

Imunopatogenesis Infeksi Hantavirus

Agung Dwi Wahyu Widodo

Departemen Mikrobiologi dan Patasitologi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Imunologi Infeksi Hantavirus

Pendahuluan

Hantavirus adalah virus RNA untai tunggal negatif yang terutama menginfeksi endotel vaskular dan menyebabkan dua sindrom utama:

- **HFRS (Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome)** — dominan di Asia dan Eropa
- **HPS/HCPS (Hantavirus Pulmonary Syndrome/Cardiopulmonary Syndrome)** — dominan di Amerika

Patogenesis utama penyakit bukan terutama akibat efek sitopatik langsung virus, melainkan akibat **disregulasi respons imun** yang menyebabkan:

- peningkatan permeabilitas vaskular,
- badai sitokin,
- kerusakan organ,
- syok,
- edema paru atau gagal ginjal.

Prinsip Dasar Immunopatogenesis

Target utama infeksi

Hantavirus terutama menginfeksi:

- sel endotel kapiler,
- makrofag,
- sel dendritik,
- epitel tubular ginjal.

Virus menggunakan integrin $\beta 3$ sebagai reseptor utama.

Paradoks imunologi hantavirus

Menariknya:

- sel endotel terinfeksi **tidak banyak mengalami lisis**
- tetapi terjadi **kebocoran vaskular masif**

Hal ini menunjukkan bahwa:

kerusakan terutama dimediasi oleh respons imun host.

Imunitas Innate pada Infeksi Hantavirus

1. Pengenalan Virus oleh PRR (Pattern Recognition Receptors)

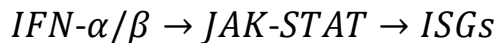
RNA virus dikenali oleh:

- RIG-I
- MDA-5
- TLR3
- TLR7

Aktivasi reseptor ini memicu produksi:

- interferon tipe I,
- sitokin proinflamasi,
- kemokin.

Jalur interferon



ISGs (Interferon Stimulated Genes) menghambat replikasi virus.

2. Interferon Type I

Interferon merupakan lini pertahanan awal penting.

Efek:

- menghambat translasi protein virus,
- meningkatkan aktivitas NK cell,
- meningkatkan presentasi antigen MHC-I.

Namun hantavirus memiliki mekanisme evasi:

- menghambat aktivasi IRF3,
 - mengurangi produksi IFN,
 - menekan sinyal antiviral awal.
-

3. Aktivasi Makrofag dan Monosit

Makrofag menghasilkan:

- TNF- α
- IL-1 β
- IL-6
- nitric oxide

Respons berlebihan menyebabkan:

- inflamasi sistemik,

- kebocoran vaskular,
 - hipotensi.
-

4. Natural Killer (NK) Cell

NK cell meningkat pada fase akut.

Fungsi:

- membunuh sel terinfeksi,
- menghasilkan IFN- γ .

Tetapi aktivasi berlebihan berkontribusi pada:

- cedera endotel,
 - inflamasi paru,
 - merusak ginjal.
-

Imunitas Adaptif pada Hantavirus

1. Respons Sel T (Cell-Mediated Immunity)

CD8+ Cytotoxic T Cell

Merupakan komponen utama pengendalian virus.

Sel T CD8:

- mengenali antigen virus pada MHC-I,
- menghancurkan sel endotel terinfeksi,
- menghasilkan IFN- γ dan TNF- α .

Paradoks

Respons CD8 kuat:

- membantu eliminasi virus,
- tetapi juga meningkatkan kerusakan vaskular.

Pada kasus berat ditemukan:

- infiltrasi CD8 besar di paru,
 - kadar sitokin tinggi,
 - edema pulmoner berat.
-

2. Respons Th1 Dominan

Profil imun didominasi:

- IFN- γ
- IL-2

- TNF- α

Ini menunjukkan respons:

- proinflamasi,
- antivirus kuat.

Dominasi Th1 berhubungan dengan:

- clearance virus,
- namun juga imunopatologi.

3. Antibodi dan Respons Humoral

IgM

Muncul awal pada fase akut.

IgG

Muncul kemudian dan dapat menetap bertahun-tahun.

Antibodi netralisasi:

- menghambat masuknya virus,
- membantu proteksi jangka panjang.

Protein target utama:

- Gn/Gc glycoprotein
- nucleocapsid protein.

Sitokin dan “Cytokine Storm”

Peningkatan berbagai sitokin merupakan ciri khas penyakit berat.

Sitokin penting

- TNF- α
- IL-6
- IL-1 β
- IFN- γ
- IL-8
- MCP-1

Efek klinis

- peningkatan permeabilitas kapiler,
- edema paru,
- syok,
- DIC,

- gagal multi organ.

Hubungan sitokin dan kebocoran vaskular

$\uparrow TNF-\alpha + \uparrow IL-6 \rightarrow \uparrow Vascular Permeability$

Mekanisme Kebocoran Vaskular

Faktor utama

1. Disfungsi endotel

Virus mengubah:

- tight junction,
- adhesi antar sel,
- fungsi barrier vaskular.

2. Sitokin proinflamasi

TNF- α dan VEGF meningkatkan permeabilitas.

3. Aktivasi komplemen

Aktivasi:

- C3a,
- C5a,
- membrane attack complex.

Berperan pada:

- inflamasi,
- kerusakan vaskular.

4. Respons CTL berlebihan

Sel T sitotoksik merusak endotel terinfeksi.

