

## Scoping Review: Peranan Autoimunitas dalam Patogenesis Covid-19

**Namira Putri Hermawan\*, Maya Tejasari, Waya Nurruhyuliawati**

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

\*namiraputrihermawan@gmail.com, mayatejasari@gmail.com, wayaajah@yahoo.com

**Abstract.** COVID-19 merupakan suatu penyakit yang menjadi wabah baru di dunia saat ini. COVID-19 disebabkan oleh Corona virus baru yaitu severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) atau yang sebelumnya dikenal dengan sebutan novel Coronavirus 2019 (2019-nCov). Gejala utama yang paling umum dari COVID-19 adalah demam, batuk kering, takipnea, dan sesak napas. Pada kasus infeksi oleh virus, akan ada perubahan jumlah leukosit, rusaknya fungsi enzim hati, dan meningkatnya sitokin inflamasi plasma. Orang dengan COVID-19 yang mengalami sindrom badai sitokin akan menyebabkan peningkatan respon imun sehingga akan mengarah ke autoimunitas karena ada biomimikri protein pada SARS-CoV-2 sebagai antigen. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran autoimunitas dalam patogenesis COVID-19. Jenis penelitian yang digunakan adalah scoping review. Dalam penelitian ini sampel terdiri dari 7 artikel penelitian yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dari database jurnal Science Direct, Spingerlink, dan PubMed. Penelitian ini dilakukan pada periode Maret-Desember 2021. Hasil yang diperoleh dalam 7 artikel menyatakan bahwa ditemukan hubungan mekanisme autoimunitas dengan patogenesis COVID-19. Dari 2 jurnal menyatakan bahwa terdapat kegagalan organ yang lebih tinggi pada pasien COVID-19 yang memiliki autoimunitas. Salah satu artikel mengatakan bahwa pasien pada COVID-19 dengan autoimunitas terjadi limfopenia pada 85,7% pasien, eosinopenia pada 66,7% pasien, trombositopenia pada 23,8% pasien, CRP yang tinggi pada 94,7% pasien, dan IL-6 yang tinggi pada 89,5% pasien. Jurnal lain mengatakan bahwa tingkat keparahan COVID-19, kematian, dan komplikasi tinggi pada pasien COVID-19 dengan autoimunitas.

**Keywords:** *Autoimunitas, COVID-19, Patogenesis.*

**Abstrak.** COVID-19 is a disease that has become a new epidemic in the world today. COVID-19 is caused by a new Corona virus, namely severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2) or previously known as Novel Coronavirus 2019 (2019-nCov). The most common primary symptoms of COVID-19 are fever, dry cough, tachypnea, and shortness of breath. In cases of viral infection, there will be changes in the number of leukocytes, impaired liver enzyme function, and increased plasma inflammatory cytokines. People with COVID-19 who experience cytokine storm syndrome will cause an increased immune response so that it will lead to autoimmunity because there is a biomimicry of protein in SARS-CoV-2 as an antigen. This study aims to determine the role of autoimmunity in the pathogenesis of COVID-19. The type of research used is a scoping review. In this study, the sample consisted of 7 research articles that met the inclusion and exclusion criteria from the journal databases of Science Direct, Spingerlink, and PubMed. This study was conducted in the period March-December 2021. The results obtained in 7 articles stated that there was a relationship between the mechanism of autoimmunity and the pathogenesis of COVID-19. From 2 journals stated that there was a higher level of organ failure in COVID-19 patients who had autoimmunity. One article said that patients with COVID-19 with autoimmunity had lymphopenia in 85.7% of patients, eosinopenia in 66.7% of patients, thrombocytopenia in 23.8% of patients, high CRP in 94.7% of patients, and IL- 6 which was high in 89.5% of patients. Other journals say that the severity of COVID-19, mortality, and complications are high in COVID-19 patients with autoimmunity.

