

RESPON IMUNITAS DAN BADAI SITOKIN SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONA VIRUS 2 LITERATUR REVIEW

The Immunity Response and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Cytokine Storm Literature Review

Lilin Rosyanti^{1*}, Indriono Hadi²

^{1,2} Jurusan Keperawatan Poltekkes Kemenkes Kendari, 93231, Indonesia

Email: Lilin6rosyanti@gmail.com, 085253994756

*Corresponding Author

Tanggal Submission: 29 September 2020 , Tanggal diterima: 28 Desember 2020

Abstrak

Penyakit menular Severe Acute Respiratory Syndrome Corona virus 2 (SARS-CoV-2) merupakan ancaman global di seluruh dunia, di Indonesia pada desember 2020 terdapat kasus 617.820 positif, 505.836 sembuh, 18.819 meninggal, 63.698 suspek. Infeksi SARS-CoV-2 pada kasus yang parah akan menyebabkan kerusakan jaringan dan mengaktifkan serta merangsang respon imun. Protein RNA dan SARS-CoV-2, berinteraksi dan mengaktifkan reseptor sistem kekebalan secara berlebihan termasuk makrofag, granulosit termasuk produksi sitokin pro-inflamasi, aktivasi sel CD4 + T dan sel CD8 + T dengan tujuan mengendalikan replikasi virus, membatasi penyebaran virus, peradangan dan pembersihan. Namun respon imun yang terlalu aktif / berlebihan akan menyebabkan kerusakan jaringan dan peradangan yang dikenal dengan Badai sitokin. Lebih lanjut, jika sitokin proinflamasi terus diproduksi, hal itu akan memperburuk perjalanan penyakit dan prognosis serta kematian pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2.

Kata Kunci: Sars-Cov-2, imunitas, badai sitokin

Abstract

Severe Acute Respiratory Syndrome Corona virus 2 (SARS-CoV-2) infectious disease is a global threat worldwide, in Indonesia in December 2020 there were 617,820 positive cases, 505,836 recovered, 18,819 died, 63,698 suspects. SARS-CoV-2 infection in severe cases will cause tissue damage and activate and stimulate an immune response. RNA and SARS-CoV-2 proteins, interact and activate immune system receptors in excess including macrophages, granulocytes including the production of pro-inflammatory cytokines, activation of CD4 + T cells and CD8 + T cells with the aim of controlling viral replication, limiting viral spread, inflammation and clearance. But an immune response that is too active / excessive will cause tissue damage and inflammation known as cytokine storms. Furthermore, if proinflammatory cytokines continue to be produced, it will lead to worsening disease course and prognosis and death in patients with SARS-CoV-2 infection.

Keywords: Sars-Cov-2, immunity, cytokine storms

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, (SARS-CoV-2) menjadi ancaman global diseluruh dunia, dinyatakan sebagai pandemi oleh WHO. Infeksi SARS-CoV-2, merupakan masalah dan tantangan kesehatan masyarakat di China dan seluruh dunia. Di Indonesia, kasusnya makin meningkat, tanggal 13 Desember 2020 tercatat kasus 617.820 positif, 505.836 sembuh, 18.819 meninggal, 63.698 suspek. (<https://covid19.go.id/>).

Pada umumnya pasien yang terinfeksi dengan gejala penyakit ringan akan pulih setelah 2-3 minggu. Sedangkan yang terinfeksi dan berkembang semakin parah disertai *acute respiratory distress syndrome (ARDS)* menyebabkan 10-15% memburuk dalam waktu singkat dan meninggal karena kegagalan organ. ARDS adalah gangguan pernapasan berat yang disebabkan oleh penumpukan cairan di alveoli paru-paru dengan gejala utamanya sesak napas berat. SARS-CoV-2 adalah coronavirus termasuk dalam genus β , menyebabkan wabah penyakit (COVID-19). Infeksi SARS-CoV-2 dapat menstimulasi respons imun pada inang, yang menyebabkan penurunan limfosit dan peningkatan sitokin yang berlebihan pada pasien. RNA dan protein SARS-CoV-2, berinteraksi dengan berbagai reseptor yang mengaktifkan respon kekebalan antivirus dan mengatur replikasi virus serta penyebaran di dalam inang *in vivo*. Namun, respons imun yang sangat aktif dan berlebihan akan menyebabkan kerusakan imun dan peradangan jaringan berikutnya (Jesenak et al., 2020; K. Li, Hao, Zhao, Du, & Zhou, 2020).

Sistem imunitas terus berevolusi untuk melindungi inang dari mikroba patogen yang terus berkembang. Sistem imunitas juga membantu tubuh/host menghilangkan zat beracun atau alergen yang masuk melalui permukaan mukosa. Fungsi utama dari sistem imunitas adalah respons memobilisasi terhadap adanya mikroba patogen, toksin, atau alergen yang menyerang dan kemampuannya untuk membedakan diri dari patogen. Tubuh memiliki mekanisme bawaan dan adaptif untuk mendeteksi dan menghilangkan mikroba patogen, menghadapi serangan mikroba dan ancaman eksogen lainnya dan mengidentifikasi lokasi fungsi imunitas yang terganggu yang menyebabkan kerusakan organ dan jaringan (Cavaillon & Adib-Conquy, 2010; F.-Y. Chang et al., 2020; Chaplin, 2010; García, 2020)

Fungsi sistem imunitas adalah tidak sekedar menghilangkan mikroba patologis dan protein beracun atau alergi, tetapi harus mampu menghindari respons yang dapat menyebabkan kerusakan berlebihan pada jaringan atau yang menghilangkan mikroba komensal yang bermanfaat buat tubuh. Lingkungan dapat mengandung sejumlah besar mikroba patogen dan zat beracun yang merangsang sistem imunitas bekerja melalui mekanisme patogen, melalui serangkaian mekanisme perlindungan yang kompleks untuk mengontrol dan menghilangkan organisme. Ciri umum dari sistem imunitas adalah melalui mekanisme deteksi dari ciri struktural patogen atau toksin yang dikenali dan berbeda dari sel inang. Pendeteksian perbedaan antara inang-patogen atau toksin-inang sangat penting menghilangkan ancaman tanpa merusak jaringannya sendiri (Cavaillon & Adib-Conquy, 2010; Chaplin, 2010; G. Li & Fan, 2020)

Literatur review ini ditampilkan dalam bentuk naratif, sebagai kajian pustaka dari berbagai jurnal dan artikel yang bereputasi, yang bertujuan mengetahui dan

memahami bagaimana respon imun yang terlalu aktif/ berlebihan akan menyebabkan kerusakan jaringan dan peradangan yang dikenal dengan Badai sitokin. Hal tersebut terjadi pada pandemi SARS- CoV-2, yang saat ini dialami oleh seluruh dunia dan menjadi masalah global, lebih lanjut, jika sitokin proinflamasi terus diproduksi yang disebut badai sitokin maka hal itu akan memperburuk perjalanan penyakit dan prognosis serta kematian pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2.

PEMBAHASAN

Ciri Umum Imunitas Bawaan dan Adaptif

Sistem imun bawaan terdiri dari semua aspek mekanisme pertahanan imun, yang dikodekan dalam bentuk fungsional oleh gen germ-line inang. Termasuk lapisan sel epitel yang mengekspresikan hubungan antara sel; lapisan lendir yang disekresikan yang menutup epitel di saluran pernapasan, gastrointestinal, genitourinari; dan silia epitel yang membersihkan lapisan lendir, setelah terkontaminasi dengan partikel yang terhirup atau tertelan. Respon bawaan mencakup protein dan molekul kecil bioaktif yang secara konstitutif ada dalam cairan biologis (protein komplemen, defensins, dan ficolins) atau yang dilepaskan dari sel saat diaktifkan (sitokin yang mengatur fungsi sel lain, kemokin yang menarik leukosit inflamasi, mediator lipid inflamasi, spesies radikal bebas reaktif, amina bioaktif dan enzim yang berkontribusi pada peradangan jaringan). sistem imunitas bawaan terdiri dari reseptor membran dan protein sitoplasma yang mengikat molekul yang diekspresikan pada permukaan mikroba. (Hiemstra, 2007; Holmskov, Thiel, & Jensenius, 2003; Sjöberg, Trouw, & Blom, 2009)

Sistem imun adaptif memanifestasikan spesifisitas untuk antigen targetnya. Respon adaptif terutama didasarkan pada reseptor spesifik antigen yang diekspresikan pada permukaan limfosit T dan B. Tidak seperti molekul pengenalan yang dikodekan respon imun bawaan, reseptor spesifik antigen dari respon adaptif dikodekan oleh gen yang dibuat oleh somatik elemen gen mikroba untuk membentuk reseptor sel T (T Cell Receptor) dan gen imunoglobulin (reseptor antigen sel B; Ig). Penyusunan reseptor antigen dari kumpulan beberapa elemen gen yang dikodekan memungkinkan pembentukan jutaan reseptor antigen yang berbeda, masing-masing dengan spesifisitas yang berpotensi unik untuk antigen yang berbeda (Soy et al., 2020).

Sistem imun bawaan dan adaptif sering digambarkan memiliki respon yang berbeda, tetapi selalu saling berhubungan dan bekerjasama dalam melaksanakan fungsinya. Respon imun bawaan menjadi garis pertama pertahanan tubuh, dan respon imun adaptif akan terjadi beberapa hari kemudian, karena antigen sel T spesifik dan sel B spesifik telah mengalami ekspansi klonal. Komponen sistem bawaan berkontribusi pada aktivasi sel spesifik antigen. Sel spesifik antigen memperkuat respons imun bawaan melalui mekanisme efektor bawaan yang menghasilkan kendali penuh terhadap mikroba yang menyerang. Respon imun bawaan dan adaptif pada dasarnya berbeda dalam mekanisme kerjanya, tetapi keselarasan dan sinergi mereka penting untuk respon kekebalan yang utuh dan efektif (Soy et al., 2020).

