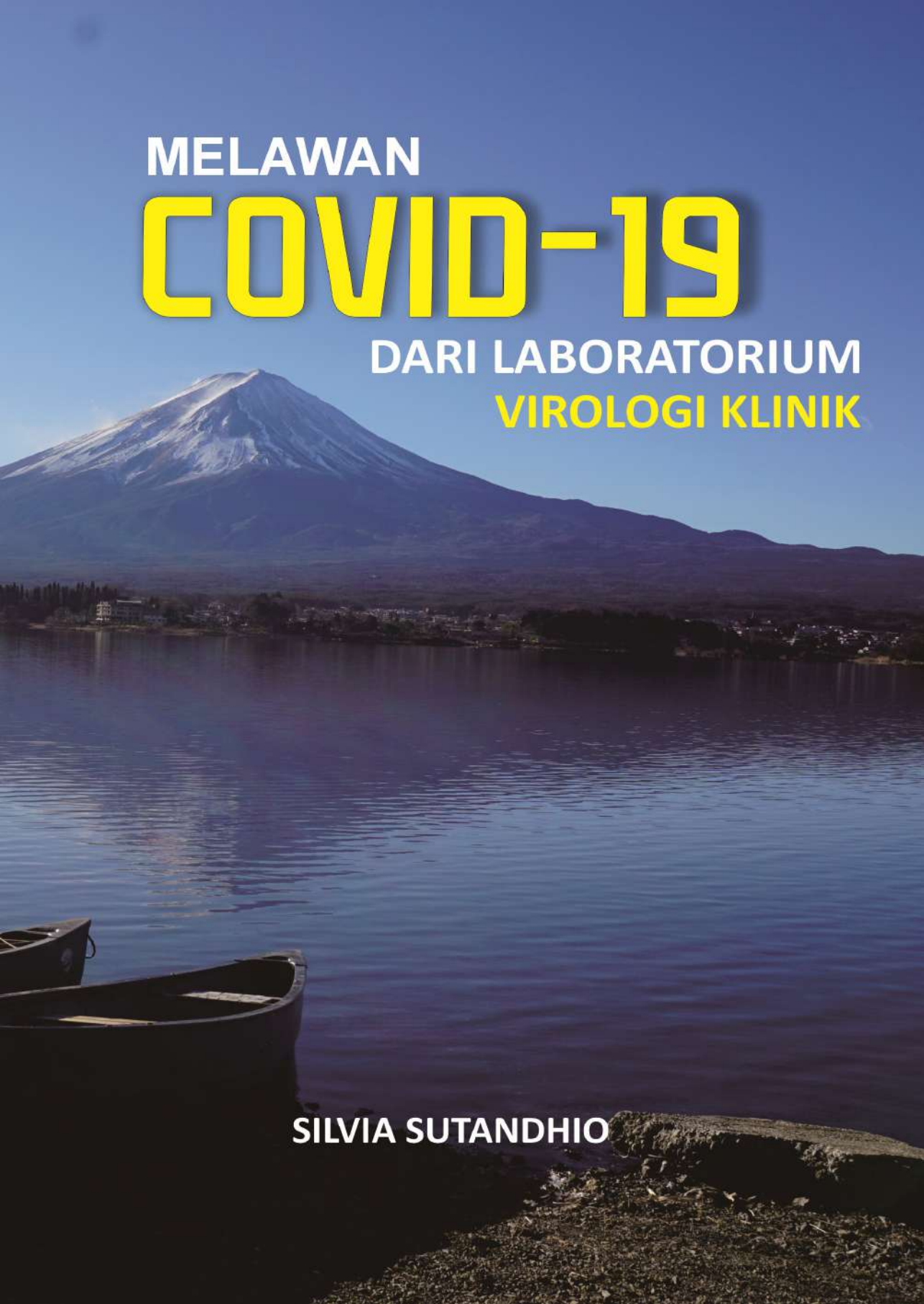




MELAWAN **COVID-19**

DARI LABORATORIUM
VIROLOGI KLINIK

SILVIA SUTANDHIO

Melawan COVID-19 dari Laboratorium Virologi Klinik

Silvia Sutandhio

Penerbit Andi

Melawan COVID-19 dari Laboratorium Virologi Klinik

Oleh: Silvia Sutandhio

Hak Cipta © 2024 pada Penulis

Editor : Monica Intan Aryandhita

Setter : Carolus Novianto Senja Kurniawan

Desain Cover : Albertus Dingga Gallant Putra

Ilustrasi Cover : Yogik Onky Silvana Wijaya

Hak Cipta dilindungi undang-undang.

