anti-Ro/SSA antibodies	Possible association with sever pneumonia
Anti-Caspr2 antibody	Unclear
Anti-GD1b antibody	Unclear
Anti-MOG antibody	Unclear
Red cell bound antibodies	Associated with the severity of anaemia



neutrophil antibodies (ANCA) dan *anti antiphospholipid antibody* (APL) pada 33 orang pasien dengan COVID-19. Hasil studi menunjukkan bahwa 45% pasien terdeteksi positif setidaknya satu jenis autoantibodi dan pasien dengan autoantibodi tersebut cenderung memiliki prognosis yang lebih buruk dan masalah pernapasan yang lebih berat. Positivitas ANA adalah 33% sedangkan *anti-cardiolipin antibody* (IgG dan/atau IgM) adalah 24% dan *anti b2-glycoprotein-I* (IgG dan/atau IgM) adalah 9%. Para ahli menemukan bahwa pasien dengan COVID-19 meningkatkan insiden adanya lupus antikoagulan yang positif dibandingkan kontrol yang negative COVID-19. Pasien dengan lupus antikoagulan positif meningkatkan risiko terjadinya trombosis (8).

Pada pasien COVID-19 dengan gejala neurologi terdeteksi adanya autoantibodi terhadap *contactin-associated protein 2* (anti-Caspr2), *ganglioside GD1b* (anti-GD1b) dan *myelin oligodendrocyte glycoprotein* (anti-MOG). Meskipun demikian signifikansi klinis dari ketiga autoantibodi ini belum diketahui secara pasti. Selain itu, ditemukan juga *cold agglutinins* dan autoantibodi terhadap antigen sel darah merah pada pasien COVID-19 yang kritis, dan adanya antibodi anti-Ro/SSA pada pasien COVID-19 dengan pneumonia (8).

FENOMENA AUTOIMUNITAS PASCA VAKSIN COVID-19

Onset autoimun baru pasca vaksinasi vaksin telah dilaporkan secara ekstensif. Mekanisme utama pemicu autoimun pada COVID-19 adalah melalui mimikri molekuler, produksi autoantibodi tertentu dan peran dari adjuvant vaksin tertentu. Sistem respirasi merupakan organ pertama yang diinfeksi oleh SARS-CoV-2 yang diduga terlibat dalam reaksi silang

antara respon imun setelah infeksi SARS-CoV-2 dan protein surfaktan pada paru-paru (9).

Infeksi sebagai faktor lingkungan penyebab penyakit autoimun dipicu oleh vaksin, sedangkan antigen mikroba dapat menimbulkan respons imun reaktif silang terhadap autoantigen. Reaktivitas silang imun yang dipicu oleh kesamaan antara komponen vaksin tertentu dan protein manusia tertentu dapat membuat sistem imun melawan antigen patogen menyerang protein serupa pada populasi yang rentan dan menyebabkan penyakit autoimun, suatu proses yang dikenal sebagai mimikri molekuler. vaksin influenza, hepatitis B dan human papillomavirus telah diduga memicu autoimunitas melalui mimikri molekuler (9).

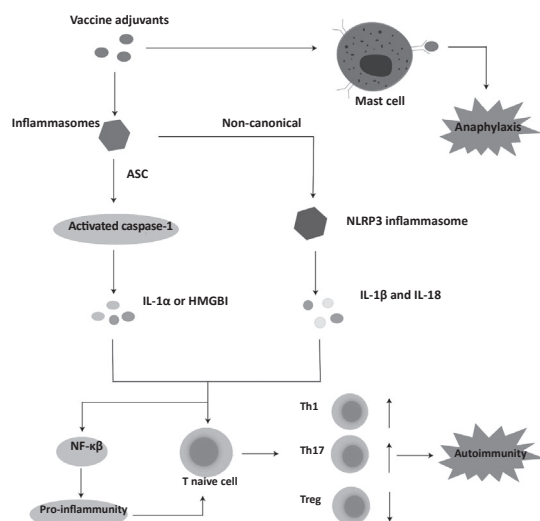
Vaksin dapat memicu respon imun adaptif untuk menunjukkan efek perlindungannya, yang dapat merangsang kondisi hiper-inflamasi. Individu sehat pasca vaksinasi menunjukkan peningkatan akut dalam ekspresi IFN tipe I, stres oksidatif dan akumulasi kerusakan DNA dalam sel mononuklear darah, ditambah dengan produksi antibodi netralisasi anti-SARS-CoV-2. Sprent dan King menganggap bahwa efek samping dari vaksin COVID-19 hanyalah produk sampingan lonjakan IFN-I yang disertai dengan induksi respons imun. Produksi autoantibodi tertentu terjadi karena adanya reaksi tak menguntungkan ini (10).

