

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 1/2021

PERAN PEMERIKSAAN ANTI SARS-CoV-2 KUANTITATIF PADA VAKSINASI COVID-19

PENDAHULUAN

Jumlah kasus yang semakin meningkat di pandemi COVID-19 mendorong seluruh komunitas ilmiah dan medis untuk memahami virus SARS-CoV-2 yang menjadi penyebab COVID-19. Pengetahuan mengenai imunitas terhadap COVID-19 tidak hanya memberikan informasi untuk pengembangan vaksin dan terapeutik, tetapi juga memungkinkan penerapan kebijakan dan strategi yang sesuai untuk pengendalian pandemi yang efektif (1,2).

Antibodi berperan penting dalam perlindungan terhadap virus, baik dalam pengembangan tes serologis dan vaksin, maupun dalam imunopatogenesis COVID-19, terutama terkait respons humoral. Pemeriksaan yang andal dan mudah diterapkan diperlukan untuk memahami penyebaran virus, diantaranya pemeriksaan antibodi yang merupakan bagian penting dari surveilans skala besar dan pemantauan imunitas pada pasien. Pengujian antibodi skala besar dalam pengembangan vaksin diperlukan untuk mengetahui efikasi vaksin dan *herd immunity* infeksi SARS-CoV-2. Hal ini sangat penting karena respons antibodi terhadap infeksi SARS-CoV-2 mungkin dapat berkurang seiring waktu, seperti kasus *Human Coronavirus* lainnya (3).

ANTIBODI NETRALISASI

Genom Coronavirus mengkode 4 protein struktural utama: *Spike (S)*, *Envelope (E)*, *Membrane (M)*, dan *Nucleocapsid (N)*. Protein S adalah protein transmembran yang sangat besar yang berkumpul menjadi trimer untuk membentuk *spike* (tonjolan) yang khas pada permukaan Coronavirus. Setiap monomer S terdiri dari subunit S1 terminal-N dan subunit S2 proksimal membran, di mana S1 berinteraksi dengan sel inang melalui *Receptor Binding Domain (RBD)*. Virus masuk ke sel inang melalui pengikatan protein S ke *angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)*, yang ada di permukaan berbagai jenis sel termasuk sel alveolar tipe II paru-paru dan sel epitel rongga mukosa mulut (4,5,6).

Produksi antibodi spesifik terhadap antigen virus dapat berfungsi sebagai ciri khas respons imun humoral. Antibodi netralisasi adalah bagian dari antibodi yang dapat menghambat replikasi virus dan merupakan mekanisme utama imunitas humoral melawan infeksi virus. Pada infeksi SARS-CoV-2, antibodi netralisasi mengenali beberapa region dalam glikoprotein *Spike*, terutama RBD. Fungsi perlindungan antibodi netralisasi terutama dimediasi oleh blokade awal *Spike* yang mengikat ACE2, yang akan menghambat masuknya virus ke sel, sehingga dapat mencegah infeksi virus (3,4,5,6).

Mengingat heterogenitas respons imun pada pasien COVID-19, penting untuk menilai aktivitas antibodi netralisasi setiap pasien dalam populasi untuk membantu menjawab pertanyaan-pertanyaan mengenai imunitas COVID-19, seperti berapa konsentrasi antibodi netralisasi yang cukup untuk

memberikan perlindungan yang lengkap dan berapa lama perlindungan terhadap virus tersebut dapat bertahan (7).

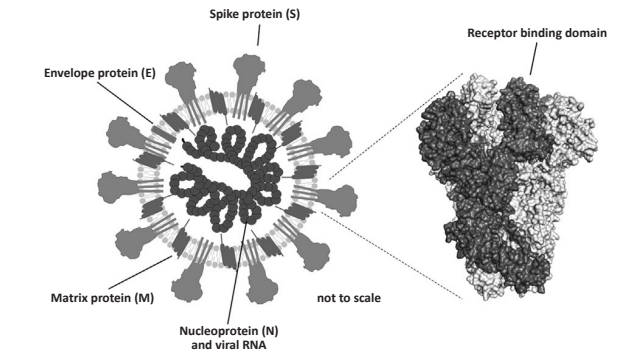
PEMERIKSAAN ANTI SARS-COV-2 Kuantitatif pada Vaksinasi COVID-19

Pemeriksaan baku emas untuk antibodi netralisasi adalah *Plaque Reduction Neutralization Test* (PRNT), namun pemeriksaan ini memerlukan laboratorium BSL3, melibatkan virus SARS-CoV-2 hidup dan memakan waktu lama. Kompleksitas operasional menyebabkan pemeriksaan ini tidak dilakukan sebagai pemeriksaan rutin dalam skala besar (7).