Imunologi HFRS vs HPS

Aspek	HFRS	HPS/HCPS
Organ dominan	Ginjal	Paru
Respons imun	Inflamasi renal	Inflamasi pulmoner
Sitokin	TNF- α , IL-6	IFN- γ sangat tinggi

Aspek	HFRS	HPS/HCPS
Mortalitas	Lebih rendah	Lebih tinggi
Kebocoran vaskular Renal		Pulmoner masif

Evasi Imun Hantavirus

Mekanisme utama

1. Hambatan interferon

Protein virus menghambat:

- IRF3,
- TBK1,
- produksi IFN tipe I.

2. Persistensi pada rodensia

Pada reservoir alami:

- respons imun lebih tolerogenik,
- inflamasi minimal,
- virus menetap kronik.

3. Modulasi apoptosis

Hantavirus mempertahankan viabilitas sel endotel untuk replikasi.

Biomarker Immunologis Berat Penyakit

Biomarker yang sering meningkat:

- IL-6
- TNF- α
- VEGF
- ferritin
- granzyme B
- neopterin

Korelasi:

- semakin tinggi marker inflamasi,
 - semakin berat kebocoran vaskular.
-

Imunologi Reservoir Rodensia

Reservoir utama adalah tikus liar.

Rodent mempertahankan infeksi persisten karena:

- regulasi Treg lebih tinggi,
- inflamasi rendah,
- toleransi imun lebih baik.

Hal ini berbeda dengan manusia yang mengalami:

- respons inflamasi hiperaktif.

Peran Treg pada Hantavirus

Treg dapat:

- menekan inflamasi,
- mengurangi kerusakan jaringan.

Namun:

- terlalu banyak Treg dapat meningkatkan persistensi virus.

Keseimbangan:

- antivirus vs imunopatologi
menjadi kunci outcome klinis.

Korelasi Imunologi dengan Manifestasi Klinis

Mekanisme imun	Manifestasi
TNF- α tinggi	Hipotensi
IL-6 tinggi	Demam, inflamasi
Aktivasi komplemen	Kerusakan vaskular
CD8 hiperaktif	Edema paru
VEGF meningkat	Kebocoran kapiler
DIC	Perdarahan

Implikasi Terapeutik Imunologi

Pendekatan potensial

Antivirus

- ribavirin (lebih efektif pada HFRS awal)

Imunomodulator

Masih investigasional:

- anti-TNF,
- inhibitor VEGF,
- modulasi komplemen,
- terapi interferon.

Supportive care

Tetap paling penting:

- ventilasi,
- hemodinamik,
- dialisis bila perlu.

Ringkasan Inti

Kunci imunologi hantavirus

1. Virus menginfeksi endotel vaskular.
2. Kerusakan utama berasal dari imunopatologi.
3. Respons CD8 dan sitokin berlebihan menyebabkan kebocoran vaskular.
4. Interferon penting tetapi dapat dihambat virus.
5. Cytokine storm menentukan berat penyakit.
6. HFRS dominan ginjal, HPS dominan paru.
7. Respons imun host menentukan outcome klinis.

Imunitas Innate pada Infeksi Hantavirus

Pendahuluan

Hantavirus terutama menginfeksi:

- sel endotel vaskular,
- makrofag,
- sel dendritik,
- epitel tubular ginjal.

Pada infeksi hantavirus, **imunitas innate** merupakan lini pertahanan pertama yang:

- mendeteksi RNA virus,
- menghambat replikasi,
- mengaktifasi inflamasi,
- menginisiasi respons adaptif.

Namun respons innate yang berlebihan juga menjadi penyebab utama:

- kebocoran vaskular,
- edema paru,
- syok,
- gagal ginjal.

Tahapan Imunitas Innate pada Infeksi Hantavirus

1. Masuknya Virus dan Infeksi Sel Target

Virus masuk melalui:

- inhalasi aerosol ekskreta rodensia,
- terutama urin dan feses.

Target awal:

- makrofag alveolar,
- sel dendritik,
- sel endotel paru.

Reseptor utama:

- integrin β_3 ,
- CD55/DAF,
- gC1qR (beberapa strain).

2. Pengenalan Virus oleh PRR

RNA virus dikenali oleh:

- RIG-I
- MDA5
- TLR3
- TLR7

Jalur aktivasi innate

Viral RNA → *RIG-I/MDA5/TLRs* → *IRF3/NFκB*
→ *IFN-I + Cytokines*

Aktivasi ini memicu:

- interferon tipe I,
- sitokin proinflamasi,
- kemokin antivirus.

3. Interferon Tipe I (IFN-α/β)

Peran utama

Interferon tipe I adalah mekanisme antivirus paling awal.

Efek:

- menghambat translasi protein virus,
- meningkatkan degradasi RNA virus,
- mengaktivasi NK cell,
- meningkatkan ekspresi MHC-I.

Jalur antiviral interferon

IFN-α/β → *JAK-STAT* → *ISGs* → *Antiviral State*

ISGs penting

- PKR
- OAS
- MxA protein
- IFIT proteins

4. Evasi Interferon oleh Hantavirus

Hantavirus mampu menekan respons IFN awal.

Mekanisme:

- inhibisi aktivasi IRF3,
- hambatan TBK1,
- penekanan fosforilasi STAT,
- gangguan produksi IFN-I.

Akibat:

- virus dapat bereplikasi sebelum respons imun optimal.

5. Aktivasi Makrofag dan Monosit

Fungsi makrofag

Makrofag:

- fagositosis,
- produksi sitokin,
- presentasi antigen,
- aktivasi inflamasi.