Adjuvan vaksin dapat menyebabkan imunogenisitas dengan memicu domain NLR pyrin yang mengandung 3 (NLRP3) inflammasom. mRNA yang terkandung dalam vaksin berperan sebagai antigen juga sebagai adjuvan yang kemudian diidentifikasi oleh *Toll-like receptors* (TLR) dan komponen inflamasi sitosol sehingga memicu inflamasi dan imunitas. NLRP3 memiliki peran penting pada sistem imun daptasi dan sistem imun adaptif. Selain itu NLRP3



juga berperan dalam perkembangan beberapa jenis penyakit autoimun seperti *rheumatoid arthritis*, *systemic lupus erythematosus* (SLE), *Sjögren's syndrome*, *systemic sclerosis* dan *ankylosing spondylitis* (10).

Vaksin mRNA yang mengandung *lipid nanoparticles* (LNP) merupakan jenis vaksin yang digunakan untuk mencegah COVID-19. LNP merupakan *carrier vehicle* yang berfungsi membawa dan melindungi mRNA dari degradasi dan aktivitas intraselular yang dapat merusak mRNA. LNP terdiri dari campuran fosfolipid, kolesterol, *PEGylated lipid*, dan kationik. Reaksi yang dimediasi IgE terkait dengan PEG diduga terlibat dalam reaksi anafilaksis pasca pemberian vaksin COVID-19. Pada hewan model, LNP dapat memicu respon inflamasi yang ditandai dengan infiltrasi neutrofil yang tinggi, aktivasi dari berbagai jalur inflamasi, dan produksi berbagai sitokoin dan kemokin pro-inflamasi termasuk sekresi dari IL-1 β /IL-6, makrofag inflamasi protein- α dan makrofag inflamasi-B (Gambar 2) (10).



Gambar 2. Mekanisme potensial induksi autoimunitas oleh adjuvan vaksin (10).

Inflamasom kanonik merekrut caspase-1 melalui molekul adaptor ASC, yang mengarah ke aktivasi caspase-1 dan pelepasan DAMP pro inflamasi

seperti IL-1 α atau HMGB1. Inflamasom non-kanonik mengaktifkan inflammasom NLRP3, yang secara tidak langsung menginduksi pematangan dan sekresi IL-1 β dan IL-18 melalui rute non-kanonik, yang mengikat reseptor dan mengaktifkan jalur pensinyalan NF- κ B, yang pada akhirnya mengarah ke peningkatan produksi dari NLRP3, pro-IL-1 β dan pro-IL-18. Selain itu, pengenalan antibodi polietilen glikol (PEG) yang sudah ada sebelumnya dan aktivasi sel mast langsung, ditambah dengan kecenderungan genetik atau lingkungan yang potensial terhadap hipersensitivitas, menyebabkan anafilaksis terhadap vaksin mRNA COVID-19 (10).

Bukti-bukti yang muncul saat ini mengindikasikan adanya onset baru manifestasi autoimun setelah pemberian COVID-19, diantaranya adalah *Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia* (VITT), *autoimmune liver disease*, *Guillain-Barré syndrome* (GBS), dan *IgA nephropathy*. Mekanisme vaksin COVID-19 yang menyebabkan munculnya autoimunitas diantaranya adalah mimikri molekuler, produksi autoantibodi tertentu dan peran dari adjuvan vaksin. Berbagai jenis penyakit autoimun yang terjadi pasca pemberian vaksin COVID-19 dapat dilihat pada Tabel 2. Meskipun demikian, peran vaksin COVID-19 dalam pengendalian pandemi SARS-CoV-2 memiliki manfaat yang luar biasa dan tetap harus dilakukan. Pemantauan sistematis dan tindak lanjut berkelanjutan kejadian autoimun akan sangat penting dalam mengidentifikasi hubungan potensial antara manifestasi autoimun dan vaksinasi COVID-19, mekanisme diagnosis yang spesifik dan stratifikasi risiko untuk vaksinasi di masa depan (10).