Oleh sebab itu sebelum tersedia pemeriksaan antibodi netralisasi yang mudah dan cepat, saat ini digunakan pemeriksaan anti SARS-CoV-2 kuantitatif yang mengukur antibodi terhadap protein S-RBD. Protein S-RBD diketahui memiliki kesesuaian yang baik dengan antibodi netralisasi sedangkan antibodi N tidak memiliki daya netralisasi (7,8).

Vaksinasi COVID-19 bertujuan untuk merangsang tubuh membentuk kekebalan terhadap SARS-CoV-2. Respons tubuh yang diharapkan setelah vaksin adalah munculnya antibodi terhadap virus, yang dapat dilihat melalui pemeriksaan anti SARS-CoV-2 S kuantitatif. Studi vaksin di awal menunjukkan korelasi antara titer antibodi netralisasi dengan efikasi proteksi perlindungan pada hewan coba. Semua studi tersebut menunjukkan bahwa protein S adalah target utama antibodi netralisasi terhadap SARS-CoV-2, dan antibodi netralisasi anti-S mempunyai peran utama dalam imunitas COVID-19. Gambar 1 dan Tabel 1 menunjukkan platform vaksin COVID-19 yang potensial, di mana protein S adalah target utama untuk pengembangan vaksin dengan memblokir jalur masuk dan mencegah replikasi (2,3,4,5).

Vaksin COVID-19 bertujuan untuk menginduksi respons antibodi terhadap protein S SARS-CoV-2. Setiap vaksin potensial terhadap SARS-CoV-2 akan bekerja dengan memicu respons imun untuk membentuk antibodi netralisasi pada orang yang menerima vaksin. Vaksin melatih sistem kekebalan tubuh untuk mengenali dan melawan paparan SARS-CoV-2, secara terkontrol, tanpa terpapar virus yang sebenarnya (7,8).



Gambar 1. Tinjauan platform vaksin SARS-CoV-2 potensial (2).

Human Coronavirus (HCoV) menunjukkan bahwa kekebalan parsial muncul setelah infeksi dengan durasi yang bervariasi, tetapi umumnya hanya 1-2 tahun. Studi klinis awal menunjukkan bahwa dinamika respons antibodi setelah infeksi akut SARS-CoV-2 serupa dengan HCoV lain. Terbentuknya antibodi netralisasi telah dibuktikan dalam studi penelitian vaksin dan penggunaan terapeutik plasma konvalesen (9).

Konsentrasi berapa titer antibodi yang terbukti mampu mencegah timbulnya gejala, berapa titer yang mampu untuk mencegah terjadinya penularan dan berapa lama antibodi bertahan, harus mempertimbangkan rasio manfaat-risiko dari sisi keamanan (*safety*). Umumnya uji tersebut membutuhkan waktu rata-rata 5-15 tahun. Sehingga prinsip saat ini adalah semakin tinggi titer, semakin baik daya netralisasi terhadap virus SARS-CoV-2 (7,9).

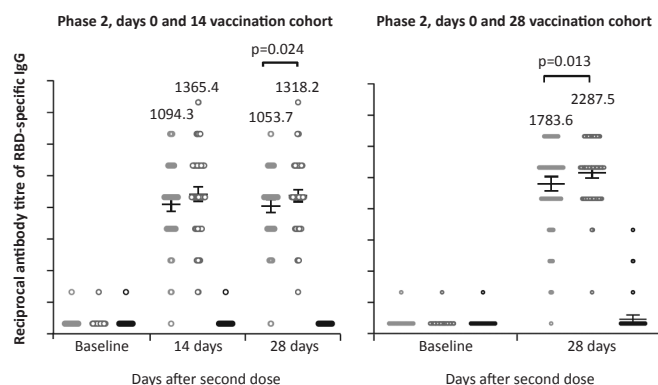
Pemeriksaan Anti SARS-CoV-2 Kuantitatif menggunakan protein rekombinan mewakili RBD antigen S dalam format *double-antigen sandwich assay*, bertujuan mengukur antibodi total (sebagian besar termasuk IgG, IgM dan IgA) spesifik dengan afinitas tinggi terhadap SARS-CoV-2 secara kuantitatif, sehingga membantu pemantauan longitudinal dinamika respons imun humoral adaptif terhadap protein S SARS-CoV-2 pada setiap pasien (8).

Pemeriksaan dengan sampel serum atau plasma pada fase awal (pra-serokonversi) dapat memberikan hasil negatif dan beberapa individu tidak dapat membentuk antibodi terhadap SARS-CoV-2. Selain itu, penurunan titer

Tabel 1. Potensi pembentukan antibodi spesifik pascavaksinasi

	Sinovac	Oxford/Astra Zeneca	Novavax	Pfizer	Sputnik	Johnson
Platform vaksin	Inactivated	Subunit	Subunit	mRNA	Subunit	Subunit
Konstruksi	Virus utuh	Full length S	Full length S (2 substitusi proline dan 2 mutasi)	Full length S (2 substitusi proline yaitu K986P dan V987P)	Full length S	Full length S (2 substitusi proline dan 2 mutasi)
Potensi terbentuk antibodi S	V	V	V	V	V	V
Potensi terbentuk antibodi N	V	X	X	X	X	X

antibodi telah dilaporkan pada beberapa individu dalam rentang bulan, hal yang sama juga telah dilaporkan untuk Coronavirus lainnya (8).