**Kata Kunci:** *Autoimmunity, COVID-19, Pathogenesis.*

## A. Pendahuluan

COVID-19 merupakan suatu penyakit yang menjadi wabah baru di dunia saat ini. COVID-19 disebabkan oleh Corona virus baru yaitu *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) atau yang sebelumnya dikenal dengan sebutan novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV).<sup>1</sup> Penyakit ini pertama menyebar dari Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China Tengah ke seluruh dunia termasuk Indonesia.<sup>2</sup> Transmisi penularan virus SARS-CoV-2 melalui droplet dari manusia ke manusia dan juga kontak secara langsung dari benda atau udara yang terkontaminasi virus SARS-CoV-2.<sup>3</sup> Saat ini sudah ada 72 negara yang terpapar COVID-19 yang menyebabkan lebih dari 90.000 kasus dengan angka kematian mencapai lebih dari 2.946 pada 3 Maret 2020.<sup>2</sup> Di Indonesia hingga tanggal 2 Februari 2021 telah dilaporkan sebanyak 1.099.687 kasus positif dengan angka kematian mencapai 30.582.<sup>3</sup>

Gejala utama yang paling umum dari COVID-19 adalah demam, batuk kering, takipnea, dan sesak napas.<sup>3</sup> Pada keadaan ringan, gejala yang muncul hanya demam rendah, kelelahan ringan, dan tidak ada pneumonia.<sup>2</sup> Pada keadaan yang parah dapat menyebabkan dispnea dan hipoksemia 1 minggu setelah onset, setelah itu biasanya akan diikuti gejala lain seperti syok septik, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), asidosis metabolik yang sulit dikoreksi, dan disfungsi koagulasi yang berkembang dengan cepat.<sup>2</sup> Pada kasus tanpa gejala juga dapat menyebarkan SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia.<sup>2</sup> Ketika virus SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel epitel alveolar, akan terjadi replikasi virus yang cepat dan merangsang respon imun yang kuat sehingga dapat menyebabkan sindrom badai sitokin dan kerusakan jaringan paru-paru.<sup>2</sup> Sementara itu penyebab autoimunitas bisa berasal dari faktor genetik, keadaan lingkungan contohnya ketika ada infeksi, dan adanya kerusakan dari sel T regulasi yang mengakibatkan presentasi dari protein yang didenaturasi oleh APC yang dapat menimbulkan kompleks peptida atau MHC yang berbeda dari yang dihasilkan secara normal yang nantinya akan menyebabkan aktivasi dan proliferasi sel T autoreaktif yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan.<sup>5</sup> Karena pada COVID-19 terjadi peningkatan sitokin proinflamasi yang dapat menyebabkan badai sitokin, keadaan tersebut dapat mengarah pada autoimunitas, dibutuhkan rencana pengobatan yang tepat untuk menghambat aktivasi berlebihan dari sistem imun dan produksi sitokin.<sup>4</sup> Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis apakah terdapat hubungan antara mekanisme autoimunitas dengan patogenesis COVID-19.

## B. Metodologi Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah *scoping review*. Pengambilan data dilakukan melalui tiga database yaitu *Science Direct*, *Spinger Link*, dan *PubMed*. Data diambil dari *Science Direct*, *Spinger Link*, dan *PubMed* dengan menggunakan kata kunci “COVID-19 OR SARS-CoV-2) AND (Autoimmunity OR Molecular Mimicry OR T Regulator OR Autoinflammation”. Selanjutnya dilakukan penyaringan berdasarkan kriteria eksklusi meliputi ketidaksesuaian antara judul artikel dan abstrak dengan menggunakan kriteria Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study (PICOS); artikel yang duplikasi. Ditemukan tujuh artikel yang cocok dengan PICOS: Populasi (pasien COVID-19), Intervensi (kondisi autoimunitas yang didiagnosa penyakit autoimun *lupus eritematosus sistemik* (SLE), *rheumatoid arthritis*, *psoriatic arthritis*, *grave disease*, *sjogren sclerosis*, *systemic sclerosis*, *multiple sclerosis*, *polymyalgia rheumatica*), comparison (pasien COVID-19 yang tidak disertai keadaan autoimunitas), outcome (kadar atau level sitokin proinflamasi, lymphopenia, eosinopenia, trombositopenia, leukopenia, peningkatan kadar antibody SARS-CoV-2 dan jumlah sel T, dan ekspresi gen SARS-CoV-2 (N, S, E), saturasi oksigen, kadar autoantibodi, hasil ANA, ANCA, ASCA test, protein C-reaktif test.), dan studi (cohort, cross sectional, case control).