Elemen selular dari respon imunitas

Respon imun terdiri dari subset leukosit. Leukosit, adalah sel sistem kekebalan yang terlibat dalam melindungi tubuh dari penyakit menular dan penyerang asing. Semua sel darah putih diproduksi dan berasal dari sel multipoten di sumsum tulang yang dikenal sebagai sel induk hematopoietik . Leukosit ditemukan di seluruh tubuh, termasuk darah dan sistem limfatik. Semua sel darah putih memiliki inti, yang membedakannya dari sel darah lain, sel induk hematopoietik ini dapat dikenali dengan spektrumnya dalam menentukan antigen permukaan sel dan terdapat di sumsum tulang, darah tepi, dan plasenta. Sel induk hematopoietik bersifat majemuk dapat ditemukan dalam jumlah besar dan meningkatkan kemajuan dalam transplantasi sel hematopoietik untuk terapi gen berbasis sel somatik (Robin et al., 2009)

Pembentukan sel sistem imunitas secara sempurna dimulai ketika sel induk hematopoietik pluripoten berdiferensiasi menjadi sel progenitor myeloid atau progenitor limfoid. Progenitor limfoid berdiferensiasi menjadi empat populasi utama limfosit dewasa: sel B, sel T, sel pembunuh alami (Natur Killer: NK), dan sel NK-T. Semua limfosit tersebut dibedakan dengan fenotipe permukaan. Sel B secara fenotip ditentukan oleh ekspresi reseptor sel B untuk antigen, Ig membran. Sel B berbeda dalam jenis antigen dan antibodi yang mereka hasilkan. Sel T ditentukan oleh ekspresi permukaan selnya dari TCR, protein heterodimerik transmembran yang mengikat antigen yang diproses yang ditampilkan oleh antigen presenting cells (APC). Sel T memiliki beberapa sub tipe dan sub set secara fungsional dari tipe tersebut. Sel NK secara morfologis sebagai limfosit granular besar, dibedakan dengan kurangnya TCR atau Ig permukaan yang mengenali target sel tumor atau yang terinfeksi virus dengan kompleks reseptor permukaan sel pengaktif dan penghambat, dan sel NK-T memiliki karakteristik yang sama dari sel NK dan sel T. (Balato, Unutmaz, & Gaspari, 2009; Jonsson & Yokoyama, 2009)

Sel induk myeloid, menunjukkan bentuk granulosit yang berbeda, menjadi megakariosit, trombosit, dan eritrosit. Sel imunitas turunan granulosit termasuk neutrofil, monosit, makrofag, eosinofil, basofil, dan sel mast. Trombosit melepaskan mediator imunologis yang berlebihan dalam hemostasis. Fungsi imunitas granulosit secara imunologis akan terakumulasi ketika dalam kondisi patologis tertentu. Misalnya, neutrofil menghasilkan spesies oksigen reaktif dalam jumlah besar yang bersifat sitotoksik terhadap bakteri patogen. Granulosit akan menghasilkan enzim yang berperan dalam pembentukan jaringan dan perbaikan setelah cedera. Neutrofil yang terakumulasi dalam jumlah besar di lokasi infeksi bakteri, lokasi kerusakan jaringan akan memiliki kemampuan fagositik yang mampu menyerap mikroba dan antigen partikulat secara internal sehingga dapat dihancurkan dan didegradasi. Granulosit berperan dalam pembersihan patogen mikroba dan perbaikan cedera jaringan. Neutrofil telah dikenal menghasilkan sejumlah besar sitokin Tumor Necrosis Factor (TNF) dan interleukin (IL)-12 serta kemokin tertentu, yang mendukung peran imunoregulasi tambahan dari Neutrofil (Kennedy & DeLeo, 2009)

Neutrofil, monosit dan makrofag sangat fagositik untuk mikroba dan partikel yang pernah menyerang dengan mengikat Ig atau komplemen yang dimobilisasi

segera setelah menghasilkan neutrofil dan bertahan dalam waktu yang lama di tempat peradangan kronis dan infeksi. Selain berperan sebagai respons inflamasi akut, Neutrofil, monosit dan makrofag juga terlibat dalam proses granulomatosa di seluruh tubuh, menggunakan produksi oksida nitrat sebagai mekanisme utama untuk membunuh patogen mikroba, dan menghasilkan sejumlah besar sitokin seperti IL-12 dan interferon (IFN)- γ sebagai dalam respons imun adaptif. Adanya sinyal pengaktifan saat makrofag berdiferensiasi dari sel prekursor yang belum matang dan saat menerima sinyal aktivasi pertama, Makrofag diaktifkan menghasilkan sejumlah besar IFN- γ , IL-6, IL-12, dan TNF dan mengekspresikan sitokin pro-inflamasi dan anti-bakteri yang kuat. Makrofag yang diaktifkan diinduksi oleh IL-4, IL-10, atau IL-13, terutama dengan adanya hormon glukokortikoid dan mengekspresikan fungsi anti-inflamasi melalui produksi IL-10, antagonis reseptor IL-1, dan transformasi faktor pertumbuhan β (TGF β) (Benoit, Desnues, & Mege, 2008; Gordon, 2003)

Sel fagositik dari keturunan monosit / makrofag berperan dalam respon imun adaptif dengan mengambil antigen mikroba, memprosesnya dengan proteolisis menjadi fragmen peptida, dan menyajikannya dalam bentuk yang dapat mengaktifkan respon sel T, Sel tambahan termasuk sel Langerhans di epidermis, sel Kupffer di hati, dan sel mikroglia di sistem saraf pusat. Jenis APC yang paling kuat adalah kelas sel dendritik yang terdapat di sebagian besar jaringan tubuh dan terkonsentrasi di jaringan limfoid sekunder. Semua sel ini mengekspresikan molekul major histocompatibility complex (MHC) kelas I dan kelas II yang digunakan untuk pengenalan antigen yang diproses oleh TCR pada sel T. Semua sel MHC memiliki potensi untuk mengekspresikan fungsi APC jika distimulasi dengan tepat. Selain sel dendritik ada yang berasal dari sel prekursor myeloid, jenis sel dendritik kedua. Sel-sel ini disebut sel dendritik plasmacytoid karena morfologi histologisnya yang menghasilkan tingkat interferon tipe I yang sangat tinggi dan berperan khusus dalam pertahanan host antivirus dan autoimunitas. (Colonna, Pulendran, & Iwasaki, 2006; Gilliet, Cao, & Liu, 2008; Naik et al., 2007)

Eosinofil mudah dikenali dari butiran sitoplasma yang menonjol yang mengandung molekul dan enzim beracun yang sangat aktif melawan cacing dan parasit lainnya. Produksi eosinofil dari sumsum tulang dan kelangsungan hidupnya di jaringan perifer ditingkatkan oleh sitokin IL-5, menjadikannya sel yang menonjol di sebagian besar respons alergi. Basofil dan sel mast adalah sel yang secara morfologis mirip. Berdasarkan ekspresi permukaan sel dari reseptor afinitas tinggi untuk IgE, menjadi inisiator utama dari respon hipersensitivitas dan respon terhadap parasit cacing, melepaskan histamin dan mediator lain dan menghasilkan sejumlah besar mediator lipid yang merangsang peradangan jaringan, edema, dan kontraksi otot polos. Penelitian terbaru menunjukkan perannya dalam respons hipersensitivitas, sel mast juga berperan penting dalam respons inang terhadap infeksi bakteri. Sel mast, basofil dapat melepaskan sejumlah besar IL-4 (Minai-Fleminger & Levi-Schaffer, 2009; Schroeder, 2009)

Mekanisme invasi SARS-CoV-2 ke dalam sel

Virus SARS-CoV-2 terbungkus, dengan RNA beruntai tunggal, positif~30 kb, menginfeksi berbagai spesies inang. Dibagi menjadi empat genera; α , β , γ , dan δ berdasarkan struktur genomnya. Coronavirus α dan β hanya menginfeksi mamalia, dengan gejala flu biasa dan termasuk dalam α coronavirus. Sebaliknya, SARS-CoV, MERS-CoV dan SARS-CoV-2 diklasifikasikan ke dalam β coronaviruses. (Channappanavar & Perlman, 2017; Channappanavar, Zhao, & Perlman, 2014; Rabi & Al Zoubi, 2020)

Siklus hidup virus dengan inangnya terdiri dari 5 langkah : perlekatan, penetrasi, biosintesis, pematangan dan pelepasan. Setelah virus mengikat reseptor inang (perlekatan), mereka memasuki sel inang melalui endositosis atau fusi membran (penetrasi). Setelah isi virus dilepaskan di dalam sel inang, RNA virus memasuki nukleus untuk replikasi. M-RNA virus digunakan untuk membuat protein virus (biosintesis). Kemudian, partikel virus baru dibuat (pematangan) dan dilepaskan. Virus corona terdiri dari empat protein struktural; Spike (S), membrane (M), envelope (E) and nucleocapsid (N). Spike terdiri dari glikoprotein trimetrik transmembran yang menonjol dari permukaan virus, yang menentukan keragaman virus corona dan tropisme inang. Spike terdiri dari dua subunit fungsional; S1 subunit bertanggung jawab untuk mengikat reseptor sel inang dan subunit S2 untuk fusi selaput virus dan sel. (Bosch, van der Zee, de Haan, & Rottier, 2003)

Enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2) diidentifikasi sebagai reseptor fungsional untuk SARS-CoV-2. Ekspresi ACE2 tinggi di paru-paru, jantung, ileum, ginjal dan kandung kemih. Di paru-paru, ACE2 diekspresikan pada sel epitel paru. Setelah pengikatan SARS-CoV-2 ke protein inang, protein mengalami pembelahan protease. Pembelahan protease terdiri dari dua langkah untuk mengaktifkan protein SARS-CoV-2. Lonjakan virus corona berbeda di antara virus karena berbagai protease berbeda dapat membelah dan mengaktifkannya (Belouzard, Millet, Licitra, & Whittaker, 2012; Y. Chen et al., 2020; Letko & Marzi, 2020; Ou et al., 2020)

Gejala pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 berkisar dari gejala minimal hingga gagal napas berat dengan kegagalan banyak organ. Karena ACE2 diekspresikan di sisi apikal sel epitel paru di ruang alveolar, virus ini kemungkinan dapat masuk dan menghancurkannya. sesuai fakta cedera paru-paru dini sering terlihat di saluran napas bagian distal. Sel epitel, makrofag alveolar, dan sel dendritik (DC) adalah tiga komponen utama untuk imunitas bawaan di saluran napas. DC berada di bawah epitel. Makrofag terletak di sisi apikal epitel. DC dan makrofag berfungsi sebagai sel kekebalan bawaan untuk melawan virus sampai kekebalan adaptif terlibat. Respons sel T dimulai oleh presentasi antigen melalui DC dan makrofag.(Guan et al., 2020; Hamming et al., 2004; H. Xu et al., 2020)