Gambar 2. Titer antibodi RBD IgG setelah pemberian vaksin 14 dan 28 hari (*coronavac* trial fase 1 dan 2) (10).

Studi Zhang, dkk menunjukkan bahwa terbentuknya antibodi akan bervariasi pada setiap individu dan jenis vaksin, pada umumnya serokonversi dapat terjadi pada hari ke-14 dan serokonversi hampir 100% dicapai pada hari ke-28 pasca-vaksinasi dosis ke-2, akan tetapi ada kemungkinan seseorang yang telah divaksin membentuk antibodi namun jumlahnya sangat kecil, sehingga tidak mencapai batas deteksi pemeriksaan (10).

PENUTUP

Pemeriksaan serologis dapat memainkan peran penting dalam memahami epidemiologi virus pada populasi umum dan mengidentifikasi individu asimtomatik dan mungkin rentan terhadap virus. Validasi pemeriksaan serologi yang sesuai sebagai pengganti pemeriksaan netralisasi SARS-CoV-2 merupakan kemajuan substansial dalam pengujian antibodi terkait vaksinasi, sehingga memungkinkan penilaian aktivitas netralisasi pada populasi pasien untuk mendapatkan pemahaman yang lebih baik mengenai imunitas berbasis komunitas atau *herd immunity*.

Elva Nasution

Rujukan:

1. Zeng C, Evans JP, Pearson R, Qu P. Neutralizing antibody against SARS-CoV-2 spike in COVID-19 patients, health care workers, and convalescent plasma donors. *JCI insight*. 2020; 5 (22):e143213.
2. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020; 52: 583-9.
3. Carillo J, Izquierdo-Useros N, Avila-Nieto C, Pradenas E, Clotet B, Blanco J. Humoral immune responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2; implications in pathogenesis and protective immunity. *Biochemical and Biophysical Research*

Communications. 2020; 1-5.

4. Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int. J. Biol. Sci.* 2020; 16: 1718.
5. Wang C, Li W, Drabek D, Okba NMA, van Haperen R, Osterhaus A, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nature Comm*. 2020; 11:2251.
6. Cao Y. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells. *Cell*. 2020; 182: 1-12.
7. Li L. Neutralizing Antibodies to SARS-CoV-2: An Important Mechanism of Immunity. *Ortho Clinical Diagnostics*. 2020; 3: 1-4.
8. Kit Insert Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Cobas®. 2020.
9. Post N, Eddy D, Huntley C, van Schalkwyk MCI, Shrotri M, Leeman D, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS ONE*. 15(12): e0244126.
10. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 181-92.
11. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2021 Jan 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. [Figure, SARS- CoV 2 Structure. Contributed by Rohan Bir Singh, MD; Made with Biorender.com] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/figure/article-52171.image.f3/>

BIOMARKER JANTUNG UNTUK MEMANTAU EFEK JANGKA PANJANG INFEKSI COVID-19

PENDAHULUAN

COVID-19 disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV2) yang menginfeksi sel melalui pengikatan pada reseptor *angiotensin converting enzyme-2* (ACE2). Beberapa penelitian telah melaporkan manifestasi klinis penyakit dari infeksi virus ini kebanyakan melibatkan komplikasi ke arah cedera otot jantung. Ada banyak kemungkinan penyebab terjadinya cedera otot jantung akut pada pasien COVID-19, seperti sindrom koroner akut (SKA), miokarditis, gagal jantung, hipotensi atau syok, serta sepsis. Tingkat kematian yang lebih tinggi telah ditunjukkan pada pasien COVID-19; khususnya, mereka yang menderita miokarditis akut, infark miokard akut, serta gagal jantung onset cepat. Selain itu, beberapa pasien dengan COVID-19 yang semula tanpa komorbid jantung, menunjukkan progresi ke arah takikardia persisten, hipotensi asimtomatik,

dan bradikardia. Oleh sebab itu, perlu untuk mendeteksi gangguan jantung sebagai salah satu risiko jangka panjang dari COVID-19. Beberapa biomarker jantung seperti Troponin I, *Creatine Kinase-Myocardial Band* (CK-MB), dan N-terminal-proB-type *Natriuretic Peptide* (NT-proBNP) dapat digunakan untuk mendiagnosis dan prognosis dari efek jangka panjang COVID-19 yang mengarah ke gangguan kardiovaskular (1,2).