### C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Tabel 1.

| Judul, tahun, lokasi                                                                                                                                                           | Desain Penelitian           | Intervensi                                                                                                                                                                                                                | Hasil                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune rheumatic diseases in northeast Italy: A cross-sectional study on 916 patients, 2020, Italia</i>                           | <i>cross-sectional</i>      | Pasien COVID-19 yang terkena lupus eritematosus sistemik (SLE), sklerosis sistemik (SSc), rheumatoid arthritis (RA) dan miopati inflamasi idiopatik (IIM)                                                                 | Di antara pasien <i>rheumatoid arthritis</i> yang sembuh sebesar 41,6%, 33,3% memiliki aktivitas penyakit rendah dan 25% memiliki aktivitas penyakit sedang.                                          |
| <i>Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19, 2020, Cina</i>                                                                            | <i>Cohort retrospective</i> | Pasien autoimun yang terkonfirmasi COVID-19 berat dan kritis                                                                                                                                                              | Limfopenia, eosinopenia, trombositopenia, leukopenia, CRP tinggi, IL-6 tinggi dan kadar autoantibodi tinggi masing-masing ditemukan pada pasien COVID-19 dengan autoantibodi.                         |
| <i>Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19), 2020, Amerika Serikat</i>                                                                | <i>Cohort</i>               | Pasien dengan lupus eritematosus sistemik dan masing-masing satu pasien dengan psoriatic arthritis, penyakit Crohn, granulomatosis dengan poliangiitis, penyakit Grave dan multiple sclerosis yang terkonfirmasi COVID-19 | Pasien dengan autoantibodi terdeteksi lebih mungkin berada di ICU dibandingkan dengan yang tidak memiliki imunoreaktivitas dan terjadi peningkatan kadar antibodi pada specimen autoantibodi positif. |
| <i>Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: a multicentric matched cohort study, 2020, Spanyol</i> | <i>Cohort</i>               | Kelompok pasien autoimun yang terkonfirmasi COVID-19                                                                                                                                                                      | Sebanyak 28,1% ditemukan adanya resiko COVID-19 berat pada pasien non-reumatik dan 31,6% pada pasien reumatik.                                                                                        |
| <i>SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response, 2020, Italia</i>                                                                                                  | <i>Cohort</i>               | Pasien positif COVID-19 yang mengalami gangguan autoimun                                                                                                                                                                  | Pasien positif untuk ANA 57,5%, ASCA (IgA: 25%; IgG: 17,5%), dan antibody anti-cardiolipin 12,5%. Antibodi anti 2-Glycoprotein sebesar 50%, anti-extractable nuclear                                  |