Patogenesis infeksi SARS-CoV-2

Demam, batuk kering, sesak napas, mialgia, kelelahan, kecenderungan leukopenia, dan tanda radiologis pneumonia progresif, yang dapat menyebabkan ARDS, adalah temuan klinis dan laboratorium yang terlihat pada infeksi SARS-

CoV-2, SARS-CoV, dan MERS-CoV, menunjukkan bahwa patogenesis ke-3 infeksi itu sama. kecenderungan monositosis, daripada limfositosis, termasuk jumlah pembunuh alami yang rendah (NK) dan sel T sitotoksik, dan terjadinya badai sitokin/cytokine storms. Peningkatan Glikoprotein merupakan bagian paling imunogenik dari virus corona, yang berikatan dengan reseptor (ACE-2) untuk memasuki sel inang. Distribusi ekspresi reseptor ACE-2 secara intens pada permukaan sel epitel alveolar tipe II, sel jantung, ginjal, usus, dan endotel, konsisten dengan organ target yang terlibat dan gambaran klinis pada infeksi SARS-CoV-2 (Crayne, Albeituni, Nichols, & Cron, 2019; Ding et al., 2004; Huang et al., 2020)

SARS-CoV-2 menyebar terutama dengan kontak langsung melalui tetesan air liur atau keluarnya cairan dari saluran pernapasan, ketika orang yang terinfeksi batuk atau bersin. Setelah mengikat reseptor permukaan sel ACE-2 oleh glikoprotein, virus memasuki sitoplasma sel, kemudian melepaskan genom RNA dan bereplikasi, menghasilkan pembentukan partikel virus baru sehingga sel tersebut hancur dan virus menyebar ke sel lain. Saat sistem kekebalan mengenali antigen virus, sel yang mempresentasikan antigen memproses antigen tersebut dan menyajikannya ke sel T pembunuh alami dan sel T sitotoksik CD8⁺ melalui major histocompatibility complex (MHC). Presentasi ini mengaktifkan imunitas bawaan dan adaptif yang menyebabkan produksi sitokin dan kemokin proinflamasi dalam jumlah besar. Pada beberapa pasien, aktivasi ini menjadi begitu masif sehingga badai sitokin berkembang, mengakibatkan kecenderungan trombotik dan kegagalan multi-organ, dan akhirnya menyebabkan kematian.(X. Li, Geng, Peng, Meng, & Lu, 2020; Sarzi-Puttini et al., 2020)

Respon imun dua fase infeksi SARS-CoV-2

Secara klinis, respon imun yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 terdiri dari dua tahap. Selama tahap inkubasi, respons imun adaptif khusus diperlukan untuk menghilangkan virus dan mencegah perkembangan penyakit ke tahap yang lebih lanjut. Oleh karena itu, strategi untuk meningkatkan respon imun pada tahap ini sangatlah penting. Untuk pengembangan respons imun protektif endogen pada tahap inkubasi, inang harus dalam kondisi kesehatan umum yang baik dan latar belakang genetik yang menimbulkan imunitas antivirus spesifik. Perbedaan genetik diketahui berkontribusi pada variasi individu dalam respon imun terhadap patogen. Namun, ketika respon imun pelindung terganggu, virus akan menyebar dan menyebabkan kerusakan besar pada jaringan terjadi, terutama pada organ yang memiliki ekspresi ACE2 tinggi, seperti usus dan ginjal. Sel-sel yang rusak menyebabkan peradangan bawaan di paru-paru yang dimediasi oleh makrofag dan granulosit pro-inflamasi. Peradangan paru-paru adalah penyebab utama gangguan pernapasan yang mengancam jiwa pada tahap yang parah. Oleh karena itu, kesehatan umum yang baik tidak bermanfaat bagi pasien stadium parah: begitu terjadi kerusakan paru-paru yang parah, upaya harus dilakukan untuk menekan peradangan dan mengatasi gejalanya.(Z. Xu et al., 2020)

Menjadi perhatian utama, setelah keluar dari rumah sakit, beberapa pasien tetap / kembali positif SARS-CoV-2 bahkan ada yang kambuh. Ini menunjukkan bahwa respon kekebalan SARS-CoV-2 sulit untuk diinduksi setidaknya pada beberapa

pasien dan vaksin tidak bekerja pada beberapa penderita. Mereka yang sembuh dengan kasus tidak parah harus dipantau terhadap reaksi virus dengan respon/tanggapan sel T/B. Menjadi pertimbangan ketika menentukan strategi pengembangan vaksin. (Yuki, Fujiogi, & Koutsogiannaki, 2020)

Respon imun badai sitokin pada infeksi SARS-CoV-2

Makrofag dan DC (dendritic cell) berperan penting dalam respon imun bawaan dan imun adaptif. Sel-sel ini menstimulasi limfosit T dan limfosit B, menginduksi, mewakili imunitas bawaan dan adaptif. Sel dendritik yang belum matang memiliki kapasitas migrasi yang tinggi, dan sel dendritik yang matang dapat secara langsung memicu sel T di jalur pusat regulasi dan mempertahankan respons imun. Sel prekursor dendritik dibedakan menjadi sel dendritik penginduksi ; seperti faktor granulosit-makrofag, interleukin-4 (IL-4), dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). Sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺ memiliki fungsi penting menyesuaikan reaksi kekebalan terhadap virus dan risiko autoimunitas serta peradangan. Sel T CD4⁺ meningkatkan produksi antibodi spesifik virus melalui stimulasi aktivasi sel B dan, sel T CD8⁺ bersifat sitotoksik dan dapat membunuh sel yang terinfeksi virus (Chaplin, 2010; Mason, 2001; Zhang & Bevan, 2011)

DC dan makrofag dapat melakukan fagositosis sel apoptosis yang terinfeksi oleh virus. Contoh sel epitel apoptosis yang terinfeksi virus dapat difagositosis oleh DC dan makrofag, yang menuju ke presentasi antigen ke sel T. Sel T CD4⁺ mengaktifkan sel B untuk meningkatkan produksi antibodi spesifik virus, sedangkan sel T CD8⁺ berfungsi membunuh sel yang terinfeksi virus. (G. Li & Fan, 2020; McGonagle, Sharif, O'Regan, & Bridgewood, 2020; Ou et al., 2020; Ramos-Casals, Brito-Zerón, López-Guillermo, Khamashta, & Bosch, 2014; F. Wang et al., 2020)

Respons antivirus yang efektif dari kekebalan bawaan dan adaptif, termasuk produksi berbagai sitokin proinflamasi, aktivasi sel T, sel CD4⁺ dan CD8⁺, penting untuk mengendalikan replikasi virus, membatasi penyebaran virus, peradangan dan pembersihan sel T, sel yang terinfeksi. Adanya kerusakan jaringan yang disebabkan virus menyebabkan produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan, perekrutan makrofag dan granulosit proinflamasi, sehingga terjadi badai sitokin (CS: cytokine storms) disebut sebagai macrophage activation syndrome (MAS) atau secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (sHLH), sebagai penyebab kerusakan jaringan lebih lanjut. Data yang diperoleh dari pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 yang berat menunjukkan adanya badai sitokin yang terus berkembang menjadi ARDS. Beberapa ciri pasien infeksi SARS-CoV-2, peningkatan kadar sitokin, penanda serologis, dan gejala klinis, menyerupai sHLH paling sering dipicu oleh infeksi virus. Bukti penting lainnya adalah terjadinya keparahan penyakit berhubungan dengan tingkat sitokin proinflamasi dan subset sel kekebalan (G. Li & Fan, 2020; McGonagle, Sharif, O'Regan, & Bridgewood, 2020; Ou et al., 2020; Ramos-Casals, Brito-Zerón, López-Guillermo, Khamashta, & Bosch, 2014; F. Wang et al., 2020)

Selama infeksi, baik sel imun bawaan dan adaptif secara sinergis berpartisipasi dalam respon anti-virus. Pada pasien infeksi SARS-CoV-2 kasus parah terjadi

Peningkatan dalam jumlah neutrofil, leukosit, dan rasio neutrofil-limfosit (NLR). Limfopenia yang menonjol, menunjukkan gangguan sistem kekebalan, neutrofil dan leukosit limfosit. Tingkat limfosit dan subset sel T yang berperan penting dalam penyeimbangan respon imun bervariasi sesuai dengan jenis virus yang ditimbulkannya. Sesuai mekanisme patologi virus. Banyak study menunjukkan bahwa jumlah total limfosit dan subset sel T berkurang pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 (Cecere, Todd, & Leroith, 2012; T. Li et al., 2004; C. Qin et al., 2020)

Selain sel T, terjadi penurunan sel B dan sel NK adanya hubungan kuat antara penanda inflamasi, termasuk ESR, CRP dan IL-6 dan subset limfosit. Penurunan sel T CD8⁺ dan sel B dianggap sebagai prediktor yang buruk untuk penilaian klinis pasca perawatan. SARS-CoV-2 bertanggung jawab atas disregulasi kekebalan dengan induksi sitokin menyimpang dan respons kemokin, perubahan tingkat subkelompok limfosit dapat mengakibatkan badai sitokin dan kerusakan jaringan lebih lanjut. Respon inflamasi yang berlebihan dengan ciri-ciri cytokine storm menyebabkan perjalanan penyakit yang parah dan memperburuk prognosis pada pasien infeksi SARS-CoV-2 (Tufan et al., 2020; F. Wang et al., 2020)

Status kekebalan bawaan dari pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2. Dalam satu laporan di mana 99 kasus di Wuhan diperiksa, peningkatan total neutrofil (38%), limfosit total berkurang (35%), peningkatan serum IL-6 (52%) dan peningkatan protein c-reaktif (84%) terdeteksi. Peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit juga dikaitkan dengan keparahan penyakit dan mortalitas pada pasien COVID-19. Selain itu, pasien dengan perawatan ICU meningkatkan kadar plasma dari beberapa sitokin bawaan IP-10, MCP-1, MIP-1A, dan TNF α . Karakteristik klinis ini menunjukkan keterlibatan status pro-inflamasi dalam perkembangan dan keparahan penyakit. Peningkatan serum sitokin pro-inflamasi pada awal infeksi SARS-CoV dan MERS-CoV, menunjukkan keparahan penyakit yang dimediasi oleh badai sitokin serupa dengan SARS-CoV-2. Respon imun bawaan yang kuat terhadap infeksi virus sangat bergantung pada respon interferon (IFN) tipe I dan kaskade yang melengkapi dalam mengelola replikasi virus dan inisiasi respon imun adaptif yang efektif (Huang et al., 2020; Mahallawi, Khabour, Zhang, Makhdoum, & Suliman, 2018; Zhou et al., 2020)

Infeksi virus SARS-CoV-2, dimulai sebagai infeksi virus sederhana kemudian menjadi tidak terkendali setelah beberapa saat dan terus berlanjut terjadinya kematian dengan adanya badai sitokin dan kerusakan organ yang serius. Contoh proses terjadinya badai sitokin ; imunitas bawaan adalah mekanisme pertahanan yang terpelihara dengan baik untuk pengenalan dan kontrol patogen dan respon imun adaptif. Pemicu imunitas bawaan yang memadai bergantung pada pendeteksian pola molekuler patogen (PAMP: pathogenic molecular patterns) melalui reseptor (PRRs: Pattern recognition receptors), termasuk reseptor (TLR: toll-like receptors), reseptor Rig-I-Like Receptor (RLR), reseptor nod-like receptor (NLR) dll (Frieman, Heise, & Baric, 2008).