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apa pun, baik secara elektronis maupun mekanis, termasuk memfotokopi, merekam atau dengan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penulis.

Diterbitkan oleh Penerbit ANDI

Jl. Beo 38-40, Telp. (0274) 561881 (Hunting), Fax. (0274) 588282 Yogyakarta 55281

Percetakan: CV ANDI OFFSET

Jl. Beo 38-40, Telp. (0274) 561881 (Hunting), Fax. (0274) 588282 Yogyakarta 55281

Ed. I

xx + 92 hlm.; 16 x 23 cm

ISBN: 978-623-01-4220-8 (PDF)

DDC'23: 579.2

Virologi



Ucapan Terima Kasih

Penulis haturkan puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Pengasih dan Penyayang atas penerbitan buku **Melawan COVID-19 dari Laboratorium Virologi Klinik** ini. Tiada sedetik pun berlalu tanpa kasih karunia-Nya yang melimpah. Pun, Penulis bersyukur atas keluargaku dan Ko Ardy, yang selalu mendukung dan menemani Penulis.

Terima kasih kepada jajaran Pimpinan Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Rektorat dan Dekanat Fakultas Kedokteran, atas perkenan dan bantuannya dalam penerbitan buku ini. Terima kasih kepada Pimpinan Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik atas perkenan dan dukungannya. Tak kalah pentingnya, Penulis berterima kasih kepada Prof. Yasuko Mori, M.D, Ph.D, beserta tim peneliti di *Division of Clinical Virology, Center for Infectious Diseases, Kobe University Graduate School of Medicine* atas kesempatan untuk menimba ilmu virologi yang seluas-luasnya. Terima kasih pula kepada banyak pihak yang telah memberikan dukungan. Rasanya, tempat di buku ini tidak cukup untuk menyebutkan

kalian satu per satu. Satu hal yang pasti, Penulis tidak akan dapat menyelesaikan buku ini tanpa kalian.

Ketika pandemik COVID-19 merebak, Penulis tengah menjalani studi doktorat di Kobe University, di Kobe, Jepang. Buku **Melawan COVID-19 dari Laboratorium Virologi Klinik** ini adalah kumpulan pengalaman Penulis selama meneliti virus di sana, khususnya virus penyebab COVID-19, yaitu *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2).

Penulis berharap, buku ini dapat menjadi wacana bagi rekan-rekan dokter dan masyarakat luas. Penulis juga berharap agar buku ini dapat memberi gambaran bagi murid-muridku, yang mungkin antusiasnya terhadap ilmu virologi klinik terhalang, karena kesulitan untuk membaca jurnal ilmiah dalam bahasa Inggris.





Kata Pengantar

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Katolik Widya
Mandala Surabaya

Selamat dan sukses kepada dr. Silvia Sutandhio, M.Ked.Klin., Ph.D., Sp.M.K., atas diterbitkannya buku **Melawan COVID-19 dari Laboratorium Virologi Klinik** edisi yang pertama. Dr. Silvia adalah staf pengajar mata kuliah Mikrobiologi di Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang baru saja menyelesaikan studi doctoral di Kobe University, Jepang.

Pandemik COVID-19 telah menelan banyak korban jiwa, baik dari kalangan medis maupun awam. Keprihatinan kami yang mendalam atas kepergian rekan sejawat dan orang-orang terkasih. Sebagai klinisi dan akademisi, sudah menjadi tugas kami untuk meneliti, dengan harapan dapat mencari solusi bagi masalah kesehatan yang ada.