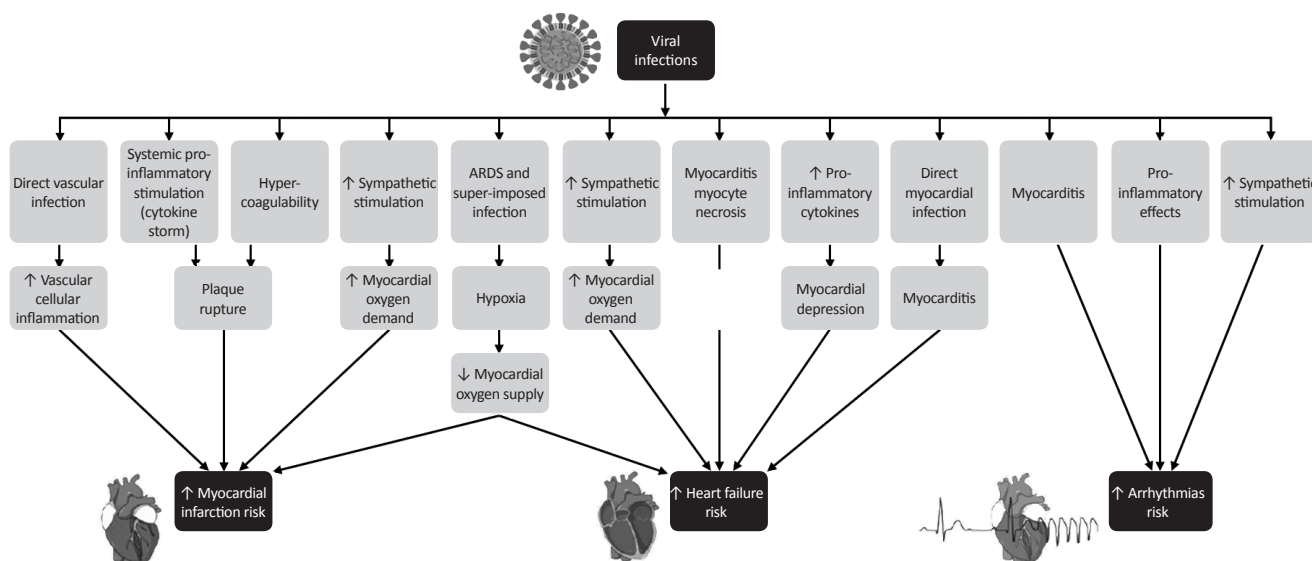
PENGARUH COVID-19 PADA SISTEM KARDIOVASKULAR

Sekitar 12% dari pasien COVID-19 ditemukan menderita cedera otot jantung. Hal ini disebabkan karena COVID-19 memiliki pengaruh secara langsung dan tidak langsung pada sistem kardiovaskular (Gambar 1). Selain itu, penyakit komorbid dan faktor risiko lainnya seperti usia, jenis kelamin, obesitas, dan kanker dapat meningkatkan risiko gangguan kardiovaskular akibat infeksi COVID-19. Pengaruh langsung dari infeksi virus ini telah dibuktikan oleh beberapa penelitian yang menghubungkan antara cedera miokard dengan infeksi SARS-CoV-2 virus yang melekat pada ACE2 *receptor* yang terdapat pada jaringan jantung. Di sisi lain, pengaruh tidak langsung gejala kardiovaskular sering terjadi pada pasien COVID-19 karena respons inflamasi sistemik dan disfungsi sistem kekebalan selama perkembangan penyakit. Cedera miokard dapat terjadi dengan infeksi COVID-19 karena badai sitokin yang dirangsang melalui respons yang tidak seimbang melibatkan *T helper type 1 cell* (Th1) dan *T helper type 2 cell* (Th2), di mana dapat menyebabkan disfungsi pernapasan, hipoksemia, syok, atau hipotensi, ARDS, gagal jantung, kerusakan hati, gagal ginjal, serta kerusakan multi organ. Selain itu, salah satu kekhawatiran yang signifikan adalah kerusakan jantung terkait obat selama proses pengobatan COVID-19, terutama dengan penggunaan obat antiviral (2,3).