Sitokin utama

Makrofag menghasilkan:

- TNF- α
- IL-1 β
- IL-6
- IL-8
- MCP-1

6. Cytokine Storm

Produksi sitokin berlebihan menyebabkan:

- aktivasi endotel,
- vasodilatasi,
- kebocoran kapiler,
- hipotensi.

Jalur kebocoran vaskular

\uparrow TNF- α + \uparrow IL-6 \rightarrow Endothelial Dysfunction \rightarrow Capillary Leak

Manifestasi:

- edema paru,
- syok,
- efusi,

- gagal multi organ.
-

7. Aktivasi Sel Dendritik

Fungsi

Sel dendritik:

- menangkap antigen,
- migrasi ke limfonodus,
- aktivasi sel T.

Namun hantavirus dapat:

- mengubah maturasi DC,
 - memodulasi presentasi antigen,
 - mengganggu komunikasi innate–adaptif.
-

8. Natural Killer (NK) Cell

Aktivasi NK

Dipicu oleh:

- IFN tipe I,
- IL-12,
- IL-15,
- IL-18.

Fungsi NK

NK cell:

- membunuh sel terinfeksi,
- menghasilkan IFN- γ ,
- memperkuat respons antiviral.

Mekanisme sitotoksik

NK Cell \rightarrow Perforin + Granzyme \rightarrow Apoptosis

9. Aktivasi Endotel

Sel endotel merupakan target utama infeksi.

Dampak infeksi:

- peningkatan adhesi leukosit,
- produksi kemokin,
- disfungsi tight junction,

- peningkatan permeabilitas vaskular.

Molekul adhesi meningkat

- ICAM-1
 - VCAM-1
 - E-selectin
-

10. Aktivasi Komplemen

Komplemen berkontribusi pada:

- inflamasi,
- kemotaksis,
- kerusakan vaskular.

Komponen penting

- C3a
- C5a
- membrane attack complex (MAC)

Efek

- aktivasi neutrofil,
 - peningkatan permeabilitas,
 - cedera endotel.
-

11. Peran Neutrofil

Neutrofil:

- menghasilkan ROS,
- melepaskan protease,
- membentuk NETs (Neutrophil Extracellular Traps).

Walau membantu antivirus, aktivasi berlebihan:

- memperparah inflamasi,
 - merusak endotel.
-

12. Inflammasome

RNA virus dapat mengaktivasi:

- NLRP3 inflammasome.

Konsekuensi

Aktivasi caspase-1 menghasilkan:

- IL-1 β ,
- IL-18,
- inflamasi sistemik.

Hubungan Imunitas Innate dan Patogenesis

Komponen innate	Efek protektif	Efek patologis
IFN-I	Hambat virus	Inflamasi
Makrofag	Eliminasi virus	Cytokine storm
NK cell	Bunuh sel terinfeksi	Cedera jaringan
Komplemen	Opsonisasi	Kerusakan endotel
Neutrofil	Antivirus	ROS berlebihan
Inflammasome	Aktivasi imun	Hiperinflamasi

Perbedaan Innate Response pada HFRS vs HPS

Aspek	HFRS	HPS
Organ utama	Ginjal	Paru
Dominasi inflamasi	Renal	Pulmoner
Kebocoran vaskular	Sedang–berat	Sangat berat
IFN- γ	Meningkat	Sangat tinggi
Mortalitas	Lebih rendah	Lebih tinggi

Imunitas Innate pada Reservoir Rodensia

Rodent mampu membawa virus persisten karena:

- produksi IFN lebih terkontrol,
- inflamasi minimal,
- Treg lebih dominan,
- toleransi imun lebih baik.

Hal ini mencegah:

- cytokine storm,
 - kerusakan vaskular.
-

Biomarker Innate pada Penyakit Berat

Marker yang meningkat:

- IL-6
- TNF- α
- ferritin
- CRP
- neopterin
- VEGF
- granzyme B

Kadar tinggi berkorelasi dengan:

- edema paru,
 - syok,
 - mortalitas.
-

Ringkasan Inti

Poin penting imunitas innate hantavirus

1. RNA virus dikenali oleh RIG-I/MDA5/TLR.
2. Interferon tipe I merupakan pertahanan awal utama.
3. Hantavirus memiliki mekanisme evasi IFN.
4. Makrofag dan NK cell berperan besar dalam kontrol virus.
5. Cytokine storm menyebabkan kebocoran vaskular.
6. Endotel merupakan target utama imunopatologi.
7. Respons innate yang berlebihan menentukan keparahan penyakit.

Imunitas Adaptif pada Infeksi Hantavirus

Pendahuluan

Hantavirus memicu respons imun adaptif yang sangat kuat, terutama:

- respons sel T sitotoksik,
- respons Th1,
- pembentukan antibodi netralisasi.

Imunitas adaptif memiliki dua peran utama:

1. eliminasi virus,
2. kontribusi terhadap imunopatologi.

Pada infeksi berat, kerusakan jaringan sering kali lebih disebabkan oleh:

- hiperaktivasi imun adaptif,
dibanding efek sitopatik langsung virus.

Komponen Utama Imunitas Adaptif

Dua cabang utama

1. Imunitas seluler

- sel T CD8+
- sel T CD4+

2. Imunitas humoral

- antibodi IgM
- antibodi IgG
- antibodi netralisasi

Aktivasi Respons Adaptif

Presentasi antigen

Antigen virus dipresentasikan oleh:

- sel dendritik,
- makrofag,
- sel endotel terinfeksi.

Jalur MHC

Viral Antigen → MHC I → CD8⁺ T Cell

dan

Viral Antigen → MHC II → CD4⁺ T Cell

Imunitas Seluler

1. Sel T CD8⁺ (Cytotoxic T Lymphocyte)

Peran utama

CD8⁺ T cell merupakan efektor utama eliminasi virus.