Dalam buku ***Melawan COVID-19 dari Laboratorium Virologi Klinik*** ini, Dr. Silvia menceritakan dengan runut, perjalanan penelitian beliau selama studinya di Jepang. Mulai dari studi epidemiologi pada awal timbulnya pandemik, investigasi tentang antibodi penetralisir silang dan pentingnya vaksinasi, hingga pembuatan antibodi monoklonal dengan kemampuan netralisasi silang berbagai varian virus SARS-CoV-2.

Saya berharap, semoga banyak pembaca yang tertarik untuk membaca buku ini. Dan semoga isi dari buku ini dapat menumbuhkan minat mahasiswa dan para peneliti muda untuk merancang penelitian yang bermanfaat dan tepat guna, bagi bangsa dan negara Indonesia.

Surabaya, 20 Desember 2023

Prof. Dr. Paul Tahalele, dr., Sp.B, Sp.BTKV(K)-VE

Dekan

Fakultas Kedokteran

Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya





Kata Pengantar

Ketua PAMKI Cabang Surabaya

Segala puji bagi Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis, dr. Silvia Sutandhio, M.Ked.Klin., Ph.D., Sp.M.K., dapat menyelesaikan buku **Melawan COVID-19 dari Laboratorium Virologi Klinik**. Penulis merupakan salah satu pengurus dari Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia (PAMKI) Cabang Surabaya.

COVID-19 yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) adalah *emerging infectious disease* yang telah menggemparkan dunia. Transmisi SARS-CoV-2 telah ditetapkan sebagai pandemik oleh *World Health Organization* (WHO) pada bulan Maret 2020 dan memicu keadaan darurat bagi masalah kesehatan masyarakat secara global. Jumlah kasus terkonfirmasi dan kematian akibat COVID-19 meningkat dengan cepat, bahkan mencapai jutaan di seluruh dunia sehingga menyebabkan dampak dan tekanan ekonomi

yang sangat besar serta meningkatkan beban bagi kesehatan masyarakat. Patogenisitas virus ditambah dengan penularan yang cepat dan sporadis menjadi penyebab tingginya angka morbiditas dan mortalitas.

Tantangan besar pada pandemik COVID-19 saat itu antara lain perkembangan alat diagnostik untuk mendeteksi keberadaan virus dan pencegahan transmisi dengan vaksinasi. Buku **Melawan COVID-19 dari Laboratorium Virologi Klinik** ini ditulis berdasarkan pengalaman Penulis saat penelitian di laboratorium. Pengetahuan dan informasi dalam buku ini dapat membantu dalam pengambilan kebijakan terkait strategi vaksinasi massal oleh pemerintah setempat dan menjadi bahan pembelajaran dalam pengambilan kebijakan berdasarkan bukti.

Saya ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan buku ini. Saya berharap, semoga ilmu yang dipaparkan dalam buku ini dapat memberi manfaat sebesar-besarnya bagi para pembaca.

Surabaya, 20 Desember 2023

dr. Titiek Sulistyowati, M.Ked.Klin, Sp.MK (K)

Ketua PAMKI Cabang Surabaya





Daftar Isi

Ucapan Terima Kasih.....	iii
Kata Pengantar 1	v
Kata Pengantar 2	vii
Daftar Isi.....	ix
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Gambar	xiii
Daftar Singkatan.....	xvii
Bab 1 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 ..	1
Bab 2 Coronavirus Disease 2019.....	5
Bab 3 Varian Virus yang Meresahkan	9
Bab 4 Gelombang Kasus dan Vaksinasi COVID-19 di Jepang	15
Bab 5 Situasi Hyogo di Awal Pandemi.....	19