Tabel 2. Fenomena Autoimun Pasca Pemberian Vaksin COVID-19 (10).

Autoimmune phenomena	Vaccine type
Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia	Adenovirus vector vaccine and mRNA vaccine
Immune thrombocytopenic purpura	mRNA vaccine
Autoimmune liver diseases	mRNA vaccine and Adenovirus vector vaccine
Guillain-Barré syndrome	mRNA vaccine and Adenovirus vector vaccine
IgA nephropathy	mRNA vaccine
Autoimmune polyarthritis	mRNA vaccine
Rheumatoid arthritis	mRNA vaccine and Adenovirus vector vaccine
Graves' disease	mRNA vaccine
Type 1 diabetes mellitus	mRNA vaccine and Adenovirus vector vaccine
Systemic lupus erythematosus	Adenovirus vector vaccine

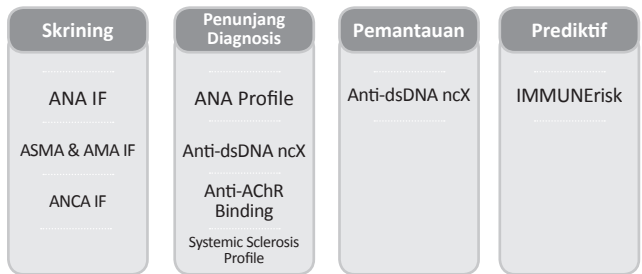
JENIS DAN INTERPRETASI PEMERIKSAAN YANG TERKAIT AUTOIMUN

Penyakit autoimun adalah sekelompok kondisi yang terjadi ketika sistem kekebalan tubuh menyerang sel-sel sehat secara tidak sengaja. Tidak ada satu tes yang dapat mendiagnosis semua jenis penyakit autoimun. Namun, beberapa pemeriksaan laboratorium dapat mendeteksi keberadaan autoantibodi, yang merupakan karakteristik penyakit autoimun, dan mendukung diagnosis secara keseluruhan (11).

Pengujian laboratorium sangat penting ketika mengevaluasi pasien dengan dugaan penyakit autoimun. Hasil pemeriksaan dapat mengkonfirmasi diagnosis, memperkirakan keparahan penyakit, membantu dalam menilai prognosis dan berguna untuk memantau aktivitas penyakit. Berdasarkan pemanfaatannya, pemeriksaan terkait autoimun dapat terbagi menjadi 3, yaitu: skrining, penunjang diagnosis dan pemantauan (12).

Selain itu, seiring berkembangnya teknologi, kini juga tersedia tes genomik prediktif untuk risiko terjadinya penyakit autoimun. Tes genetik prediktif adalah tes genetik pada orang tanpa gejala untuk memprediksi risiko penyakit di masa depan. Tes ini mewakili kelas tes medis