Kemudian Setelah aktivitas melalui PAMPs, PRRs menyerap protein, yang terdiri dari jalur pensinyalan yang kompleks melibatkan beberapa jalur kinase. Jalur pensinyalan ini menghasilkan faktor transkripsi penting. Secara sinergis, agen-agen ini melepaskan interferon tipe I yang disekresikan dan bekerja di

Interferon receptor α / β . Efek antivirus dari interferon tipe I menyebabkan gangguan dengan mekanisme yang berbeda. Kemokin dan sitokin merangsang reaksi inflamasi menyebabkan kerusakan jaringan yang luas, melalui PAMP termasuk lipid, lipoprotein, protein, dan asam nukleat dari bakteri, virus, parasit, dan jamur yang dideteksi oleh TLR. Pengenalan PAMP melalui TLR dapat terjadi di membran sel, lisosom, endosom, serta endositolisosom. Berbagai TLR dapat memicu reaksi biologis yang berbeda melalui stimulasi selanjutnya dari beberapa protein adaptor (Iwanaszko & Kimmel, 2015; Kawai & Akira, 2011; Mogensen, 2009; Perry, Chen, Zheng, Tang, & Cheng, 2005)

Selanjutnya sel T helper menghasilkan sitokin proinflamasi melalui jalur pensinyalan (NF- κ B: nuclear factor-kappaB), NF- κ B berperan dalam mengatur respon imun terhadap infeksi. Sitokin interleukin 17 (IL-17) merangsang monosit dan neutrofil ke area yang terinfeksi melalui inflamasi dan merangsang kaskade sitokin dan kemokin hilir lainnya, termasuk Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 8 (IL-8), Interleukin 21 (IL-21), TNF-beta, dan monosit chemoattractant protein-1 (MCP-1). Respons sel T terhadap protein infeksi SARS-CoV-2, menunjukkan struktur protein virus dapat merangsang protein dominan, efektif, dan respon memori jangka panjang terhadap virus. Imunitas humoral diperlukan untuk mengendalikan fase persisten dari penyakit coronavirus. Respons tipe Th1 adalah kunci untuk pengendalian SARS-CoV dan MERS-CoV berlaku sama untuk SARS-CoV-2. Pasien infeksi SARS-CoV-2 menunjukkan mitigasi yang besar dalam jumlah sel T CD8⁺ dan CD4⁺, yang dapat mengakibatkan produksi sel memori T terganggu dan persistensi pada penderita SARS-CoV-2 (Dittell, 2008; T. Liu, Zhang, Joo, & Sun, 2017; W. J. Liu et al., 2017; Turner, Nedjai, Hurst, & Pennington, 2014)

Sistem komplemen memiliki fungsi kritis dalam respon imun terhadap infeksi infeksi SARS-Cov-2 karena sistem ini memungkinkan deteksi dan respon terhadap partikel virus. Mengingat potensinya untuk merusak jaringan inang, sistem komplemen diatur melalui penghambat protein serum. C3a dan C5a menunjukkan aktivitas proinflamasi yang dapat memulai perekrutan sel inflamasi, seperti aktivasi sel neutrofil. Aktivasi komplemen dan sistem kontak, melalui pembentukan bradikinin, dapat berperan dalam edema paru yang diinduksi SARS-CoV-2. Terjadinya edema paru karena induksi dari bradikinin dan ACE2 adalah ko-reseptor untuk SARS-CoV-2 (G. Li & Fan, 2020; Mirzaei et al., 2020)

Karakteristik Pasien Infeksi SARS-Cov-2 Kasus Berat

Tidak semua orang yang terpapar infeksi SARS-CoV-2 terinfeksi dan tidak semua pasien yang terinfeksi mengembangkan penyakit pernapasan yang parah. Oleh karena itu, infeksi SARS-CoV-2 dapat dibagi menjadi tiga tahap: tahap I, masa inkubasi tanpa gejala dengan atau tanpa virus yang terdeteksi; tahap II, periode gejala tidak parah dengan adanya virus; tahap III, tahap gejala pernapasan parah dengan viral load tinggi. (Guan et al., 2020; Rothe et al., 2020; Shi et al., 2020; D. Wang et al., 2020)

Adapun Kekebalan Tubuh infeksi SARS-CoV-2 pada kasus berat memiliki karakteristik berikut. Pertama, sel penyaji antigen dalam proses produksi, Jumlah sel B berkurang, dan aktivasi sel DC; dendritic cell, berkurang. Kedua, jumlah dan

fungsi sel T tidak konsisten. Meskipun jumlah sel T CD4 + dan sel T CD8 + menurun, namun kemampuan menghasilkan IFN- γ keduanya meningkat, terutama peningkatan kemampuan sel T CD4 +. Peningkatan IL-2R mendukung hiperfungsi Sel T CD4+ dalam patogenesis penyakit. Ketiga, regulasi kekebalan negatif diaktifkan terutama Jumlah sel T-regulator, terutama T-regulator alami. Peningkatan IL-10 pada pasien mendukung aktivasi T-regulator. Respon inflamasi yang terus menerus dan berlebihan pada akhirnya akan menyebabkan apoptosis limfosit, energi limfosit akan terjadi pada tahap infeksi selanjutnya. Dengan demikian, fungsi limfosit bisa sangat berbeda dalam berbagai tahap infeksi. (W. J. Liu et al., 2017; Luo et al., 2019; Feng Wang et al., 2020)

Fungsi paru-paru pada infeksi SARS-Cov-2 secara normal akan dipulihkan ketika mengalami gangguan. Komplikasi terkait ARDS termasuk hipoksia disebabkan karena adanya kerusakan epitel alveolar dan hambatan kapiler endotel, sehingga menyebabkan akumulasi cairan, kolaps alveolar, dan berkurangnya pertukaran gas. Reabsorpsi cairan dan produksi surfaktan melibatkan proses metabolisme oleh sel epitel alveolar. Hambatan epitel alveolar dan endotel kapiler terganggu oleh sinyal inflamasi sel kekebalan. (Janelle S. Ayres, 2020) (J. S. Ayres, 2016; Janelle S. Ayres, 2020; Louie et al., 2012; Siddiqi & Mehra, 2020)

Jumlah Sel Darah Putih Pasien Infeksi SARS-Cov-2

Sejumlah studi klinis melaporkan limfopenia pada sebagian besar pasien dengan infeksi SARS-CoV-2. Limfopenia menjadi penanda terjadinya infeksi SARS-CoV-2 yang parah dan pneumonia. Proporsi pasien limfopenik tertinggi (83,2%) dilaporkan. Pasien infeksi SARS-CoV-2 memiliki jumlah absolut limfosit dan eosinofil yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien pneumonia non-infeksi SARS-CoV-2. Studi lain membandingkan kasus infeksi SARS-CoV-2 antara yang ringan dan parah, terjadi penurunan yang significant jumlah absolut limfosit terutama pada kasus infeksi yang berat dan pasien kritis (Bermejo-Martin et al., 2020; Chen, Guo, Pan, & Zhao, 2020; Jesenak et al., 2020; D. Wang et al., 2020)

Pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 berat sering ditandai dengan neutrofilia. Monositosis juga terjadi secara sporadis, selama tahap pemulihan awal infeksi SARS-CoV-2, terjadi peningkatan CD14+ monosit dengan ekspresi gen inflamasi serta jumlah monosit CD14 ++, IL-1 β +. Pasien yang disertai gangguan paru memiliki jumlah limfosit yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien tanpa gangguan paru. Limfopenia terjadi pada infeksi SARS-CoV-2 dengan koinfeksi influenza. Proporsi limfosit lebih rendah pada kelompok lanjut usia dibandingkan dengan kelompok dewasa dan remaja. Bayi dan anak kecil memiliki perjalanan penyakit lebih ringan, tanpa gejala dan tidak terjadi penurunan jumlah leukosit dan limfosit dibandingkan pasien dewasa. Hal ini dapat dijelaskan dari hasil penelitian dengan adanya kapasitas yang lebih tinggi untuk menghasilkan antibodi alami dengan reaktivitas yang luas, adanya limfositosis fisiologis, perbedaan dalam kompartemen limfosit, interaksi virus-ke-virus di saluran napas, perbedaan dalam ekspresi ACE2, dan respon inflamasi, dan berbagai aspek pada anak-anak (Brodin, 2020; Deza Leon et al., 2020; Wen et al., 2020; M. Q. Zhang et al., 2020; X. Zhang et al., 2020)