Bab 6 Antibodi Penetralisir Silang Pada Penyintas	
COVID-19.....	31
Bab 7 Kemunculan Omicron dan Pentingnya Vaksinasi	
Lanjutan	41
Bab 8 Pentingnya Vaksinasi Lanjutan Berkala Bagi Lansia..	49
Bab 9 Membuat Antibodi.....	55
9.1 Hibridoma	56
9.2 Lymphoblastoid Cell Line	58
9.3 Kloning mAb dari Limfosit B Tunggal.....	59
9.3.1 Seleksi PBMC	60
9.3.2 Penyortiran Sel Tunggal dan Evaluasi Fab.....	61
9.3.3 Pembuatan Immunoglobulin G.....	62
9.3.4 Skrining mAb Penetralisir	62
9.3.5 Uji Reaktivitas.....	63
9.3.6 Plaque Reduction Neutralization Test.....	63
9.3.7 Evaluasi Afinitas	64
9.3.8 Analisis CryoEM	66
9.3.9 Analisis Epitop.....	67
9.3.10 Eksperimen <i>in vivo</i>	68
Penutup.....	71
Daftar Pustaka.....	73
Lampiran.....	79
Tentang Penulis	91





Daftar Tabel

Tabel 3.1	Daftar <i>Variants of Concern</i> (VOC), <i>Variants of Interest</i> (VOI), dan <i>Variants Under Monitoring</i> (VUM) Sebelum 15 Maret 2023.....	10
Tabel 3.2	Daftar <i>Variants of Concern</i> (VOC), <i>Variants of Interest</i> (VOI), dan <i>Variants Under Monitoring</i> (VUM) Sesudah 15 Maret 2023.....	12
Tabel 4.1	Kronologi Vaksinasi Penduduk Jepang.....	17





Daftar Gambar

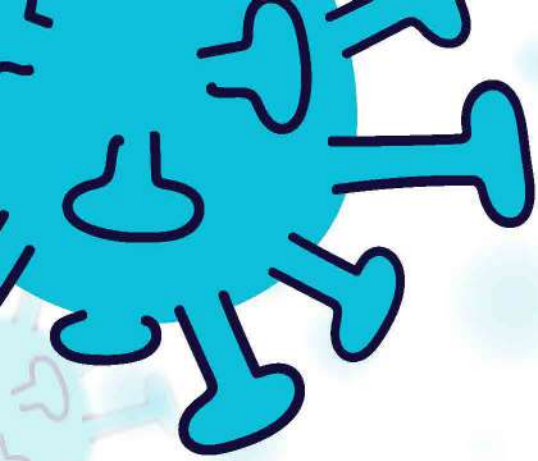
Gambar 1.1	Ilustrasi Struktur SARS-CoV-2.....	3
Gambar 3.1	Keragaman Genetik Varian SARS-CoV-2	13
Gambar 3.2	Pengamatan Mikroskopik Berbagai Varian SARS-CoV-2	14
Gambar 4.1	Linimasa Gelombang Kasus COVID-19 dan Varian Penyebabnya	16
Gambar 5.1	Ilustrasi dan Tahapan Uji Netralisasi Virus.....	21
Gambar 5.2	Sebaran Usia dari Pemilik Sampel dengan Antibodi Penetralisir.....	22
Gambar 5.3	Ilustrasi Antibodi Setelah Vaksinasi mRNA dan Infeksi SARS-CoV-2.....	24
Gambar 5.4	Hasil ECLIA N Protein dan ELISA S Protein Sampel <i>Cohort</i> Agustus 2021	25
Gambar 5.5	Antibodi Penetralisir pada Sampel <i>Cohort</i> Agustus 2021	26