Fungsi:

- mengenali sel terinfeksi,
- membunuh sel yang membawa antigen virus,
- menghasilkan sitokin antivirus.

Mekanisme sitotoksik

CD8⁺ T Cell → Perforin + Granzyme → Apoptosis

Selain itu:

- Fas–FasL pathway,
 - produksi IFN- γ ,
 - TNF- α .
-

Peran ganda CD8

Efek protektif

- clearance virus,
- kontrol replikasi,
- proteksi jaringan.

Efek patologis

Respons CD8 berlebihan menyebabkan:

- kerusakan endotel,
- kebocoran kapiler,
- edema paru,
- gagal ginjal.

Pada HPS berat ditemukan:

- infiltrasi CD8 besar di paru,
 - kadar granzyme tinggi,
 - IFN- γ sangat meningkat.
-

2. Sel T CD4⁺ Helper

Aktivasi Th1 dominan

Infeksi hantavirus terutama menginduksi:

- Th1 response.

Sitokin utama

- IFN- γ
- IL-2
- TNF- α

Fungsi Th1

- aktivasi makrofag,
- mendukung CD8,
- membantu pembentukan antibodi.

Jalur respons Th1

$$IL-12 \rightarrow Th1 \rightarrow IFN-\gamma + IL-2$$

3. Th17 dan Inflamasi

Beberapa penelitian menunjukkan aktivasi:

- Th17,
- IL-17.

Kontribusi:

- rekrutmen neutrofil,
- inflamasi jaringan,
- cedera vaskular.

Namun perannya belum sekuat Th1.

4. Regulatory T Cell (Treg)

Fungsi

Treg menekan:

- inflamasi,
- aktivasi sel T berlebihan,
- kerusakan jaringan.

Paradoks

Treg:

- melindungi jaringan, tetapi dapat:
 - menghambat eliminasi virus.
-

Jalur regulasi Treg

Treg → IL-10 + TGF-β → Suppression of Inflammation

Imunitas Humoral

1. Respons Antibodi IgM

IgM muncul dini pada fase akut.

Fungsi

- penanda infeksi akut,
- netralisasi awal,
- opsonisasi.

Biasanya muncul:

- hari ke-3 sampai ke-5 demam.
-

2. Respons Antibodi IgG

IgG berkembang setelah fase akut.

Fungsi

- netralisasi virus,
- proteksi jangka panjang,
- memori imunologis.

IgG dapat menetap:

- bertahun-tahun,
 - bahkan seumur hidup.
-

3. Antibodi Netralisasi

Target utama:

- glycoprotein Gn,
- glycoprotein Gc.

Mekanisme

Neutralizing Antibody + Virus → Blocked Cell Entry

Efek:

- menghambat adhesi virus,
- mencegah fusi membran,
- mengurangi penyebaran virus.

4. Memory B Cell

Setelah infeksi:

- terbentuk memori jangka panjang,
- respons sekunder lebih cepat.

Hal ini penting dalam:

- perlindungan reinfeksi,
- pengembangan vaksin.

Hubungan Respons Adaptif dan Patogenesis

Komponen	Efek protektif	Efek patologis
CD8	Eliminasi virus	Cedera endotel
Th1	Antivirus	Cytokine storm
Antibodi	Netralisasi	Kompleks imun (minimal)
Treg	Kontrol inflamasi	Persistensi virus

Cytokine Storm Adaptif

Respons adaptif menghasilkan:

- IFN- γ
- TNF- α
- IL-2
- IL-6

Konsekuensi

- aktivasi endotel,
- kebocoran vaskular,
- edema paru,

- hipotensi.

Hubungan Imunitas Adaptif dengan Kebocoran Kapiler

Mekanisme utama

*Activated CD8⁺ T Cells + Cytokines → Endothelial Dysfunction
→ Capillary Leak*

Ini merupakan dasar:

- HPS,
- HFRS berat.

Perbedaan Respons Adaptif HFRS vs HPS

Aspek	HFRS	HPS
Dominasi organ	Ginjal	Paru
CD8 infiltrasi	Ginjal	Paru sangat berat
IFN- γ	Meningkat	Sangat tinggi
Mortalitas	Lebih rendah	Lebih tinggi
Kebocoran vaskular Renal		Pulmoner masif

Imunitas Adaptif pada Reservoir Rodensia

Rodent menunjukkan:

- respons Treg lebih dominan,
- inflamasi rendah,
- infeksi persisten tanpa penyakit berat.

Hal ini berbeda dengan manusia yang mengalami:

- hiperaktivasi imun adaptif,
- imunopatologi berat.

Biomarker Adaptif pada Penyakit Berat

Biomarker penting:

- IFN- γ
- granzyme B
- soluble IL-2 receptor
- perforin
- neopterin

Peningkatan marker berkorelasi dengan:

- keparahan penyakit,
- edema paru,
- mortalitas.

Implikasi Vaksin dan Terapi

Strategi vaksin

Target utama:

- antibodi netralisasi,
- memori T cell protektif.

Imunoterapi potensial

Masih investigasional:

- anti-TNF,
- modulasi T cell,
- terapi antibodi monoklonal,
- plasma konvalesen.