Limfosit Pada Infeksi SARS-CoV-2

Limfosit adalah jenis sel darah putih dalam sistem kekebalan tubuh dan leukosit umumnya disebut sel darah putih. Virus SARS-CoV-2 terutama bekerja pada limfosit, terutama sel T CD4+ dan CD8+, Analisis subset limfosit dapat membantu dalam skrining awal perjalanan kritis penyakit. peningkatan dari sitokin dan kemokin proinflamasi, dan penurunan sel T regulator/pengatur berkontribusi pada respons inflamasi yang berlebihan (peningkatan produksi sitokin, sindrom pelepasan sitokin) dengan hilangnya kendali atas respons imun yang merusak dan peningkatan kerusakan jaringan (misalnya di paru-paru). Terkadang respons tubuh terhadap infeksi menjadi sangat berlebihan. contoh, ketika SARS-CoV-2 memasuki paru-paru, akan memicu respons kekebalan, menarik sel-sel kekebalan ke daerah tersebut untuk menyerang virus, yang mengakibatkan peradangan lokal, pada beberapa pasien, tingkat sitokin yang berlebihan/tidak terkontrol akan mengaktifkan lebih banyak sel imun, menyebabkan hiperinflamasi disebut badai sitokin, merupakan kondisi yang dapat membahayakan atau membunuh pasien. Nilai laboratorium yang dilaporkan terkait dengan perkembangan Virus SARS-CoV-2 (penurunan albumin, peningkatan dehidrogenase laktat, alanin aminotransferase, aspartat aminotransferase, bilirubin, kreatinin, troponin jantung, D-dimer, prokalsitonin, dan CRP; Penurunan jumlah limfosit dan eosinofil, dengan penurunan imunitas seluler lainnya, dapat memantau perjalanan penyakit, gejala dan memprediksi resiko terburuk (Jesenak et al., 2020)

Studi imunologi pada infeksi SARS-CoV-2 menunjukkan limfopenia, terutama penurunan sel T darah perifer. Pasien dengan penyakit parah mengalami peningkatan konsentrasi plasma sitokin proinflamasi, termasuk interleukin (IL)-6, IL-10, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1), macrophage inflammatory protein (MIP) 1 α , dan tumor necrosis factor (TNF)- α . Semakin parah kondisi pasien, semakin tinggi tingkat IL-6 mereka. Sel T CD4+ dan CD8+ diaktifkan pada pasien infeksi SARS-CoV-2. Persentase yang lebih tinggi dari reseptor sel T CD4 + dan CD8 + menunjukkan berkurang dan tidak adanya sel T. Kelelahan sel T menyebabkan perkembangan penyakit. Mayoritas sel imun adaptif adalah sel T, dengan penurunan yang signifikan dalam sel T, Sel T CD8+ sebagai sitotoksik primer. Pasien parah menunjukkan sel T sitotoksik patologis yang dapat membunuh virus tetapi dapat menyebabkan cedera paru (Fang et al., 2012; Fujimoto, Pan, Takizawa, & Nakanishi, 2000; Chuan Qin et al., 2020; Small et al., 2001)

Jumlah limfosit perifer yang rendah, terdapat atrofi pada organ limfoid sekunder termasuk kelenjar getah bening dan limpa, di temukan pada pasien Infeksi SARS-CoV-2. Kelenjar getah bening terjadi nekrosis dan atrofi limpa; degenerasi sel limpa yang signifikan; nekrosis hemoragik fokal; proliferasi makrofag, dan peningkatan apoptosis makrofag di limpa. Pewarnaan imunohistokimia menunjukkan penurunan jumlah sel T CD4+ dan sel T CD8+ di kelenjar getah bening dan limpa Di sisi lain, monosit dan makrofag meningkat, yang menjelaskan peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-6, IL-1, tumor necrosis factor (TNF) α , dan IL-8, pada beberapa pasien sebagai

badai sitokin. Sebagian besar sel inflamasi yang menyusup ke paru-paru adalah monosit dan makrofag dan sejumlah sel raksasa berinti banyak yang terkait dengan cedera alveolar difus. (Prete, Favoino, Catacchio, Racanelli, & Perosa, 2020; Z. Xu et al., 2020; Y. Zhang et al., 2020)

Limfosit T, terutama sel T sitotoksik CD8+, adalah sel kekebalan terpenting untuk melindungi dari infeksi virus. Salah satu ciri khas infeksi SARS-CoV-2 adalah menurunnya jumlah limfosit, sehingga jumlah limfosit dapat digunakan sebagai indeks acuan dalam diagnosis infeksi SARS-CoV-2. Sel T CD4 + dan CD8 + secara bertahap menurun dengan meningkatnya keparahan penyakit. Penurunan substansial dalam jumlah limfosit menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 memproduksi sel-sel kekebalan dan menghambat fungsi kekebalan seluler tubuh. Kerusakan limfosit T merupakan faktor yang menyebabkan eksaserbasi pasien. (W. J. Liu et al., 2017; Saeidi et al., 2018; Schmidt & Varga, 2018)

Fungsi limfosit tahap akhir pada pasien SARS-CoV-2 berada dalam status penghambatan, karena respons inflamasi yang berlebihan dapat meningkatkan apoptosis sel T. Namun, sebelum ini terjadi, limfosit berada dalam status hiperfungsi. Pada tahap awal penyakit, terjadi migrasi limfosit dari darah ke paru-paru sehingga menyebabkan defisiensi limfosit dalam darah tepi, yang dimediasi oleh stimulasi antigenik. Uji fungsi limfosit menunjukkan kemampuan memproduksi IFN- γ dari sel T CD8 + meningkat pada pasien dengan kasus yang berat. Jika aktivasi sel T CD8 + tidak dapat menghilangkan virus, sel T CD4 + akan diaktifkan untuk lebih meningkatkan respon kekebalan, sehingga kemampuan sel T CD4+ yang memproduksi IFN- γ sangat meningkat pada pasien SARS-CoV-2 dengan kasus yang berat terjadi hiperfungsi Sel T CD4 + yang memulai sindrom aktivasi makrofag, sehingga menyebabkan badai sitokin (W. J. Liu et al., 2017; Saeidi et al., 2018; Schmidt & Varga, 2018)

Terjadinya peningkatan IL-2R yang mendukung hiperfungsi sel T CD4+. Hilangnya T- regulasi alami dan peningkatan kadar IL-10, juga mendukung hiperfungsi imunitas pada pasien SARS-CoV-2 dengan kasus yang berat. Orang tua memiliki angka kematian yang lebih tinggi setelah infeksi, salah satu alasannya karena mereka memiliki jumlah limfosit yang rendah, terutama sel T CD8+. Karena jumlah limfosit yang tidak mencukupi bermigrasi ke tempat infeksi, inang akan meningkatkan fungsi sel T CD4+, yang akhirnya menyebabkan terjadinya badai sitokin. sitokin normalnya hanya berfungsi sebentar dan akan berhenti saat respons kekebalan tubuh tiba di daerah infeksi. Pada kondisi badai sitokin, sitokin terus mengirimkan sinyal sehingga sel-sel kekebalan tubuh terus berdatangan dan bereaksi di luar kendali. Paru-paru pun bisa mengalami peradangan berat karena sistem kekebalan tubuh berusaha membunuh virus. Peradangan pada paru-paru terus terjadi meski infeksi sudah selesai. (W. J. Liu et al., 2017; Luo et al., 2019; Feng Wang et al., 2020)

Limfosit T berperan sentral dalam perlindungan terhadap virus corona, sehingga adanya hubungan limfosit dan subpopulasinya terhadap perjalanan klinis dan komplikasi Infeksi SARS-CoV-2 Sebuah studi pada 752 pasien di analisis subpopulasi limfosit (CD3 + , CD4 + , CD8 +) Limfosit CD3 + di bawah 900 sel / mm³ , CD4 + di bawah 500 sel / mm³ , dan CD8 + limfosit di bawah 300 sel / mm³ dianggap subjek berisiko lebih tinggi terinfeksi. Selain itu, penurunan

produksi IFN- γ oleh sel T CD4 + terjadi pada kasus yang parah. COVID-19 (Jesenak, Brndiarova et al. 2020)

Pada studi lain, pasien unit perawatan non-intensif pada jumlah sel T total, CD4+ dan CD8+ lebih rendah dari 800, 400, dan 300/ μ L, yang memerlukan perhatian dan intervensi walaupun tidak disertai gejala yang parah, tetapi beresiko terjadi kerusakan lebih lanjut. Jumlah limfosit T yang rendah dan subsetnya (total CD3 + <200/ μ L, CD4 + <100/ μ L, dan CD8 + <100/ μ L) secara signifikan dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih tinggi. Nilai peringatan untuk memprediksi kematian sel limfosit, CD3+, CD4+, CD8+ ,dan CD19 + di rumah sakit adalah 559, 235, 104, 85, dan 82. Penurunan jumlah limfosit CD8+ lebih sering terjadi daripada penurunan CD4+, disebabkan hubungan keterlibatan paru dan perkembangan pneumonia. Sel sitotoksik T CD8+, berfungsi untuk eliminasi virus dengan memproduksi banyak molekul yang aktif secara biologis, seperti perforin, granzim, dan interferon, sehingga penurunan dan disfungsi jumlah sel T CD8 + pada pasien Infeksi SARS-CoV-2 yang parah signifikan berpengaruh dan hilangnya kendali atas produksi virus (Diao et al., 2020, Xu et al., 2020, Liu et al., 2020).

Rata-rata intensitas fluoresensi ekspresi sel T CD8+ pada sel T sitotoksik meningkat secara signifikan, menjadi tanda hiperaktivasi sel T sitotoksik sebagai respon terhadap Infeksi SARS-CoV-2 . Analisis sel T menunjukkan hasil laboratorium dari 452 pasien dan 286 didiagnosis dengan infeksi parah terjadi penurunan sel T, terutama sel T CD4+, dan sel T pembantu memori, sel CD28 + dan sel T regulatori (Qin et. al., 2020).

Sel T Regulator Pada Infeksi SARS-CoV-2

Data penelitian terbaru menunjukkan infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan disregulasi kekebalan melalui pengaruh subset sel T. Terjadi penurunan sel T yang signifikan pada kasus infeksi SARS-CoV-2 yang parah, yaitu sel T pembantu (CD3+, CD4+); sel T penekan sitotoksik (CD3+, CD8+); sel T regulator; Sel T regulator bertanggung jawab untuk pemeliharaan homeostasis kekebalan dengan menekan aktivasi, proliferasi, dan fungsi proinflamasi dari kebanyakan limfosit termasuk sel T CD4+, sel T CD8+ , sel NK, dan sel B. Sel T regulator sangat penting dalam pemeliharaan homeostasis kekebalan di berbagai subpopulasi sel T dan aktivitasnya, menjadi penentu respons imun yang efektif dan seimbang. Sehingga, penurunan jumlah dan fungsi sel T regulator menjadi perhatian khusus sebagai target terapi potensial (Ganji et al., 2020, Wang F. et al., 2020, Ling et al., 2020, Yao et al., 2020).