INFEKSI LANGSUNG DARI VIRUS SARS-CoV-2 PADA SEL OTOT JANTUNG

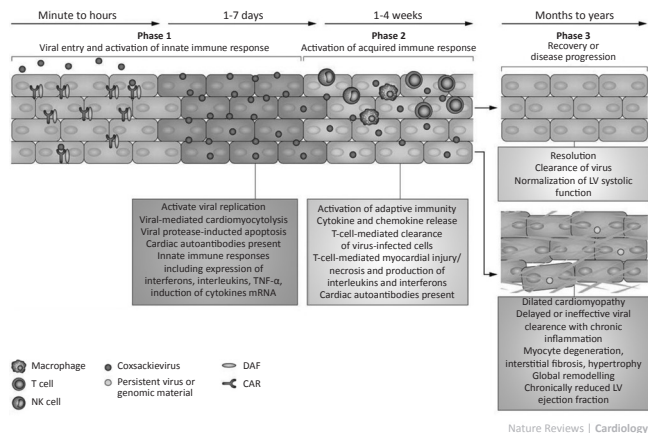
Respons inflamasi yang dimediasi infeksi COVID-19 dibagi menjadi respons primer dan sekunder. Respons inflamasi primer biasanya terjadi pada awal infeksi virus sebelum munculnya antibodi netralisasi. Respons didorong oleh replikasi virus aktif yang menginfeksi tubuh melalui reseptor ACE2. Telah diketahui bahwa reseptor ACE2 juga terdapat pada sel-sel otot jantung, hal ini memungkinkan virus SARS-CoV-2 untuk langsung menyerang otot-otot jantung dan menyebabkan peradangan otot jantung yang biasa disebut viral miokarditis (2). Progresi dari viral miokarditis terbagi menjadi 3 fase yaitu:

1. Fase pertama dimulai dengan masuknya virus ke dalam inang dan transit ke miokardium. Pada individu yang memiliki kerentanan, coronavirus berikatan dengan reseptor ACE2 di permukaan sel, yang mengantarkan virus menuju persimpangan sel-sel dan melakukan replikasi. Hal ini memicu banyak respons seluler dan aktivasi sistem imun bawaan inang. Replikasi virus di dalam kardiomyosit menyebabkan lisis sel, yang mendorong pelepasan sitokin.
2. Pada fase 2, respons seluler dan humoral berkontribusi pada cedera yang dimediasi oleh badai sitokin. Sel kekebalan pertama yang menuju otot jantung adalah sel *natural killer* (NK), diikuti oleh makrofag. Sedangkan, infiltrasi sel T biasanya mencapai puncaknya pada 7-14 hari; waktu ini bertepatan dengan fase penyakit yang paling parah.
3. Pada fase ketiga, saat titer virus menurun, peradangan akan mereda dan beberapa individu mengalami resolusi lengkap cedera miokard. Namun, pada pasien lain, replikasi materi genom virus terus berlanjut (dalam beberapa kasus hingga 12 bulan; virus persistensi sepanjang keseluruhan tahap akhir penyakit sampai waktu



Gambar 1. Pengaruh infeksi dari virus SARS-CoV-2 secara langsung maupun tidak langsung terhadap otot jantung (4).

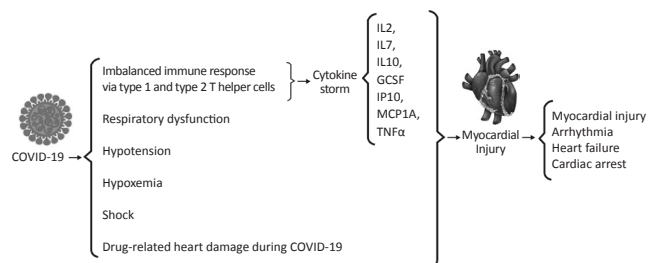
transplantasi), berkontribusi pada peradangan kronis dan kardiomiopati (4).



Gambar 2. Fase infeksi virus pada sel otot jantung (3).

PENGARUH INFLAMASI SISTEMIK OLEH COVID-19 TERHADAP KARDIOVASKULAR

Respons peradangan sekunder dimulai dengan kekebalan adaptif melalui antibodi. Setelah infeksi akut, kerusakan miokard pada pasien COVID-19 diperburuk dengan peningkatan aktivitas inflamasi, aktivasi trombosit, dan gangguan fungsi fibrinolitik. Dalam perjalanan progresi dari COVID-19, terjadinya badai sitokin disebabkan oleh ketidakseimbangan pada Th1 dan Th2, dan tingkat faktor proinflamasi termasuk interleukin (IL)-4, IL-10, dan IL-6 yang meningkat juga dapat memperparah kerusakan miokard. Dalam sebuah penelitian yang melibatkan 123 pasien yang dikonfirmasi menderita COVID-19, memiliki konsentrasi IL-6 dan IL-10 lebih tinggi daripada kontrol. Pada pasien dengan infeksi COVID-19 yang parah, terjadi peningkatan pada konsentrasi plasma faktor pro-inflamasi, seperti IL-1 β , interferon- γ , monosit chemotactic protein-1, interferon-inducible protein-10, aktivasi Th1, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), dan *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) (2).



Gambar 3. Pengaruh badai sitokin sistemik yang dikarenakan infeksi SARS-CoV-2 terhadap otot jantung (2).