Ringkasan Inti

Poin penting imunitas adaptif hantavirus

1. Respons adaptif didominasi CD8 dan Th1.
2. CD8 penting untuk eliminasi virus tetapi juga menyebabkan imunopatologi.
3. Antibodi netralisasi menarget glycoprotein virus.
4. Cytokine storm berkontribusi pada kebocoran vaskular.
5. Treg membantu kontrol inflamasi.
6. HPS menunjukkan respons imun lebih hiperaktif dibanding HFRS.
7. Outcome klinis sangat dipengaruhi keseimbangan antara antivirus dan imunopatologi.

Imunopatogenesis Infeksi Hantavirus

Pendahuluan

Hantavirus menyebabkan dua sindrom utama:

- **HFRS (Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome)**
- **HPS/HCPS (Hantavirus Pulmonary/Cardiopulmonary Syndrome)**

Ciri khas imunopatogenesis hantavirus adalah:

kerusakan jaringan terutama disebabkan oleh respons imun host, bukan efek sitopatik langsung virus.

Target utama infeksi:

- sel endotel vaskular,
- makrofag,
- sel dendritik,
- epitel tubular ginjal.

Konsep Dasar Imunopatogenesis

Karakteristik penting

Hantavirus:

- menginfeksi endotel tanpa menyebabkan lisis masif,
- tetapi menyebabkan kebocoran vaskular berat.

Maka:

- disfungsi imun,
- hiperaktivasi inflamasi,
- cedera endotel imunologis menjadi pusat patogenesis.

Tahapan Imunopatogenesis

1. Paparan dan Masuknya Virus

Transmisi

Virus ditularkan melalui:

- aerosol urin rodensia,
- saliva,
- feses.

Reservoir utama:

Rodent

Lokasi awal infeksi

- alveolus paru,
 - makrofag paru,
 - sel dendritik,
 - endotel vaskular.
-

2. Adhesi dan Entry Virus

Reseptor utama

Hantavirus menggunakan:

- integrin β_3 ,
- CD55/DAF,
- gC1qR.

Jalur masuk virus

Hantavirus + β_3 Integrin → Endocytosis → Viral Replication

3. Replikasi Virus dan Penyebaran

Virus bereplikasi dalam:

- sitoplasma,
- terutama pada sel endotel.

Menariknya:

- virus tidak menyebabkan sitolisis berat,
 - sel tetap hidup cukup lama untuk produksi virus.
-

4. Aktivasi Imunitas Innate

RNA virus dikenali oleh:

- RIG-I,
- MDA5,
- TLR3,
- TLR7.

Aktivasi jalur innate

Viral RNA → PRRs → IRF3/NF κ B → Cytokines + IFN-I

5. Produksi Interferon dan Sitokin

Interferon tipe I

IFN- α/β :

- menghambat replikasi virus,
- meningkatkan aktivitas NK,
- meningkatkan presentasi antigen.

Sitokin proinflamasi

- TNF- α
 - IL-1 β
 - IL-6
 - IFN- γ
 - MCP-1
 - IL-8
-

6. Evasi Imun oleh Hantavirus

Virus mampu:

- menghambat IRF3,
- menghambat TBK1,
- menurunkan IFN-I awal.

Akibat

- replikasi virus meningkat,
 - inflamasi makin luas.
-

7. Aktivasi Sel Endotel

Sel endotel merupakan pusat patogenesis.

Dampak infeksi endotel

- peningkatan adhesi leukosit,
- disfungsi tight junction,
- perubahan permeabilitas,
- ekspresi molekul adhesi.

Molekul adhesi meningkat

- ICAM-1
- VCAM-1
- E-selectin

8. Cytokine Storm

Hiperaktivasi imun menghasilkan badai sitokin.

Sitokin utama

- TNF- α
- IL-6
- IFN- γ
- IL-1 β

Efek

- vasodilatasi,
- peningkatan permeabilitas,
- edema,
- hipotensi,
- syok.

Jalur kebocoran vaskular

Cytokines → Endothelial Dysfunction → Capillary Leak

9. Aktivasi Sel T Sitotoksik

CD8+ T cell

CD8 mengenali antigen virus pada endotel.

Mekanisme sitotoksik

CD8⁺ T Cell → Perforin/Granzyme → Endothelial Injury

Paradoks CD8

Protektif

- membersihkan virus.

Patologis

- memperparah kerusakan vaskular.

Pada HPS berat:

- infiltrasi CD8 paru sangat tinggi,
- edema paru masif.

10. Aktivasi NK Cell

NK cell:

- membunuh sel terinfeksi,
- menghasilkan IFN- γ .

Namun hiperaktivasi NK:

- memperberat inflamasi,
- memperparah cedera jaringan.

11. Aktivasi Komplemen

Komplemen menghasilkan:

- C3a,
- C5a,
- MAC.

Efek

- kemotaksis,
- inflamasi,
- cedera endotel,
- peningkatan permeabilitas.

12. Aktivasi VEGF

VEGF meningkat pada penyakit berat.

Dampak

VEGF menyebabkan:

- disrupsi tight junction,
- kebocoran kapiler,
- edema paru.

Jalur VEGF

$\uparrow VEGF \rightarrow \uparrow Vascular Permeability$

13. Gangguan Hemostasis

Mekanisme

- aktivasi trombosit,
- konsumsi faktor koagulasi,
- disfungsi endotel.

Manifestasi

- trombositopenia,
- perdarahan,
- DIC.

14. Organ Target dan Manifestasi

A. HFRS

Dominasi:

- ginjal.

Manifestasi:

- proteinuria,
- oliguria,
- gagal ginjal,
- perdarahan.

B. HPS/HCPS

Dominasi:

- paru.

Manifestasi:

- edema paru nonkardiogenik,
- gagal napas,
- syok kardiogenik.