|                                                                                                                                                     |               |                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                     |               |                                                                                                                      | <i>antigens</i> sebesar 2,5%, dan anti-PR3 sebesar 2,5% terdapat pada <5% pasien. Pasien yang meninggal sebesar 39,12% untuk ANA, 30% untuk ASCA, dan 40% untuk pasien positif ANCA.                                                                                                                                   |
| <i>Autoantibodies in severe COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: Just innocent bystanders?</i> , 2021, Italia                      | <i>Cohort</i> | Pasien dengan autoantibodi yang terkonfirmasi COVID-19                                                               | Dari pasien autoantibodi yang terkonfirmasi COVID-19, sebanyak 20% memiliki <i>antibody</i> anti-nuklir, 7% memiliki antibodi anti-mitokondria, 80% memiliki antibodi anti-sel otot polos, 7% memiliki antibodi anti-nuklear dan antibodi sitoplasma anti-neutrofil.                                                   |
| A Multidisciplinary Registry of Patients with Autoimmune and Immune-Mediated Diseases with symptomatic COVID-19 from a single center, 2020, Spanyol | <i>Cohort</i> | Pasien berusia 18 tahun dengan autoimun atau penyakit inflamasi yang dimediasi kekebalan yang terkonfirmasi COVID-19 | Mengenai hasil COVID-19 yang parah, perbedaan yang signifikan ditemukan antara kelompok (AI/IMID vs non-AI/IMID): SARS-CoV-2 yang parah (20% vs 44%; $p=0,002$ ), masuk ICU (12% vs 35%; $p=0,003$ ), ARDS (12% vs 44%; $p=0,000$ ), MV (5% vs 20%; $p=0,008$ ), dan kebutuhan ventilasi rawan (0% vs 7%; $p=0,003$ ). |

Dari hasil *Scoping Review* di atas didapatkan 7 jurnal dengan 5 diantaranya menggunakan desain penelitian *cohort*, 1 *cross sectional*, dan 1 *cohort retrospective*. Pada 7 artikel yang telah dikaji menyatakan bahwa terdapat peranan autoimunitas terhadap pathogenesis COVID-19. Keseluruhan artikel tidak hanya meneliti variable autoimunitas saja tetapi ada variable lain seperti usia, jenis kelamin, dan derajat keparahan COVID-19.

Dari 2 artikel menyatakan bahwa terdapat kegagalan organ yang lebih tinggi pada pasien COVID-19 yang memiliki autoimunitas.<sup>6,7</sup> Artikel penelitian Yaqing *et al.* (2020) menilai jumlah sel darah putih, protein C-reaktif, dan sitokin pro-inflamasi pada pasien. Hasil yang diperoleh adalah terdapat *limfopenia*, *eosinopenis*, *trombositipenia*, hasil CRP tinggi, dan IL-6 yang tinggi pada pasien COVID-19 dengan autoimun.<sup>9</sup> Sejalan dengan penelitian tersebut, penelitian yang dilakukan oleh Michehel *et al.* (2021) menunjukan adanya limfopenik pada pasien COVID-19 dengan autoantibodi dan tanpa autoantibodi.<sup>6</sup> Keadaan tersebut disebabkan karena peningkatan kerusakan sel dan peningkatan inflamasi. Semakin banyak autoantibodi semakin banyak sel yang dieliminasi sehingga semakin banyak sel rusak yang akan meningkatkan respon kematian sel tubuh sendiri.

Artikel penelitian Michele *et al.* (20210), Yaqing *et al.* (2020), L. Angelica *et al.* (2020), dan Maria *et al.* (2020) menunjukan adanya peningkatan kadar antibodi pada pasien COVID-19 dengan autoantibodi. Kadar antibodi yang diperiksa di antaranya antibodi anti-nuklir, anti-mitokondria, anti-sel otot polos, anti-neutrofil sitoplasma, ANA, ANCA, ASCA, IgA.<sup>6,9,10,11</sup> Pada artikel penelitian M. Zen *et al.* (2020) dilakukan penelitian terhadap derajat keparahan pada pasien COVID-19 dengan autoimun, hasilnya menunjukan bahwa pasien COVID-19 dengan autoimun sebanyak 33,3% memiliki derajat keparahan yang ringan dan 25% memiliki derajat keparahan yang sedang.<sup>10</sup> Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian Juan *et*

*al.*(2020) yang menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan autoimun lebih banyak mengalami tingkat derajat keparahan yang parah dibanding dengan pasien COVID-19 yang tidak disertai dengan autoimun.<sup>12</sup> Hasil tersebut karena adanya kerusakan dan kematian sel dan peningkatan inflamasi yang menyebabkan adanya respon imun sitokin yang kuat dan dapat menyebabkan badai sitokin pada pasien COVID-19 dengan autoimun.