PENGUNAAN BIOMARKER JANTUNG

Terdapat beberapa biomarker yang berhubungan dengan cedera miokard, dan secara tidak langsung berhubungan dengan tingkat keparahan COVID-19. Pada sebagian besar studi klinis, perubahan signifikan pada tingkat biomarker cedera miokard merupakan standar utama untuk memutuskan apakah pasien COVID-19 telah mengalami cedera miokard akibat infeksi. Han, *et al.* melaporkan bahwa konsentrasi yang lebih tinggi dari beberapa biomarker, seperti myohemoglobin (MYO), CK-MB, NT-proBNP sebagai penanda cedera regangan miokard, troponin jantung sebagai penanda kerusakan miosit dan nekrosis serta cTnI dikaitkan dengan tingkat keparahan dan tingkat kasus fatal kerusakan jantung pada pasien dengan COVID-19. Oleh sebab itu, pemeriksaan biomarker jantung perlu untuk dilakukan terutama bagi pasien penyintas COVID-19 untuk mengetahui risiko komplikasi jantung pasca COVID-19. Selain itu, kesimpulan ada atau tidak adanya cedera miokard atau miokarditis juga perlu dicapai setelah mempertimbangkan dengan cermat semua parameter klinis pasien, bersama dengan hasil prosedur dan tes tambahan, seperti elektrokardiogram (EKG), pencitraan, dan patologi (5).

PENUTUP

Keterlibatan komplikasi jantung sebagai efek jangka panjang infeksi COVID-19 dapat berdampak buruk secara signifikan terhadap prognosis dan kelangsungan hidup pasien. Nilai biomarker jantung yang tinggi seperti NT-pro BNP, Troponin I dan level CK-MB dapat digunakan untuk mengetahui arah komplikasi jantung bagi para penyintas COVID-19. Oleh sebab itu, melakukan pemeriksaan biomarker jantung merupakan hal yang cukup penting untuk pasien pasca infeksi COVID-19.

Matthew Justyn

Rujukan:

- Dalia T, Lahan S, Ranka S, Acharya P, Gautam A, Goyal A, et al. Impact of congestive heart failure and role of cardiac biomarkers in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart Journal*. 2020.
- Tajbakhsh A, Gheibi HS, Taghizadeh H, Akbari A, Inabadi M, Savardashtaki A, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;1-13.
- Becker R. Anticipating the long-term cardiovascular effects of COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):512-24.
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831-40.
- Han, H., L. Xie, R. Liu, et al. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(7):819-23.

PEMERIKSAAN EBV-IgG/IgM DAN EBNA-IgG PADA INFEKSI VIRUS EBV

PENDAHULUAN

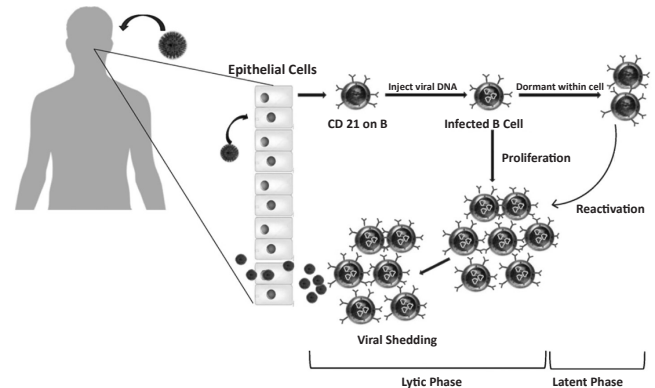
Virus Epstein-Barr (EBV) merupakan agen penyebab penyakit seperti infeksi mononukleosis (IM), dan sering dikaitkan dengan berbagai subtipe limfoma, sarkoma, dan karsinoma seperti limfoma Hodgkin, limfoma non-Hodgkin, karsinoma nasofaring, dan karsinoma lambung. EBV menginfeksi sekitar 95% orang dewasa di seluruh dunia. Virus ini menghasilkan penyakit yang berkisar dari infeksi akut yang dapat sembuh sendiri hingga neoplasma ganas. Sebagian besar infeksi EBV terjadi selama masa kanak-kanak dan tidak bergejala. Ketika infeksi EBV bersifat simptomatik, maka gejala yang timbul mungkin dapat menyerupai infeksi virus lain. Oleh karena itu, diperlukan pemeriksaan laboratorium untuk mengonfirmasi keberadaan EBV di dalam tubuh. Deteksi antibodi spesifik terhadap antigen EBV telah terbukti bermanfaat dalam diagnosis infeksi EBV akut. Dengan munculnya pemeriksaan laboratorium untuk EBV, maka diagnosis yang tepat waktu dan akurat dapat berguna dalam membantu prognosis yang lebih baik dan pengobatan yang efektif (1,2).

VIRUS EPSTEIN-BARR (EBV)

EBV adalah anggota dari keluarga *Herpesviridae* dan merupakan patogen yang ada di mana-mana yang secara persisten terdapat dalam tubuh orang di seluruh dunia. Genom virus berukuran sekitar 170 kb dan terdiri dari molekul DNA untai ganda linier yang menyandikan >85 gen. Gen terbungkus dalam kapsid yang dikelilingi oleh amplop virus. EBV ditemukan pada sekitar 95% dari total populasi. Umumnya, infeksi primer terjadi selama masa kecil dan tidak bergejala. Namun, infeksi yang serius dapat menyebabkan mononukleosis yang menular jika terjadi pada orang dewasa (1,3).