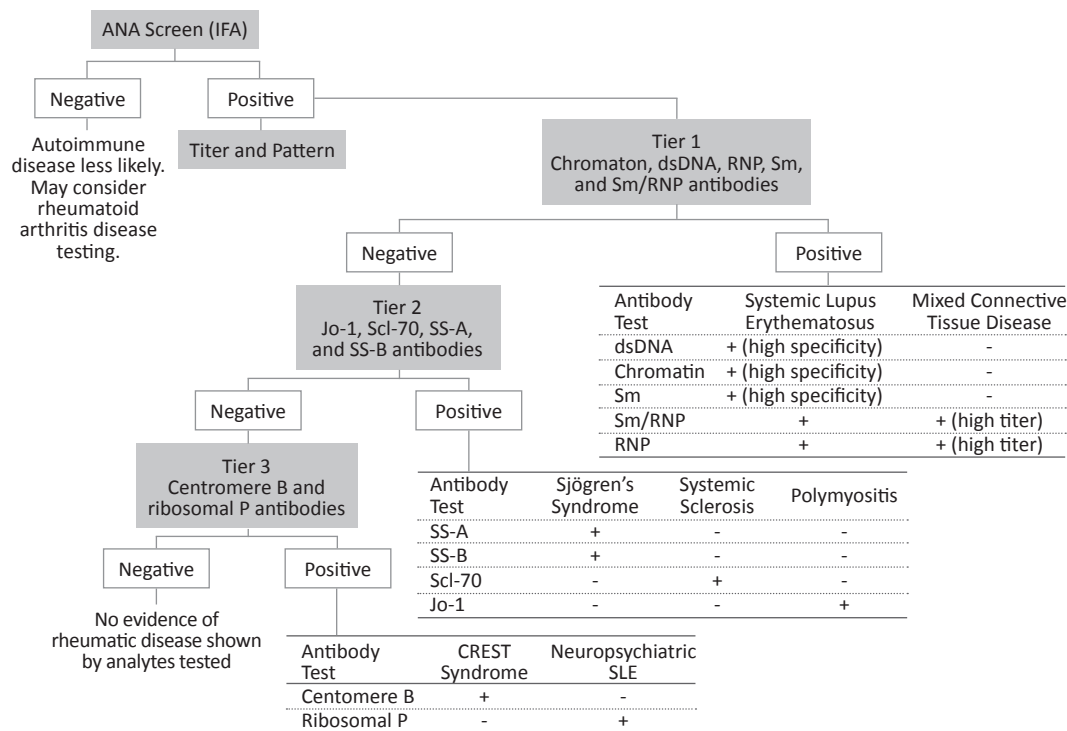
yang baru dan berkembang, berbeda secara mendasar dari tes diagnostik medis konvensional. Harapan yang mendasari pengujian tersebut adalah bahwa identifikasi dini individu yang berisiko terhadap kondisi tertentu akan mengarah pada penurunan morbiditas dan mortalitas melalui skrining, pengawasan, dan pencegahan yang ditargetkan (13). Beberapa jenis pemeriksaan autoimun umum yang tersedia beserta pemanfaatannya di Prodia dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Tes Autoimun yang tersedia di Prodia berdasarkan pemanfaatannya.

ANTI-NUCLEAR ANTIBODY DENGAN METODE IMMUNOFLOURESCENCE (ANA IF)

Anti-nuclear Antibody (ANA) dengan metode *immunoflourescence* (IF) adalah tes skrining lini pertama untuk pasien dengan dugaan penyakit autoimun. Pemeriksaan ini merupakan baku emas



Gambar 4. Algoritma Pemeriksaan ANA IF dan pemeriksaan autoantibodi lanjutan (11).

untuk pemeriksaan ANA karena sensitivitasnya yang tinggi dibandingkan dengan metode lainnya. Substrat yang digunakan untuk pemeriksaan ANA yang direkomendasikan adalah menggunakan sel kultur jaringan manusia HEp-2 (*Hep-2 cell line*). Pada pemeriksaan ini adanya ANA pada sampel pasien akan bereaksi dengan sel, kemudian penambahan antibodi fluoresens IgG akan menghasilkan warna yang berpendar di bawah mikroskop fluoresens. Tes ini dapat mendeteksi sejumlah besar autoantibodi (sekitar 150 jenis) terhadap antigen nukleus dan sitoplasma sel (11).

Jika hasil pemeriksaan ANA IF bernilai positif, pengujian titer dan pola antibodi dapat membantu mengevaluasi keberadaan dan jenis autoantibodi. Titer ANA ditentukan dengan mengencerkan plasma darah dalam saline dengan rasio 1:40 hingga 1:1280. Titer di atas 1:40 dianggap positif, dan titer di atas 1:80 konsisten dengan adanya penyakit

autoimun (11). *Cut off* yang digunakan di Lab Prodia saat ini adalah 1:100 untuk ANA IF, sebagai upaya meminimalisasi adanya positif palsu. Selain titer, pada hasil pemeriksaan ANA IF juga dilaporkan pola fluoresensi. Pola-pola ini dapat memberikan informasi tambahan untuk menyingkirkan atau mengimplikasikan kondisi autoimun dan dapat memandu pemilihan pemeriksaan lanjutan untuk autoantibodi tertentu. Algoritma pemeriksaan ANA IF dengan pemeriksaan lanjutannya dapat dilihat pada Gambar 4.