Selain itu, persentase sel T naif meningkat sementara persentase sel T memori dan sel T penekan sitotoksik CD28+ menurun pada pasien infeksi SARS-CoV-2 yang parah. Keseimbangan antara sel T naif dan sel T memori sangat penting untuk memediasi respon imun yang efisien. Sel T naif adalah sel T yang telah didiferensiasikan dalam sumsum tulang, dan menjalani proses seleksi pusat di timus, dapat berubah menjadi sel T pembantu (CD4+) atau sel T sitotoksik (CD8+). (Chuan Qin et al., 2020; Russell, Millar, & Baillie, 2020; Tufan, Avanoğlu Güler, & Matucci-Cerinic, 2020).

Haplotipe HLA dan infeksi SARS-Cov-2

Respon sistem imun dan kerentanan terhadap berbagai infeksi ditentukan oleh banyak faktor, di antaranya haplotipe HLA; Histocompatibility Antigen Locus. Respons seluler spesifik akan dimodifikasi oleh haplotipe HLA spesifik, yang dapat memengaruhi karakteristik kekebalan anti-virus yang berkembang dan kemanjurannya dalam pencapaian pengendalian terhadap infeksi virus, Aktivasi sel-T dikompromikan oleh sel penyaji antigen yang terinfeksi. (HLA) adalah kandidat prototipe untuk kerentanan genetik untuk penyakit menular. Variabilitas lokus Haplotipe HLA dihasilkan dari tekanan selektif selama ko-evolusi patogen. (Shi et al., 2020, Shin et al., 2019).

Ahli imunologi telah menemukan bahwa reseptor antigen sel-T, pada CD4+ atau Sel T CD8 + mampu mengenali struktur konformasi dari antigen-binding-groove bersama dengan peptida. Sehingga, haplotipe HLA yang berbeda dikaitkan dengan kerentanan penyakit yang berbeda. Repertoar molekul HLA yang menyusun haplotipe menentukan kelangsungan hidup selama evolusi. Molekul HLA memiliki kekhususan pengikatan yang meningkat ke peptida virus SARS-CoV-2 pada permukaan sel yang menghadirkan antigen. Kerentanan terhadap berbagai penyakit menular seperti tuberkulosis, kusta, HIV, hepatitis B, dan influenza dikaitkan dengan haplotipe HLA spesifik. Haplotipe MHC kelas II tertentu berhubungan dengan kerentanan terhadap influenza. Pada manusia, HLA kelas I juga dikaitkan dengan infeksi H1N1: HLA-A * 11, HLA-B * 35, sehingga perlu untuk mengidentifikasi alel, baik kelas I atau II, yang menunjukkan induksi imunitas pelindung. Setelah alel dominan teridentifikasi, perangkat deteksi sederhana dapat dikembangkan pada pasien infeksi SARS-CoV-2 (Blackwell, Jamieson, & Burgner, 2009; Dutta & Dutta, 2018; Matzaraki, Kumar, Wijmenga, & Zhernakova, 2017)

Limfopenia/ Limfositopenia Pada Pasien Infeksi SARS-Cov-2

Limfopenia berat adalah tanda awal, yang diawali adanya masalah paru-paru, dan cenderung menjadi normal saat kondisi pasien membaik. Limfopenia termasuk di antara kriteria diagnostik di Cina. Meskipun jumlahnya rendah, limfosit CD4+ dan CD8+ . Jumlah leukosit dan neutrofil total serta NLR meningkat terutama pada kasus yang parah; NLR dapat digunakan sebagai parameter tindak lanjut pada pasien dengan infeksi virus SARS-CoV-2. Umumnya, jumlah limfosit sel T CD8+ pulih dalam 2-3 bulan, butuh waktu satu tahun untuk sel T memori dan limfosit T CD4+ kembali pulih pada infeksi SARS CoV.(L. Li, Zhang, He, Gong, & Chen, 2020; Lin, Lu, Cao, & Li, 2020; Soy et al., 2020)

Pada pasien infeksi SARS-CoV-2 kasus berat, usia dan proporsi penyakit yang mendasari lebih tinggi, dan koinfeksi juga terjadi, 63% -70.3% pasien memiliki limfopenia dan jumlah limfosit pada tingkat yang rendah. Studi terbaru infeksi SARS-CoV-2 dapat mempengaruhi limfosit T terutama sel CD4 + dan CD8+, yang terlibat dalam proses patologis. Perkembangan limfopenia pada pasien dengan kasus yang berat terkait dengan penurunan jumlah absolut sel T secara signifikan, terutama Sel T CD8+., tetapi tidak dengan jumlah absolut sel B dan sel NK. Penurunan sel T pada kelompok pasien kasus yang berat mencapai

puncaknya dalam minggu pertama selama perjalanan penyakit, dan kemudian jumlah sel T secara bertahap meningkat selama minggu kedua dan pulih ke tingkat yang sama dengan kelompok pasien ringan pada minggu ketiga. (D. Chang et al., 2020; G. Chen et al., 2020; Huang et al., 2020; J. Liu et al., 2020; D. Wang et al., 2020; Yang et al., 2020)

Pada kasus yang parah, pasien infeksi SARS-CoV-2 memiliki konsentrasi IL-6, IL-10, IL-2 dan IFN- γ yang lebih tinggi dalam serum dibandingkan kasus ringan, menunjukkan besarnya jumlah sitokin dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit. Selain itu, sel T penting untuk meredam respons imun bawaan yang terlalu aktif selama infeksi virus. Sehingga hilangnya sel T selama infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan respons inflamasi yang memburuk. Perubahan kinetik jumlah sel T berkorelasi terbalik dengan perubahan kinetik dari sebagian besar kadar sitokin yang diperiksa dalam darah tepi pada pasien infeksi SARS-CoV-2 yang berat. Sementara jumlah sel T turun ke tingkat terendah pada 4-6 hari setelah onset penyakit, kadar serum IL-10, IL-2, IL-4, TNF- α dan IFN- γ mencapai puncaknya dan pemulihan jumlah sel T dikaitkan dengan penurunan kadar serum IL-6, IL-10, IL-2, IL-4, TNF- α dan IFN- γ . (Kim et al., 2007; Palm & Medzhitov, 2007)

Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) adalah faktor prognostik paling penting yang mempengaruhi prognosis untuk infeksi SARS-CoV-2 kasus berat dan penanda imunologi (misalnya, sel T CD4 + , sel T CD8 + , NLR) cenderung menjadi prediktor independen untuk tingkat keparahan dan kemanjuran pengobatan. Sehingga, peningkatan jumlah neutrofil menunjukkan intensitas respons inflamasi pada pasien infeksi SARS-CoV-2. Selain itu, penurunan jumlah limfosit menunjukkan kerusakan sistem imun akibat infeksi virus. NLR dapat berfungsi sebagai faktor yang mencerminkan intensitas ketidakseimbangan inflamasi dan respon imun pada pasien infeksi SARS-CoV-2. Sel T CD8 + adalah limfosit utama yang jumlahnya menurun dan NLR dapat berfungsi sebagai faktor untuk memprediksi kejadian penyakit parah pada pasien infeksi SARS-CoV-2. (Yuwei Liu et al., 2020; C. Qin et al., 2020; F. Wang et al., 2020) karakteristik imunologi darah tepi pada pasien menunjukkan jumlah neutrofil dan sel T, terutama sel T CD8 + , serta kadar sitokin inflamasi dalam darah tepi berkorelasi secara dinamis dengan tingkat keparahan penyakit. (J. Liu et al., 2020)

Limfositopenia sering terjadi pada pasien infeksi SARS-CoV-2 kasus berat, cytokine release syndrome (CRS) yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 harus dimediasi oleh leukosit selain sel T, seperti pada pasien yang menerima terapi CAR-T; jumlah sel darah putih yang tinggi sering terjadi, sehubungan dengan limfositopenia, sebagai kriteria diagnostik diferensial untuk SARS-CoV-2 pemblokiran IL-6, IL-1 dan TNF dapat menguntungkan pasien. Mesenchymal stromal / stem cells (MSCs) perlu diaktifkan oleh IFN γ untuk menggunakan efek antiinflamasinya, yang tidak ada pada pasien yang terkena dampak parah karena sel T tidak diaktifkan dengan baik oleh infeksi SARS-CoV-2. MSC dengan sitokin dapat lebih efektif dalam menekan respon imun hiperaktif dan meningkatkan perbaikan jaringan, karena MSC efektif dalam kerusakan paru akut yang diinduksi LPS.(G. Wang et al., 2018; Y. Wang, Chen, Cao, & Shi, 2014)

Pemeriksaan histologis pada pasien infeksi SARS-CoV-2 yang berat, menunjukkan kerusakan alveolar difus bilateral dengan eksudat fibromiksoid seluler. Paru kanan menunjukkan deskuamasi jelas dari pneumosit dan pembentukan membran hialin, yang menunjukkan ARDS. Jaringan paru-paru kiri menunjukkan edema paru dengan pembentukan membran hialin, menunjukkan ARDS fase awal Infiltrat inflamasi mononuklear interstisial, yang didominasi oleh limfosit, terlihat di kedua paru. Sel-sel syncytial berinti banyak dengan pneumosit yang membesar atipikal yang ditandai dengan nukleus besar, sitoplasma granular amfofilik, dan nukleolus menonjol diidentifikasi di ruang intra-alveolar, menunjukkan perubahan mirip sitopatik virus. Limfopenia adalah ciri umum pada pasien dengan COVID-19 dan merupakan faktor penting yang terkait dengan tingkat keparahan dan kematian penyakit.(Z. Xu et al., 2020) Catanzaro et al., 2020; Mirzaei et al., 2020)

Eosinopenia Pada Pasien SARS-Cov-2.