Perbedaan Immunopatogenesis HFRS vs HPS

Aspek	HFRS	HPS
Organ utama	Ginjal	Paru
Kebocoran vaskular	Renal	Pulmoner
IFN- γ	Meningkat	Sangat tinggi
CD8 infiltrasi	Sedang	Sangat berat

Aspek	HFRS	HPS
Mortalitas	Lebih rendah	Lebih tinggi

Peran Treg

Treg menghasilkan:

- IL-10,
- TGF- β .

Fungsi

- menekan hiperaktivasi inflamasi,
- membatasi cedera jaringan.

Namun Treg berlebihan:

- dapat meningkatkan persistensi virus.
-

Biomarker Imunopatogenesis Berat

Marker yang meningkat:

- IL-6
- TNF- α
- VEGF
- ferritin
- granzyme B
- neopterin

Berkorelasi dengan:

- edema paru,
 - syok,
 - mortalitas.
-

Imunopatogenesis pada Reservoir Rodensia

Rodent menunjukkan:

- inflamasi rendah,
- Treg lebih dominan,
- toleransi imun tinggi.

Akibat:

- infeksi persisten tanpa penyakit berat.

Ringkasan Jalur Immunopatogenesis

Alur utama

Hantavirus → *Endothelial Infection*
→ *Innate/Adaptive Activation* → *Cytokine Storm*
→ *Capillary Leak* → *Organ Failure*

Ringkasan Inti

Poin penting imunopatogenesis hantavirus

1. Hantavirus menginfeksi endotel vaskular.
2. Kerusakan terutama dimediasi respons imun host.
3. Cytokine storm menyebabkan kebocoran vaskular.
4. CD8 dan NK berperan ganda: protektif sekaligus patologis.
5. VEGF dan komplemen memperberat edema.
6. HFRS dominan ginjal, HPS dominan paru.
7. Outcome klinis ditentukan keseimbangan antivirus vs imunopatologi.

Aktivasi Endotel dan Infeksi Hantavirus

Pendahuluan

Hantavirus memiliki tropisme kuat terhadap:

- sel endotel vaskular,
- terutama kapiler paru dan ginjal.

Sel endotel merupakan pusat utama patogenesis:

- **HFRS (Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome)**
- **HPS/HCPS (Hantavirus Pulmonary/Cardiopulmonary Syndrome)**

Karakteristik unik infeksi hantavirus:

virus menginfeksi endotel tanpa menyebabkan lisis masif, tetapi memicu disfungsi vaskular berat.

Akibat utama:

- kebocoran kapiler,
- edema paru,
- hipotensi,
- syok,
- gagal organ.

Sel Endotel sebagai Target Utama

Fungsi normal endotel

Sel endotel mengatur:

- permeabilitas vaskular,
- koagulasi,
- tonus vaskular,
- adhesi leukosit,
- inflamasi.

Lokasi target utama

- kapiler paru,
- glomerulus ginjal,
- mikrovaskular sistemik.

Mekanisme Infeksi Endotel

1. Adhesi Virus ke Endotel

Reseptor utama:

- integrin β_3 ,
- CD55/DAF,
- gC1qR.

Entry virus

*Hantavirus + β_3 Integrin \rightarrow Endocytosis
 \rightarrow Endothelial Infection*

2. Replikasi dalam Endotel

Virus bereplikasi dalam sitoplasma.

Hal penting:

- tidak terjadi sitolisis berat,
- endotel tetap hidup,
- fungsi barrier terganggu secara imunologis.

Ini menjelaskan:

- kebocoran vaskular tanpa nekrosis luas.
-

Aktivasi Endotel

Definisi

Aktivasi endotel adalah perubahan fenotipe endotel menjadi:

- proinflamasi,
 - prokoagulasi,
 - permeabel.
-

Mekanisme Aktivasi Endotel pada Hantavirus

1. Aktivasi Langsung oleh Virus

Infeksi menyebabkan:

- perubahan sitoskeleton,
- gangguan tight junction,
- perubahan adhesi antar sel.

Dampak

- barrier vaskular melemah,
- cairan bocor ke jaringan.

2. Aktivasi oleh Sitokin

Sitokin utama:

- TNF- α
- IL-1 β
- IL-6
- IFN- γ

Jalur inflamasi endotel

TNF- α + IL-1 \rightarrow NF κ B \rightarrow Endothelial Activation

3. Aktivasi oleh VEGF

VEGF meningkat pada kasus berat.

Efek VEGF

- disrupsi VE-cadherin,
- pembukaan tight junction,
- peningkatan permeabilitas.

Jalur VEGF

\uparrow VEGF \rightarrow Tight Junction Disruption \rightarrow Capillary Leak

4. Cedera oleh Sel T dan NK

CD8+ T cell

Mengenal antigen virus pada endotel.

Mekanisme

CD8⁺ T Cell \rightarrow Perforin + Granzyme \rightarrow Endothelial Injury

NK cell

- menghasilkan IFN- γ ,
 - memperkuat inflamasi vaskular.
-

5. Aktivasi Komplemen

Komponen:

- C3a,
- C5a,
- MAC.

Efek pada endotel

- inflamasi,
 - peningkatan permeabilitas,
 - kerusakan membran.
-

Molekul Adhesi Endotel

Aktivasi endotel meningkatkan ekspresi:

- ICAM-1
- VCAM-1
- E-selectin

Dampak

- adhesi leukosit,
 - transmigrasi sel imun,
 - inflamasi lokal.
-

Gangguan Tight Junction

Protein yang terganggu

- VE-cadherin
 - ZO-1
 - occludin
 - claudin
-

Mekanisme kebocoran kapiler

*Endothelial Dysfunction → Junctional Breakdown
→ Vascular Permeability*

Permeabilitas Vaskular dan Edema

Akibat aktivasi endotel

Pada paru

- edema paru nonkardiogenik,
- hipoksia,
- ARDS-like syndrome.