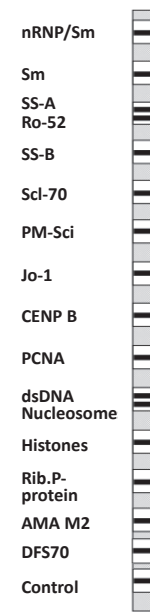
Hasil pemeriksaan ANA yang positif tidak dapat mendiagnosis penyakit autoimun. Prevalensi ANA positif pada individu sehat adalah sekitar 3-15%. Produksi autoantibodi berkorelasi dengan usia, dan meningkat 10-37% pada individu dengan usia di atas 65 tahun. Pasien dengan penyakit menular juga dapat memiliki hasil positif untuk ANA. Infeksi virus (hepatitis C, parvovirus), infeksi bakteri

(tuberkulosis), dan infeksi parasit (schistosomiasis) serta obat-obatan tertentu dapat menyebabkan ANA positif (11).

ANA PROFILE

Pemeriksaan ANA profile merupakan pemeriksaan dengan metode immunoblot untuk pemeriksaan autoantibodi spesifik. Immunoblot adalah tes kualitatif lain yang mendeteksi reaktivitas antibodi terhadap antigen yang digambarkan sebagai garis berbeda pada membran. Pemeriksaan dengan metode ini dapat secara kualitatif mendeteksi beberapa jenis antibodi secara bersamaan. Immunoblot juga mudah digunakan dan membutuhkan waktu pemrosesan yang lebih sedikit dengan hasil sebanding dengan ELISA dalam hal sensitivitas dan spesifisitas. Interpretasi otomatis juga banyak digunakan pada metode pemeriksaan ini (14).

Pemanfaatan pemeriksaan ANA profile, dapat dilakukan sebagai proses diferensiasi autoantibodi yang terdapat dalam sampel ANA IF positif. Oleh karena itu hasil ANA profile yang sesuai dengan hasil ANA IF disertai gambaran klinis pasien dapat membantu klinisi untuk menetapkan diagnosis penyakit autoimun. Pemeriksaan ANA Profile adalah pemeriksaan kualitatif untuk mengetahui ada tidaknya autoantibodi IgG terhadap 15 antigen yaitu nRNP/Sm, Sm, SS-A (SS-A native dan Ro-52), SS-B, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, CENP B, PCNA B, dsDNA, Nucleosomes, Histones, ribosomal P-Protein, AMA-M2 serta anti-DFS70 di dalam serum atau plasma. Strip ANA Profile dapat dilihat pada Gambar 5 (15).



Gambar 5. Strip ANA Profile yang dilengkapi dengan anti-DFS70 (16).

Prevalensi autoantibodi anti-DFS70 yang rendah pada pasien *systemic autoimmune rheumatic diseases* (SARD) dapat menjadi biomarker potensial yang penting untuk membedakan SARD dari individu sehat yang memiliki hasil ANA positif dan/atau kondisi inflamasi lain. Interpretasi anti-DFS70 harus dilakukan bersamaan dengan hasil autoantibodi lainnya. Anti-DFS70 positif disertai hasil ANA Profile negatif menandakan eksklusi SARD pada pasien sehat atau penanda inflamasi lain misalnya Atopik Dermatitis. Anti-DFS70 positif disertai salah satu antibodi positif pada ANA Profile dapat bermandaat sebagai penguat diagnosis autoimun, termasuk SARD (15).

ANTI-DSDNA NCX

Pemeriksaan Anti-dsDNA-NcX merupakan pemeriksaan *in vitro* dengan metode ELISA yang bersifat semikuantitatif atau kuantitatif untuk deteksi autoantibodi IgG terhadap *double stranded DNA* (dsDNA) dalam serum atau plasma. Pada pemeriksaan



ini digunakan antigen yang terdiri dari kompleks dsDNA dan nukleosom (NcX) yang terikat pada fase padat. Hal inilah yang membedakan pemeriksaan anti-dsDNAncX dengan pemeriksaan anti-dsDNA konvensional yang menggunakan poly-L-lysine atau protamin sulfat. Kekurangan dari metode anti-dsDNA konvensional adalah adanya potensi terjadinya reaksi yang tidak spesifik dengan antibodi selain anti-dsDNA (17).