Eosinofil memiliki sifat antivirus. Beberapa protein granular diturunkan dari eosinofil menunjukkan aktivitas antivirus terhadap virus RNA. Eosinofil mampu menghasilkan oksida nitrat yang dapat menginduksi proliferasi dan aktivasi sel T CD8+ sebagai respons terhadap paparan virus atau virus-peptida. Eosinofil juga mendukung pembersihan virus. Eosinopenia menjadi perhatian khusus, ditemukan leukopenia, limfositopenia, dan eosinopenia sering terjadi pada Pasien Infeksi SARS-Cov-2 jika dibandingkan dengan pasien lain. Investigasi terperinci dari 140 pasien rawat inap, menunjukkan eosinopenia dan limfopenia menjadi indikator potensial dengan nilai diagnostik dan prognostik yang buruk sebaliknya peningkatan eosinofil selama pengobatan menjadi indikator terbaik untuk perbaikan klinis (Flores-Torres, Salinas-Carmona, Salinas, & Rosas-Taraco, 2019; Jesenak et al., 2020; Y. X. Li et al., 2020; Lindsley, Schwartz, & Rothenberg, 2020; Y. Liu, Chen, Tang, & Guo, 2020; M. Q. Zhang et al., 2020)

SIMPULAN DAN SARAN

Respons antivirus yang efektif dari kekebalan bawaan dan adaptif, termasuk produksi berbagai sitokin proinflamasi, aktivasi sel T, sel CD4+ dan CD8+, penting untuk mengendalikan replikasi virus, membatasi penyebaran virus, peradangan dan pembersihan sel yang terinfeksi. Adanya kerusakan jaringan yang disebabkan virus menyebabkan produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan, perekrutan makrofag dan granulosit proinflamasi, sehingga terjadi badai sitokin sebagai penyebab kerusakan jaringan lebih lanjut. pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 yang berat menunjukkan adanya badai sitokin yang terus berkembang menjadi ARDS.

Diharapkan kajian literatur tentang sistem inunitas dan badai sitokin dapat menjadi acuan dan Wacana, Dasar berfikir untuk penelitian infeksi SARS-Cov-2 Dapat meningkatkan ilmu, pengetahuan yang berhubungan dengan sistem imunitas, dan mampu mengaplikasikan dengan tetap terus meningkatkan sistem imun untuk melawan virus infeksi SARS-Cov-2

DAFTAR PUSTAKA

- Ayres, J. S. (2016). Cooperative Microbial Tolerance Behaviors in Host-Microbiota Mutualism. *Cell*, 165(6), 1323-1331. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.049
- Ayres, J. S. (2020). Surviving COVID-19: A disease tolerance perspective. *Science advances*, 6(18), eabc1518-eabc1518. doi: 10.1126/sciadv.abc1518
- Balato, A., Unutmaz, D., & Gaspari, A. A. (2009). Natural killer T cells: an unconventional T-cell subset with diverse effector and regulatory functions. *J Invest Dermatol*, 129(7), 1628-1642. doi: 10.1038/jid.2009.30
- Belouzard, S., Millet, J. K., Licitra, B. N., & Whittaker, G. R. (2012). Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses*, 4(6), 1011-1033. doi: 10.3390/v4061011
- Benoit, M., Desnues, B., & Mege, J. L. (2008). Macrophage polarization in bacterial infections. *J Immunol*, 181(6), 3733-3739. doi: 10.4049/jimmunol.181.6.3733
- Bermejo-Martin, J. F., Almansa, R., Menéndez, R., Mendez, R., Kelvin, D. J., & Torres, A. (2020). Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection. *The Journal of infection*, 80(5), e23-e24. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.029
- Blackwell, J. M., Jamieson, S. E., & Burgner, D. (2009). HLA and infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*, 22(2), 370-385, Table of Contents. doi: 10.1128/cmr.00048-08
- Bosch, B. J., van der Zee, R., de Haan, C. A., & Rottier, P. J. (2003). The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol*, 77(16), 8801-8811. doi: 10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003
- Brodin, P. (2020). Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*, 109(6), 1082-1083. doi: 10.1111/apa.15271
- Catanzaro, M., Fagiani, F., Racchi, M., Corsini, E., Govoni, S., & Lanni, C. (2020). Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther*, 5(1), 84-84. doi: 10.1038/s41392-020-0191-1
- Cavaillon, J.-M., & Adib-Conquy, M. (2010). Immune status in sepsis: the bug, the site of infection and the severity can make the difference. *Critical care (London, England)*, 14(3), 167-167. doi: 10.1186/cc9046
- Cecere, T. E., Todd, S. M., & Leroith, T. (2012). Regulatory T cells in arterivirus and coronavirus infections: do they protect against disease or enhance it? *Viruses*, 4(5), 833-846. doi: 10.3390/v4050833
- Chang, D., Lin, M., Wei, L., Xie, L., Zhu, G., Dela Cruz, C. S., & Sharma, L. (2020). Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1092-1093. doi: 10.1001/jama.2020.1623

- Chang, F.-Y., Chen, H.-C., Chen, P.-J., Ho, M.-S., Hsieh, S.-L., Lin, J.-C., . . . Sytwu, H.-K. (2020). Immunologic aspects of characteristics, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of biomedical science*, 27(1), 72-72. doi: 10.1186/s12929-020-00663-w
- Channappanavar, R., & Perlman, S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*, 39(5), 529-539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x
- Channappanavar, R., Zhao, J., & Perlman, S. (2014). T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol Res*, 59(1-3), 118-128. doi: 10.1007/s12026-014-8534-z
- Chaplin, D. D. (2010). Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*, 125(2 Suppl 2), S3-23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.980
- Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., . . . Ning, Q. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*, 130(5), 2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244
- Chen, Y., Guo, Y., Pan, Y., & Zhao, Z. J. (2020). Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*, 525(1), 135-140. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071
- Colonna, M., Pulendran, B., & Iwasaki, A. (2006). Dendritic cells at the host-pathogen interface. *Nat Immunol*, 7(2), 117-120. doi: 10.1038/ni0206-117
- Crayne, C. B., Albeituni, S., Nichols, K. E., & Cron, R. Q. (2019). The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Frontiers in immunology*, 10, 119. doi: 10.3389/fimmu.2019.00119
- Deza Leon, M. P., Redzepi, A., McGrath, E., Abdel-Haq, N., Shawaqfeh, A., Sethuraman, U., . . . Asmar, B. (2020). COVID-19-Associated Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 9(3), 407-408. doi: 10.1093/jpids/piaa061
- Ding, Y., He, L., Zhang, Q., Huang, Z., Che, X., Hou, J., . . . Jiang, S. (2004). Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*, 203(2), 622-630. doi: 10.1002/path.1560
- Dittel, B. N. (2008). CD4 T cells: Balancing the coming and going of autoimmune-mediated inflammation in the CNS. *Brain Behav Immun*, 22(4), 421-430. doi: 10.1016/j.bbi.2007.11.010
- Dutta, M., & Dutta, P. (2018). Polymorphism of HLA class I and class II alleles in influenza A(H1N1)pdm09 virus infected population of Assam, Northeast India. 90(5), 854-860. doi: 10.1002/jmv.25018
- Fang, M., Siciliano, N. A., Hersperger, A. R., Roscoe, F., Hu, A., Ma, X., . . . Sigal, L. J. (2012). Perforin-dependent CD4+ T-cell cytotoxicity contributes to control a murine poxvirus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(25), 9983-9988. doi: 10.1073/pnas.1202143109

- Flores-Torres, A. S., Salinas-Carmona, M. C., Salinas, E., & Rosas-Taraco, A. G. (2019). Eosinophils and Respiratory Viruses. *Viral Immunol*, 32(5), 198-207. doi: 10.1089/vim.2018.0150
- Frieman, M., Heise, M., & Baric, R. (2008). SARS coronavirus and innate immunity. *Virus Res*, 133(1), 101-112. doi: 10.1016/j.virusres.2007.03.015
- Fujimoto, I., Pan, J., Takizawa, T., & Nakanishi, Y. (2000). Virus clearance through apoptosis-dependent phagocytosis of influenza A virus-infected cells by macrophages. *J Virol*, 74(7), 3399-3403. doi: 10.1128/jvi.74.7.3399-3403.2000
- García, L. F. (2020). Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Frontiers in immunology*, 11, 1441-1441. doi: 10.3389/fimmu.2020.01441
- Gilliet, M., Cao, W., & Liu, Y. J. (2008). Plasmacytoid dendritic cells: sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases. *Nature reviews. Immunology*, 8(8), 594-606. doi: 10.1038/nri2358
- Gordon, S. (2003). Alternative activation of macrophages. *Nature reviews. Immunology*, 3(1), 23-35. doi: 10.1038/nri978
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., . . . Zhong, N. S. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*, 382(18), 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M., Lely, A., Navis, G. v., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 631-637.
- Hiemstra, P. S. (2007). The role of epithelial beta-defensins and cathelicidins in host defense of the lung. *Exp Lung Res*, 33(10), 537-542. doi: 10.1080/01902140701756687
- Holmskov, U., Thiel, S., & Jensenius, J. C. (2003). Collections and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense. *Annu Rev Immunol*, 21, 547-578. doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.140954
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., . . . Gu, X. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
- Iwanaszko, M., & Kimmel, M. (2015). NF- κ B and IRF pathways: cross-regulation on target genes promoter level. *BMC Genomics*, 16(1), 307. doi: 10.1186/s12864-015-1511-7
- Jesenak, M., Brndiarova, M., Urbancikova, I., Rennerova, Z., Vojtkova, J., Bobcakova, A., . . . Banovcin, P. (2020). Immune Parameters and COVID-19 Infection - Associations With Clinical Severity and Disease Prognosis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 364-364. doi: 10.3389/fcimb.2020.00364