Pada ginjal

- proteinuria,
- edema interstisial,

- gagal ginjal akut.

Aktivasi Endotel dan Koagulasi

Endotel aktif menjadi:

- prokoagulan,
- protrombotik.

Mekanisme

- tissue factor meningkat,
- aktivasi platelet,
- konsumsi faktor koagulasi.

Manifestasi

- trombositopenia,
- perdarahan,
- DIC.

Endotel dan Cytokine Storm

Sitokin penting

- TNF- α
- IL-6
- IFN- γ
- MCP-1

Efek

- vasodilatasi,
- hipotensi,
- syok,
- multi organ failure.

Perbedaan Aktivasi Endotel HFRS vs HPS

Aspek	HFRS	HPS
Organ dominan	Ginjal	Paru
Lokasi kebocoran	Renal	Pulmoner

Aspek	HFRS	HPS
VEGF	Meningkat	Sangat tinggi
Edema	Interstisial ginjal	Edema paru masif
Mortalitas	Lebih rendah	Lebih tinggi

Biomarker Aktivasi Endotel

Biomarker penting:

- VEGF
- soluble ICAM-1
- VCAM-1
- angiopoietin-2
- von Willebrand factor

Peningkatan marker berkorelasi dengan:

- berat penyakit,
- syok,
- edema paru.

Endotel pada Reservoir Rodensia

Rodent memiliki:

- inflamasi endotel minimal,
- respons IFN lebih terkontrol,
- toleransi imun lebih baik.

Akibat:

- tidak terjadi capillary leak berat.

Ringkasan Jalur Aktivasi Endotel

Jalur utama

Hantavirus → *Endothelial Infection*

→ *Cytokines/VEGF/Immune Cells* → *Capillary Leak*

Ringkasan Inti

Poin penting aktivasi endotel pada hantavirus

1. Endotel merupakan target utama infeksi hantavirus.
2. Kerusakan terutama berupa disfungsi, bukan lisis sel.
3. Sitokin dan VEGF meningkatkan permeabilitas vaskular.
4. CD8 dan NK memperparah cedera endotel.
5. Aktivasi komplemen dan koagulasi berkontribusi pada patogenesis.
6. Kebocoran kapiler merupakan inti HFRS dan HPS.
7. Aktivasi endotel menentukan keparahan klinis dan mortalitas.

Cytokine Storm dan Infeksi Hantavirus

Pendahuluan

Hantavirus dapat menyebabkan respons inflamasi sistemik berat berupa:

cytokine storm atau badai sitokin.

Pada infeksi hantavirus, cytokine storm merupakan faktor utama yang menyebabkan:

- kebocoran vaskular,
- edema paru,
- hipotensi,
- syok,
- gagal multi organ.

Berbeda dengan virus yang bersifat sangat sitolitik, pada hantavirus:

- kerusakan organ lebih banyak disebabkan oleh hiperrespons imun dibanding kerusakan langsung oleh virus.

Definisi Cytokine Storm

Cytokine storm

Adalah:

- produksi sitokin proinflamasi berlebihan,
- tidak terkontrol,
- sistemik,
- menyebabkan kerusakan jaringan.

Dasar Immunopatogenesis Cytokine Storm

Tahap awal

Hantavirus menginfeksi:

- sel endotel,
- makrofag,
- sel dendritik.

RNA virus dikenali oleh:

- RIG-I,

- MDA5,
- TLR3,
- TLR7.

Aktivasi innate immune

Viral RNA → *PRRs* → *NFκB* + *IRF3* → *Cytokines*

Sel yang Berperan pada Cytokine Storm

1. Makrofag dan Monosit

Merupakan sumber utama sitokin awal.

Sitokin yang dihasilkan

- TNF-α
- IL-1β
- IL-6
- MCP-1
- IL-8

2. Sel Endotel

Endotel terinfeksi ikut menghasilkan:

- IL-6,
- kemokin,
- molekul adhesi.

Akibat:

- aktivasi leukosit,
- inflamasi vaskular.

3. NK Cell

NK menghasilkan:

- IFN-γ,
- perforin,
- granzyme.

Hiperaktivasi NK:

- memperberat inflamasi jaringan.
-

4. Sel T CD8+

CD8 merupakan kontributor penting cytokine storm pada HPS berat.

Produk utama

- IFN- γ
- TNF- α

Jalur inflamasi CD8

Activated CD8⁺ T Cells \rightarrow IFN- γ + TNF- α

Sitokin Penting pada Hantavirus

Sitokin	Fungsi utama	Dampak patologis
TNF- α	Aktivasi inflamasi	Capillary leak
IL-1 β	Demam	Cedera jaringan
IL-6	Acute phase response	Syok, inflamasi
IFN- γ	Antivirus	Kerusakan endotel
MCP-1	Rekrut monosit	Inflamasi vaskular
IL-8	Rekrut neutrofil	ROS dan cedera jaringan

TNF- α sebagai Mediator Utama

TNF- α merupakan mediator sentral.

Efek TNF- α

- meningkatkan permeabilitas vaskular,
- mengaktivasi endotel,
- meningkatkan adhesi leukosit,
- hipotensi.