EBV biasanya menyebar melalui air liur, kemudian infeksi dimulai ketika EBV masuk ke sel epitel amandel dan memulai fase litik infeksi yang melibatkan replikasi virus (Gambar 1). Limfosit B naif yang terinfeksi menjadi limfoblas aktif dan bermigrasi ke folikel kelenjar getah bening untuk memulai reaksi di pusat germinal folikel. Genom EBV akan diangkut ke inti sel B yang akan bereplikasi dan menghasilkan perkembangbiakan sel B. Fase latensi terjadi ketika EBV menurunkan regulasi sebagian besar gen penyandi proteinnya. Kemudian, saat sel bersirkulasi ulang antara kompartemen perifer dan oral, sel B yang sedang

beristirahat akan diaktifkan kembali dan menyebabkan pelepasan virus (3).



Gambar 1. Siklus hidup EBV (3).

Reaktivasi virus kadang-kadang dapat terjadi pada limfosit B memori yang telah terinfeksi pada fase laten dan memulai siklus virus baru, bereplikasi, menginfeksi sel-sel baru, dan keluar dari air liur. Dalam kondisi sehat, individu yang imunokompeten dapat mengalami reaktivasi EBV tanpa gejala spesifik karena pengendalian infeksi oleh limfosit T sitotoksik. Namun, reaktivasi EBV dapat mengancam nyawa pada pasien dengan immunosupresi dan dapat menyebabkan patologi terkait EBV yang parah, seperti gangguan limfoproliferatif paska transplantasi (3).

Ada beberapa penyebab reaktivasi EBV, seperti adanya antigen asing yang menyebabkan pembelahan limfosit B memori, yang pada gilirannya dapat menyebabkan reaktivasi dan replikasi virus, sehingga ini menunjukkan bahwa setiap infeksi baru dapat menyebabkan reaktivasi EBV. Penyebab lain dari reaktivasi virus adalah immunodefisiensi dan immunosupresi, yang disebabkan oleh sistem kekebalan yang berubah. Dalam hal ini, reaktivasi EBV yang tidak terkontrol dapat terjadi dan dapat menyebabkan berbagai penyakit limfoproliferatif. Faktor lain, seperti peradangan dan agen kimia atau obat-obatan, juga telah dikaitkan dengan reaktivasi EBV dari sel yang terinfeksi secara laten (3).

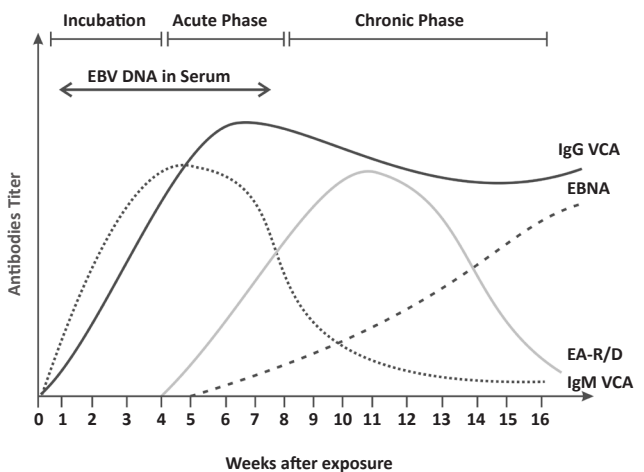
DETEKSI EBV

Gambaran klinis dari infeksi EBV biasanya tumpang tindih dengan sindrom akut yang disebabkan oleh virus lain seperti CMV dan virus hepatitis, yang dapat menyebabkan gejala serupa. Aspek di atas menekankan pentingnya memiliki alat diagnostik laboratorium yang andal yang membantu dalam diagnosis banding. Infeksi EBV primer perlu diagnosis secara berbeda dalam berbagai gambaran klinis, dan mendiagnosis infeksi EBV primer versus reaktivasi pada pasien dengan dugaan infeksi mononukleosis menjadi sangat penting. Tes antibodi heterofil (HA) biasanya digunakan dalam diagnosis

infeksi mononukleosis, tetapi kurang sensitif, terutama pada anak-anak, dan antibodi hanya dapat bertahan pada tingkat rendah hingga 1 tahun. Oleh karena itu, tes antibodi spesifik EBV yang paling sering digunakan. Pemeriksaan ini biasanya didasarkan pada deteksi IgG- dan IgM-antibodi terhadap antigen kapsid virus (*viral capsid antigen/VCA*) dan antigen inti EBV1 (*EBV Nuclear Antigen-1/EBNA-1*) dengan metode *enzyme immunoassays* (EIA) (3,4).