Artikel penelitian L. Angelica *et al.* (2020), menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan autoantibodi terdeteksi lebih mungkin berada di ICU dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang tidak memiliki autoantibodi, tetapi penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Juan *et al.* (2020) yang menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan autoimun yang masuk ICU hanya 12% dibandingkan dengan pasien COVID-19 tanpa autoimun yang masuk ICU sebesar 35%. Keadaan tersebut bisa terjadi karena kerusakan sel dan inflamasi berlebihan tidak semata-mata disebabkan oleh autoimun tetapi karena adanya progresivitas dari COVID-19. Hasil yang tidak sejalan tersebut mungkin diakibatkan oleh beberapa aspek yaitu potensi manfaat perlindungan dari penggunaan kronis agen imunomodulator dan glukokortikoid dosis rendah, kemungkinan efek imunomodulator vitamin D dengan mempertimbangkan bahwa Sebagian besar pasien mengonsumsi suplemen vitamin D terus menerus, dan status vaksinasi awal yang lebih baik.<sup>12</sup> Pengobatan autoimun yang terkontrol akan mensupresi respon autoimunitas sehingga sedikit sitokin proinflamasi yang dihasilkan dan tidak terjadi badai sitokin. Dalam 1 artikel juga ditemukan pasien COVID-19 dengan autoimun mengalami nefritis.<sup>8</sup>

#### **D. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa kondisi autoimunitas berhubungan dengan patogenesis COVID-19. Selanjutnya mekanisme autoimun berhubungan dengan patogenesis COVID-19 karena adanya kerusakan dan kematian sel dan peningkatan inflamasi yang menyebabkan adanya respon imun sitokin yang kuat dan dapat menyebabkan badai sitokin pada pasien COVID-19 dengan autoimun.

#### **Acknowledge**

Peneliti ucapkan terima kasih kepada Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan tim skripsi yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel penelitian ini.

#### **Daftar Pustaka**

- [1] Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281–6.
- [2] Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105951.
- [3] Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta.* 2020;508(May):254–66.
- [4] Najafi S, Rajaei E, Moallemian R, Nokhostin F. The potential similarities of COVID-19 and autoimmune disease pathogenesis and therapeutic options: new insights approach. *Clin Rheumatol.* 2020;39(11):3223–35.
- [5] Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, De Santis M, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020 Nov;114.
- [6] Umbrello M, Nespoli S, Pisano E, Bonino C, Muttini S. Autoantibodies in severe COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: Just innocent bystanders? *Int J Rheum Dis.* 2021;24(3):462–4.
- [7] Pablos JL, Galindo M, Carmona L, Lledó A, Retuerto M, Blanco R, et al. Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: A multicentric matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2020 Dec;79(12):1544–9.

- [8] Zen M, Fuzzi E, Astorri D, Saccon F, Padoan R, Ienna L, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune rheumatic diseases in northeast Italy: A cross-sectional study on 916 patients. *J Autoimmun.* 2020 Aug;112.
- [9] Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, He S, et al. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020 Nov;13(6):1077–86.
- [10] Lerma LA, Chaudhary A, Bryan A, Morishima C, Wener MH, Fink SL. Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Transl Autoimmun.* 2020 Jan;3.
- [11] Sacchi MC, Tamiazzo S, Stobbione P, Agatea L, De Gaspari P, Stecca A, et al. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci.* 2020.
- [12] Sarmiento-Monroy JC, Espinosa G, Londoño MC, Meira F, Caballol B, Llufríu S, et al. A multidisciplinary registry of patients with autoimmune and immune-mediated diseases with symptomatic COVID-19 from a single center. *J Autoimmun.* 2021 Feb;117.
- [13] Juliansyah, Moch Ikhsan, Garina, Lisa Adhia (2021). *Kemungkinan Mekanisme Peran Zink dalam Patogenesis Covid-19.* 1(2). 116-123.