- Jonsson, A. H., & Yokoyama, W. M. (2009). Natural killer cell tolerance licensing and other mechanisms. *Adv Immunol*, 101, 27-79. doi: 10.1016/s0065-2776(08)01002-x
- Kawai, T., & Akira, S. (2011). Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*, 34(5), 637-650. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.006
- Kennedy, A. D., & DeLeo, F. R. (2009). Neutrophil apoptosis and the resolution of infection. *Immunol Res*, 43(1-3), 25-61. doi: 10.1007/s12026-008-8049-6
- Kim, K. D., Zhao, J., Auh, S., Yang, X., Du, P., Tang, H., & Fu, Y. X. (2007). Adaptive immune cells temper initial innate responses. *Nature medicine*, 13(10), 1248-1252. doi: 10.1038/nm1633
- Letko, M., & Marzi, A. (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. 5(4), 562-569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y
- Li, G., & Fan, Y. (2020). Coronavirus infections and immune responses. 92(4), 424-432. doi: 10.1002/jmv.25685
- Li, K., Hao, Z., Zhao, X., Du, J., & Zhou, Y. (2020). SARS-CoV-2 infection-induced immune responses: Friends or foes? *Scandinavian journal of immunology*, 92(2), e12895-e12895. doi: 10.1111/sji.12895
- Li, L., Zhang, B., He, B., Gong, Z., & Chen, X. (2020). Critical patients with coronavirus disease 2019: Risk factors and outcome nomogram. *Journal of Infection*, 80(6), e37-e38. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.025
- Li, T., Qiu, Z., Zhang, L., Han, Y., He, W., Liu, Z., . . . Wang, A. (2004). Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis*, 189(4), 648-651. doi: 10.1086/381535
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*, 10(2), 102-108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001
- Li, Y. X., Wu, W., Yang, T., Zhou, W., Fu, Y. M., Feng, Q. M., & Ye, J. M. (2020). [Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 59(5), 372-374. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20200221-00114
- Lin, L., Lu, L., Cao, W., & Li, T. (2020). Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*, 9(1), 727-732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199
- Lindsley, A. W., Schwartz, J. T., & Rothenberg, M. E. (2020). Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol*, 146(1), 1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.021
- Liu, J., Li, S., Liu, J., Liang, B., Wang, X., Wang, H., . . . Zheng, X. (2020). Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*, 55, 102763-102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763

- Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Sun, S. C. (2017). NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*, 2, 17023-. doi: 10.1038/sigtrans.2017.23
- Liu, W. J., Zhao, M., Liu, K., Xu, K., Wong, G., Tan, W., & Gao, G. F. (2017). T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res*, 137, 82-92. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.11.006
- Liu, Y., Chen, H., Tang, K., & Guo, Y. (2020). Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *The Journal of infection*.
- Liu, Y., Du, X., Chen, J., Jin, Y., Peng, L., Wang, H. H. X., . . . Zhao, Y. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *The Journal of infection*, 81(1), e6-e12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002
- Louie, J. K., Yang, S., Acosta, M., Yen, C., Samuel, M. C., Schechter, R., . . . Uyeki, T. M. (2012). Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 55(9), 1198-1204. doi: 10.1093/cid/cis636
- Luo, Y., Xie, Y., Zhang, W., Lin, Q., Tang, G., Wu, S., . . . Sun, Z. (2019). Combination of lymphocyte number and function in evaluating host immunity. *Aging (Albany NY)*, 11(24), 12685-12707. doi: 10.18632/aging.102595
- Mahallawi, W. H., Khabour, O. F., Zhang, Q., Makhdoum, H. M., & Suliman, B. A. (2018). MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine*, 104, 8-13. doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.025
- Mason, D. (2001). T-cell-mediated control of autoimmunity. *Arthritis Res*, 3(3), 133-135. doi: 10.1186/ar289
- Matzaraki, V., Kumar, V., Wijmenga, C., & Zhernakova, A. (2017). The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genome Biol*, 18(1), 76. doi: 10.1186/s13059-017-1207-1
- McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*, 19(6), 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537
- Minai-Fleminger, Y., & Levi-Schaffer, F. (2009). Mast cells and eosinophils: the two key effector cells in allergic inflammation. *Inflamm Res*, 58(10), 631-638. doi: 10.1007/s00011-009-0042-6
- Mirzaei, R., Karampoor, S., Sholeh, M., Moradi, P., Ranjbar, R., & Ghasemi, F. (2020). A contemporary review on pathogenesis and immunity of COVID-19 infection. *Molecular biology reports*, 47(7), 5365-5376. doi: 10.1007/s11033-020-05621-1
- Mogensen, T. H. (2009). Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev*, 22(2), 240-273, Table of Contents. doi: 10.1128/cmr.00046-08

- Naik, S. H., Sathe, P., Park, H. Y., Metcalf, D., Proietto, A. I., Dakic, A., . . . Shortman, K. (2007). Development of plasmacytoid and conventional dendritic cell subtypes from single precursor cells derived in vitro and in vivo. *Nat Immunol*, 8(11), 1217-1226. doi: 10.1038/ni1522
- Ou, X., Liu, Y., Lei, X., Li, P., Mi, D., Ren, L., . . . Wang, J. (2020). Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *11(1)*, 1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9
- Palm, N. W., & Medzhitov, R. (2007). Not so fast: adaptive suppression of innate immunity. *Nature medicine*, 13(10), 1142-1144. doi: 10.1038/nm1007-1142b
- Perry, A. K., Chen, G., Zheng, D., Tang, H., & Cheng, G. (2005). The host type I interferon response to viral and bacterial infections. *Cell Res*, 15(6), 407-422. doi: 10.1038/sj.cr.7290309
- Prete, M., Favoino, E., Catakchio, G., Racanelli, V., & Perosa, F. (2020). SARS-CoV-2 Inflammatory Syndrome. Clinical Features and Rationale for Immunological Treatment. *International journal of molecular sciences*, 21(9), 3377. doi: 10.3390/ijms21093377
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., . . . Tian, D.-S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., . . . Tian, D. S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
- Rabi, F. A., & Al Zoubi, M. S. (2020). SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *9(3)*. doi: 10.3390/pathogens9030231
- Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., López-Guillermo, A., Khamashta, M. A., & Bosch, X. (2014). Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet (London, England)*, 383(9927), 1503-1516. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61048-x
- Robin, C., Bollerot, K., Mendes, S., Haak, E., Crisan, M., Cerisoli, F., . . . Dzierzak, E. (2009). Human placenta is a potent hematopoietic niche containing hematopoietic stem and progenitor cells throughout development. *Cell Stem Cell*, 5(4), 385-395. doi: 10.1016/j.stem.2009.08.020
- Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P., Bretzel, G., Froeschl, G., Wallrauch, C., . . . Hoelscher, M. (2020). Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *The New England journal of medicine*, 382(10), 970-971. doi: 10.1056/NEJMc2001468
- Russell, C. D., Millar, J. E., & Baillie, J. K. (2020). Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 473-475. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30317-2

- Saeidi, A., Zandi, K., Cheok, Y. Y., Saeidi, H., Wong, W. F., Lee, C. Y. Q., . . . Shankar, E. M. (2018). T-Cell Exhaustion in Chronic Infections: Reversing the State of Exhaustion and Reinvigorating Optimal Protective Immune Responses. *Frontiers in immunology*, 9, 2569. doi: 10.3389/fimmu.2018.02569
- Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Sirotti, S., Marotto, D., Ardizzone, S., Rizzardini, G., . . . Galli, M. (2020). COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*, 38(2), 337-342.
- Schmidt, M. E., & Varga, S. M. (2018). The CD8 T Cell Response to Respiratory Virus Infections. *Frontiers in immunology*, 9, 678. doi: 10.3389/fimmu.2018.00678
- Schroeder, J. T. (2009). Basophils beyond effector cells of allergic inflammation. *Adv Immunol*, 101, 123-161. doi: 10.1016/s0065-2776(08)01004-3
- Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X., . . . Melino, G. (2020). COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell death and differentiation*, 27(5), 1451-1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3
- Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*, 39(5), 405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
- Sjöberg, A. P., Trouw, L. A., & Blom, A. M. (2009). Complement activation and inhibition: a delicate balance. *Trends Immunol*, 30(2), 83-90. doi: 10.1016/j.it.2008.11.003
- Small, B. A., Dressel, S. A., Lawrence, C. W., Drake, D. R., 3rd, Stoler, M. H., Enelow, R. I., & Braciale, T. J. (2001). CD8(+) T cell-mediated injury in vivo progresses in the absence of effector T cells. *J Exp Med*, 194(12), 1835-1846. doi: 10.1084/jem.194.12.1835
- Soy, M., Keser, G., Atagündüz, P., Tabak, F., Atagündüz, I., & Kayhan, S. (2020). Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clinical rheumatology*, 39(7), 2085-2094. doi: 10.1007/s10067-020-05190-5
- Tufan, A., Avanoğlu Güler, A., & Matucci-Cerinic, M. (2020). COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turkish journal of medical sciences*, 50(SI-1), 620-632. doi: 10.3906/sag-2004-168
- Turner, M. D., Nedjai, B., Hurst, T., & Pennington, D. J. (2014). Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta*, 1843(11), 2563-2582. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., . . . Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Wang, F., Hou, H., Luo, Y., Tang, G., Wu, S., Huang, M., . . . Sun, Z. (2020). The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different

- severity of illness. *JCI insight*, 5(10), e137799. doi: 10.1172/jci.insight.137799
- Wang, F., Nie, J., Wang, H., Zhao, Q., Xiong, Y., Deng, L., . . . Zhang, Y. (2020). Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*, 221(11), 1762-1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150
- Wang, G., Cao, K., Liu, K., Xue, Y., Roberts, A. I., Li, F., . . . Shi, Y. (2018). Kynurenic acid, an IDO metabolite, controls TSG-6-mediated immunosuppression of human mesenchymal stem cells. *25(7)*, 1209-1223. doi: 10.1038/s41418-017-0006-2
- Wang, Y., Chen, X., Cao, W., & Shi, Y. (2014). Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. *Nat Immunol*, 15(11), 1009-1016. doi: 10.1038/ni.3002
- Wen, W., Su, W., Tang, H., Le, W., Zhang, X., Zheng, Y., . . . Wang, H. (2020). Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov*, 6, 31. doi: 10.1038/s41421-020-0168-9
- Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., . . . Chen, Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*, 12(1), 8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., . . . Wang, F.-S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(4), 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., . . . Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), 475-481. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30079-5
- Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*, 215, 108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427
- Zhang, M. Q., Wang, X. H., Chen, Y. L., Zhao, K. L., Cai, Y. Q., An, C. L., . . . Mu, X. D. (2020). [Clinical features of 2019 novel coronavirus pneumonia in the early stage from a fever clinic in Beijing]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 43(3), 215-218. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.015
- Zhang, N., & Bevan, M. J. (2011). CD8(+) T cells: foot soldiers of the immune system. *Immunity*, 35(2), 161-168. doi: 10.1016/j.immuni.2011.07.010
- Zhang, X., Cai, H., Hu, J., Lian, J., Gu, J., Zhang, S., . . . Yang, Y. (2020). Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infect Dis*, 94, 81-87. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.040
- Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S., Xia, P., Cao, W., Jiang, W., . . . Zhang, S. (2020). Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 382(17), e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575

Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., . . . Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7