SEROLOGI EBV

Pemeriksaan serologis didasarkan pada deteksi antibodi EBV dalam serum pasien. Pemeriksaan serologi EBV sangat umum digunakan untuk membedakan atau melihat status infeksi dari pasien. Pada individu imunokompeten, biasanya setidaknya tiga parameter serologis diperlukan untuk mendeteksi antibodi EBV: VCA-IgG, VCA-IgM, dan EBNA-1 IgG. Deteksi antibodi IgG terhadap EBV EA (*early antigen*) juga dapat dilakukan dalam membantu membedakan status penyakit EBV (Gambar 2) (3).



Gambar 2. Skema respon serologis terhadap infeksi virus Epstein-Barr (EBV) (3).

Deteksi antibodi VCA melibatkan dua kelas imunoglobulin, yaitu IgG dan IgM. Respon humoral terhadap kompleks VCA biasanya ditemukan lebih awal pada permulaan gejala klinis. VCA-IgM terdeteksi pada fase aktif infeksi dan digunakan sebagai indikator infeksi primer baru, kemudian menurun saat pemulihan dan tidak terdeteksi lagi setelah penyembuhan. VCA-IgG meningkat pada saat yang sama dengan VCA-IgM, tetapi tetap positif seumur hidup yang menunjukkan infeksi sebelumnya sebagai indikasi paparan EBV. Mengukur antibodi VCA-IgG merupakan tes tunggal terbaik untuk menunjukkan infeksi EBV sebelumnya karena semua pasien dengan infeksi mononukleosis menghasilkan antibodi IgG terhadap VCA. Protein EBNA-1 diekspresikan di semua sel yang terinfeksi EBV, dan IgG melawan protein ini merupakan penanda di akhir fase infeksi EBV. Antibodi IgG

EBNA-1 muncul terlambat, 3 sampai 6 bulan setelah waktu penyakit, kemudian menurun tetapi terus ada dalam tingkat yang dapat dideteksi seumur hidup. Dengan demikian, deteksi antibodi EBNA-1 menunjukkan infeksi EBV di masa lalu atau pulih (3). Tabel 1 menunjukkan interpretasi lengkap profil serologi pemeriksaan antibodi EBV (5).

Tabel 1. Interpretasi profil serologi pemeriksaan antibodi EBV (5)

Anti-EBV antibodies			Interpretation
VCA IgM	VCA IgG	EBNA-1 IgG	
Negative	Negative	Negative	No immunity
Positive	Negative	Negative	Acute infection or non-specificity ¹
Positive	Positive	Negative	Acute infection
Negative	Positive	Positive	Past infection
Negative	Positive	Negative	Acute or past infection ¹
Positive	Positive	Positive	Late primary infection or reactivation ¹
Negative	Negative	Positive	Past infection or non-specificity ¹

¹ Further testing required

PENUTUP

EBV adalah virus dengan prevalensi tinggi yang mempengaruhi lebih dari 90% orang di seluruh dunia. Pemeriksaan antibodi IgM dan IgG terhadap VCA dan antibodi IgG terhadap EBNA-1 merupakan rangkaian serologi rutin untuk penentuan stadium infeksi EBV atau diagnosis serologis infeksi EBV. Penggunaan pemeriksaan serologi EBV merupakan cara yang paling umum, mudah digunakan dan bermanfaat untuk membantu membedakan penyakit EBV akut dan infeksi lampau.

Rina Triana

Rujukan:

1. Abusalah MAH, Gan SH, Al-Hatamleh MAI, Irekeola AA, Shueb RH, Yean Yean C. Recent Advances in Diagnostic Approaches for Epstein-Barr Virus. *Pathogens*. 2020;9(3):226.
2. Altuglu I, Bozkurt H, Samlioglu P, Zeytinoglu A. Evaluation of three different assays for the assessment of Epstein Barr Virus immunological status. *New Microbiol*. 2007;30(4):393-98.
3. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, Pintus G, Abou-Saleh H, Nasrallah GK. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol*. 2018;8:211.
4. Nystad TW, Myrmet H. Prevalence of primary versus reactivated Epstein-Barr virus infection in patients with VCA IgG-, VCA IgM- and EBNA-1-antibodies and suspected infectious mononucleosis. *J Clin Virol*. 2007;38(4):292-97.
5. De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. *World J Virol*. 2012;1(1):31-43.

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 1/2021

Redaksi Kehormatan

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

Ketua Dewan Redaksi/Penanggung Jawab

Rina Triana, M.Farm., Apt.

Anggota Dewan Redaksi

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.
Elva Aprilia Nasution, S.Farm.
Siska Darmayanti, S.Si, M.Farm.
Gianni Yosephine, S.Si, M.Farm.
Ardian Susanto, M.Farm.
Matthew Justyn, 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