Penggunaan kompleks *dsDNA-nucleosome* dibandingkan penggunaan dsDNA atau nukleosom saja sebagai antigen lebih superior dalam diagnosis dan pemantauan aktivitas penyakit *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE). Dalam beberapa tahun terakhir, diketahui bahwa nukleosom yang mengandung dsDNA merupakan imunogen (senyawa yang dapat menstimulasi timbulnya respon imun) utama pada pasien SLE. Diketahui bahwa hampir 10% serum positif dengan menggunakan kompleks dsDNA dan nukleosom tetapi negatif jika hanya menggunakan dsDNA atau nukleosom. Hal ini mengindikasikan bahwa *dsDNA-nucleosome* lebih sesuai dengan antigen alami yang terdapat dalam tubuh. Antibodi anti-dsDNA selalu berkaitan dengan antibodi *anti-nucleosome* tetapi tidak sebaliknya. *Anti-nucleosome* biasanya muncul lebih dahulu dari anti-dsDNA (17).

IMMUNErisk

Semenjak *Genome Wide Association Study* (GWAS) menjadi pendekatan standar identifikasi untuk kerentanan gen pada penyakit kompleks, faktor genetik dalam patofisiologis penyakit autoimun semakin banyak ditemukan. Beberapa lokus yang sama ditemukan juga pada penyakit yang berbeda, sehingga kombinasi dari beberapa lokus dapat

menghasilkan fenotipe/penyakit yang berbeda juga. Pada beberapa gen, variasi genetik yang sama dapat memiliki pengaruh yang berkebalikan pada jenis penyakit autoimun yang berbeda (18).

Tujuan utama dari *Predictive, Preventive, Personalized, Participative* (4P Medicine) adalah prediksi dan pencegahan penyakit sebelum manifestasi penyakit. Prediksi penyakit berbasis genetika sudah banyak digunakan menggunakan penanda *single nucleotide polymorphism* (SNP) yang terkait dengan kerentanan terhadap penyakit. Sampai saat ini lebih dari 24.218 SNP yang dikaitkan dengan penyakit yang terdata pada GWAS (19).

Hingga saat ini faktor utama penyebab penyakit autoimun masih belum jelas dan diduga melibatkan banyak faktor. Status merokok, paparan sinar matahari, infeksi virus, etnisitas, jenis kelamin dan riwayat keluarga (genetik) adalah beberapa faktor risiko penyakit autoimun. Sama halnya dengan autoimun penyakit alergi juga dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan faktor genetik. Faktor genetik merupakan faktor risiko yang tidak dapat diubah sehingga penting untuk diukur agar dapat ditentukan risiko bawaan seseorang terhadap penyakit tertentu (20).

Pemeriksaan IMMUNErisk dilakukan untuk mengetahui risiko genetik individu terkait penyakit autoimun dan alergi. Dengan mengetahui risiko genetik suatu penyakit, maka seseorang dapat menghindari faktor risiko yang lain, menjalankan pola hidup yang sehat untuk mencegah terjadinya penyakit, dan melakukan skrining lebih awal agar dapat mendeteksi penyakit lebih dini. Harapannya, pada masa yang akan datang risiko penyakit, terutama penyakit kronis

dapat dicegah dengan menerapkan *personalized prevention*. *Personalized prevention* merupakan aplikasi dari pengujian risiko suatu penyakit dan pencegahannya yang bersifat personal. *Personalized prevention* didasari oleh kerentanan individu terkait suatu penyakit, nilai dan konsep utilitas individu serta kebutuhan terkait pengambilan keputusan untuk setiap individu (20).

IMMUNERisk merupakan pemeriksaan genomik yang digunakan untuk mengidentifikasi risiko individu terhadap beberapa jenis penyakit terkait imunologi. Pemeriksaan ini menganalisis lebih dari 80 gen dan 100 varian yang berasosiasi dengan penyakit autoimun dan alergi. Penentuan risiko dilakukan berdasarkan *Polygenic Risk Score* (PRS), yaitu suatu nilai yang didapatkan dari kalkulasi berbagai *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) dalam waktu yang sama. IMMUNERisk bermanfaat untuk memprediksi risiko 7 penyakit autoimun dan kondisi terkait imunitas tubuh lainnya meliputi *rheumatoid arthritis* (15 gen), psoriasis (19 gen), SLE (15 gen), rhinitis alergi (14 gen), dermatitis atopik (19 gen), *alopecia areata* (9 gen), dan vitiligo (34 gen).