Gambar 5.6	Hasil ECLIA N protein dan ELISA S protein sampel <i>cohort</i> Desember 2021	27
Gambar 5.7	Antibodi Penetralisir pada Sampel <i>Cohort</i> Desember 2021	28
Gambar 5.8	Antibodi Penetralisir pada Sampel <i>Cohort</i> Desember 2021 dengan anti-N dan anti-S positif	28
Gambar 6.1	Titer Antibodi Penetralisir Silang untuk Tiap Gelombang COVID-19.....	33
Gambar 6.2	Titer Antibodi Penetralisir Silang Berdasarkan Derajat Kearahannya	34
Gambar 6.3	Perbandingan Antibodi Penetralisir Silang Berdasarkan Waktu Pengambilan Sampel dan Derajat Kearahannya	37
Gambar 6.4	Perbandingan Antibodi Penetralisir Silang Berdasarkan Waktu Terjadinya Infeksi	38
Gambar 7.1	Perbandingan Antibodi Penetralisir Silang Pada Penyintas, Sebelum dan Sesudah 2 Dosis Vaksin mRNA	43
Gambar 7.2	Keberadaan Antibodi Penetralisir Silang, 2 Bulan Sesudah Dosis Kedua Vaksin mRNA (Vaksinasi Primer)	44
Gambar 7.3	Antibodi Penetralisir Silang, 2 Bulan Pasca Vaksinasi Primer, 7 Bulan Pasca Vaksinasi Primer, dan 16 Hari Pasca Vaksinasi Lanjutan.....	45
Gambar 7.4	Titer Antibodi Penetralisir Omicron BA.2, 7 Bulan Pasca Vaksinasi Primer dan 2 Minggu Pasca Vaksinasi Lanjutan	47
Gambar 8.1	Antibodi Penetralisir Silang SARS-CoV-2, Setelah Vaksinasi mRNA Ketiga dan Keempat	52
Gambar 9.1	Hibridoma	57
Gambar 9.2	<i>Lymphoblastoid Cell Line</i>	59

Gambar 9.3	Alur Penelitian Pembuatan mAb dari Limfosit B Tunggal.....	60
Gambar 9.4	Struktur Antibodi.....	61
Gambar 9.5	Hasil <i>Plaque Reduction Neutralization Test</i>	64
Gambar 9.6	Hasil <i>Biolayer Interferometry</i>	65
Gambar 9.7	Analisis Model MO1	66
Gambar 9.8	Analisis Epitop MO1	68
Gambar 9.9	Hasil Eksperimen dengan Syrian Hamster	69



xvi



Daftar Singkatan

ACE2, *Angiotensin-Converting Enzyme 2*

ARDS, *Acute Respiratory Distress Syndrome*

BSL-3, *Biosafety Level 3*

C, *Constant*

cDNA, *Complementary DNA*

CLEIA, *Chemiluminescent Enzyme Immunoassay*

COVID-19, *Coronavirus Disease 2019*

CryoEM, *Cryo-Electron Microscopy*

DNA, *Deoxyribonucleic Acid*

E, *Envelop*

EBV, *Epstein-Barr Virus*

ECLIA, *Electrochemiluminescence Immunoassay*

ELISA, *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*

Fab, *Fragment Antigen-Binding*

hACE2, *Human Angiotensin-Converting Enzyme 2*
 HAT, *Hypoxanthine Aminopterin Thimidine*
 HPRT, *Hypoxanthine Phosphoribosyl Transferase*
 IC₅₀, *Median Inhibitory Concentration*
 IgG, *Immunoglobulin G*
 Lansia, Lanjut Usia
 LCL, *Lymphoblastoid Cell Line*
 M, Membran
 mAb, *Monoclonal Antibody*
 mRNA, *Messenger RNA*
 MERS, *Middle East Respiratory Syndrome*
 MERS-CoV, *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*
 mg/kgBB, Miligram per Kilogram Berat Badan
 N, Nukleokapsid
 PBMC, *Peripheral Blood Mononuclear Cell*
 PCR, *Polymerase Chain Reaction*
 PFU, *Plaque Forming Unit*
 PHEIC, *Public Health Emergency of International Concern*
 PRNT, *Plaque Reduction Neutralization Test*
 RBD, *Receptor Binding Domain*
 RNA, *Ribonucleic Acid*
 S, Spike
 SARS, *Severe Acute Respiratory Syndrome*
 SARS-CoV, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*
 SARS-CoV-2, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*
 TCID₅₀, *Median Tissue Culture Infectious Dose*
 TMPRSS2, *Transmembrane Serine Protease 2*



V, *Variable*

VH, *Variable Heavy*

VL, *Variable Light*

VOC, *Variants of Concern*

VOI, *Variants of Interest*

VUM, *Variants Under Monitoring*

WHO, *World Health Organization*

Penerbit Andi



xx