PENUTUP

COVID-19 adalah pandemi baru yang memiliki konsekuensi kesehatan global yang signifikan. Mirip dengan penyakit autoimun sistemik, COVID-19 dapat hadir dengan manifestasi klinis yang heterogen dan sistemik. Terdapat kesamaan dalam respons imun pada kedua kondisi penyakit, dan kerusakan organ pada COVID-19 tampaknya sebagian besar dimediasi oleh imun, mirip dengan penyakit autoimun. Virus SARS-CoV-2 dapat mengganggu toleransi *self-antigen*

pada inang melalui mimikri molekuler. Kemunculan autoantibodi, autoimun organ spesifik (misalnya GBS) maupun autoimun sistemik (misalnya SLE) telah diamati pada COVID-19. Meskipun demikian dibutuhkan lebih banyak data untuk lebih memahami hubungan antara COVID-19 dan autoimunitas serta untuk mengkarakterisasi risiko dan tingkat keparahan COVID-19 pada pasien dengan penyakit autoimun yang sudah ada sebelumnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Liu Y, Sawalha A, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;33(2):155-62.
2. Conti P, Caraffa A, Tete` G, et al. Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020; 34:1629-32.
3. Woodruff M, Ramonell R, Nguyen D, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol*. 2020;21:1506-16.
4. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020; 5:106-8.
5. Harley JB, James JA. Everyone comes from somewhere: systemic lupus erythematosus and Epstein-Barr virus induction of host interferon and humoral antiEpstein-Barr nuclear antigen 1 immunity. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1571-75.
6. Anand P, Puranik A, Aravamudan M, et al. SARS-CoV-2 strategically mimics proteolytic activation of human ENaC. *eLife*. 2020; 9:1-7.
7. Marino Gammazza A, Lé garé S, Lo Bosco G, et al. Human molecular chaperones share with SARS-



- CoV-2 antigenic epitopes potentially capable of eliciting autoimmunity against endothelial cells: possible role of molecular mimicry in COVID-19. *Cell Stress Chaperones*. 2020; 25:737-41.
8. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci*. 2020; 14(2):502-8.
9. Chen Y, Xu Z, Wang P, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology*. 2022;165(4):386-401.
10. Sprent J, King C. COVID-19 vaccine side effects: the positives about feeling bad. *Sci Immunol*. 2021;6:1-3.
11. Doghramji Paul P. Screening and Laboratory Diagnosis of Autoimmune Diseases Using Antinuclear Antibody Immunofluorescence Assay and Specific Autoantibody Testing. *Quest Diagnostics, Inc*. 2016;1-8.
12. Castro C, Gourley M. Diagnostic testing and interpretation of tests for autoimmunity. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010;125(2):238-47.
13. Evans JP, Skrzynia C, Burke W. The complexities of predictive genetic testing. *BMJ*. 2001;322(7293): 1052-6.
14. Kumar Y, Bhatia A, Minz RW. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of connective tissue diseases: a journey revisited. *Diagn Pathol*. 2009 2;4:1.
15. Sebastian W, Roy A, Kini U, Mullick S. Correlation of antinuclear antibody immunofluorescence patterns with immune profile using line immunoassay in the Indian scenario. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010;53(3):427-32.
16. ANA Profile 3 [Package Insert] Lübeck, Germany; EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG; 2016.
17. Bieses R, Dähnrich C, Rosemann A, et al. Anti-dsDNA-NcX ELISA: dsDNA-loaded nucleosomes improve diagnosis and monitoring of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther*. 2011;13:1-8.
18. Kochi Y. Genetics of autoimmune diseases: perspectives from genome-wide association studies: *Int. Rev. Immuno*. 2016;28(4):155-61.
19. Torkamani A, Wineinger NE, Topil EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet*. 2018;19:581-90.
20. Anaya JM, Ramirez-Santana C, Alzate MA, Molano-Gonzalez N, Rojas V. Molano-Gonzalez, N. and Rojas-V. The autoimmune ecology. *Front. Immunol*. 2016;7(139):1-24.

FORUM DIAGNOSTICUM

ISSN 0854-7173 | No. 2/2022

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Ketua Dewan Redaksi

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.

Anggota Dewan Redaksi

Ardian Susanto, M.Farm.
Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm
Matthew Justyn, S.Si.
Bena Zaira, S.Si

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Telepon: (021) 3144182 (Hunting)
Fax: (021) 3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS

Mei 2022 - PR0004986