Jalur TNF- α

TNF- α → Endothelial Dysfunction → Capillary Leak

IL-6 dan Acute Phase Response

IL-6 menyebabkan:

- demam,
- produksi CRP,
- ferritin meningkat,
- inflamasi sistemik.

Kadar IL-6 tinggi berkorelasi dengan:

- mortalitas,
 - edema paru,
 - syok.
-

IFN- γ dan Hiperinflamasi

IFN- γ :

- mengaktifasi makrofag,
- memperkuat respons Th1,
- meningkatkan sitotoksitas.

Pada HPS:

- IFN- γ sangat tinggi,
 - berhubungan dengan edema paru berat.
-

Cytokine Storm dan Aktivasi Endotel

Sitokin menyebabkan:

- gangguan tight junction,
 - peningkatan permeabilitas,
 - aktivasi koagulasi.
-

Jalur utama kebocoran vaskular

*Cytokines → Endothelial Activation → Vascular Permeability
→ Edema*

Cytokine Storm dan VEGF

VEGF meningkat akibat inflamasi.

Efek

- disrupsi VE-cadherin,
- pembukaan junction endotel,
- edema masif.

Jalur VEGF

Inflammation → ↑ VEGF → Capillary Leak

Cytokine Storm dan Koagulasi

Inflamasi menyebabkan:

- aktivasi platelet,
- tissue factor meningkat,
- DIC,
- trombositopenia.

Manifestasi

- perdarahan,
- syok,
- mikrotrombosis.

Cytokine Storm pada HFRS vs HPS

Aspek	HFRS	HPS
Organ utama	Ginjal	Paru
Intensitas sitokin	Sedang–tinggi	Sangat tinggi
IFN- γ	Meningkat	Sangat tinggi
TNF- α	Tinggi	Sangat tinggi
Mortalitas	Lebih rendah	Lebih tinggi

Hubungan Cytokine Storm dengan Manifestasi Klinis

Mekanisme	Manifestasi
TNF- α \uparrow	Hipotensi
IL-6 \uparrow	Demam tinggi
IFN- γ \uparrow	Cedera jaringan
VEGF \uparrow	Edema paru
Aktivasi endotel	Capillary leak
DIC	Perdarahan

Biomarker Cytokine Storm

Marker penting:

- IL-6
- TNF- α
- ferritin
- CRP
- neopterin
- VEGF
- granzyme B

Kadar tinggi berkorelasi dengan:

- syok,
- ARDS,
- mortalitas.

Mengapa Reservoir Rodensia Tidak Mengalami Cytokine Storm?

Rodent memiliki:

- respons IFN lebih terkontrol,
- inflamasi rendah,
- Treg lebih dominan,

- toleransi imun tinggi.

Akibat:

- infeksi persisten tanpa penyakit berat.
-

Implikasi Terapeutik

Target potensial

Antiinflamasi

- anti-TNF,
- anti-IL6,
- inhibitor komplemen,
- modulasi VEGF.

Supportive care

Tetap utama:

- ventilasi,
 - cairan hati-hati,
 - vasopressor,
 - dialisis bila perlu.
-

Ringkasan Jalur Cytokine Storm

Jalur utama

Hantavirus → *Immune Activation* → *Cytokine Storm*
→ *Endothelial Dysfunction* → *Organ Failure*

Ringkasan Inti

Poin penting cytokine storm hantavirus

1. Cytokine storm merupakan inti imunopatogenesis hantavirus.
2. Makrofag, CD8, NK, dan endotel menghasilkan sitokin proinflamasi.
3. TNF- α dan IL-6 adalah mediator utama kebocoran vaskular.
4. IFN- γ berperan besar pada HPS berat.
5. Cytokine storm menyebabkan edema paru, syok, dan gagal organ.
6. Aktivasi endotel dan VEGF memperberat capillary leak.

7. Keparahan klinis sangat berkorelasi dengan intensitas inflamasi sistemik.

Imunopatogenesis HFRS (Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome)

Pendahuluan

Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome adalah bentuk penyakit akibat Hantavirus yang terutama menyerang:

- ginjal,
- endotel vaskular,
- sistem hemostasis.

Penyebab utama:

- Hantaan virus
- Seoul virus
- Puumala virus
- Dobrava-Belgrade virus

Karakteristik utama:

kerusakan terutama disebabkan oleh disfungsi imun dan kebocoran vaskular, bukan sitolisis langsung virus.

Konsep Dasar Imunopatogenesis HFRS

Target utama

Virus terutama menginfeksi:

- sel endotel mikrovaskular,
- glomerulus ginjal,
- tubulus ginjal,
- makrofag,
- sel dendritik.

Konsekuensi utama

- peningkatan permeabilitas vaskular,
 - edema interstisial ginjal,
 - perdarahan,
 - hipotensi,
 - gagal ginjal akut.
-

Tahapan Immunopatogenesis HFRS

1. Paparan dan Masuknya Virus

Transmisi

Penularan terutama melalui:

- aerosol urin rodensia,
- feses,
- saliva.

Reservoir:

Rodent

2. Adhesi dan Entry Virus

Reseptor utama

- integrin β_3 ,
- CD55,
- gC1qR.

Jalur masuk virus

Hantavirus + β_3 Integrin → Endothelial Infection

3. Replikasi Virus pada Endotel

Virus bereplikasi terutama pada:

- endotel kapiler ginjal,
- glomerulus,
- tubulus.

Karakteristik:

- sedikit efek sitolitik,
 - tetapi terjadi disfungsi vaskular berat.
-

4. Aktivasi Imunitas Innate

RNA virus dikenali oleh:

- RIG-I,
- MDA5,
- TLR3,
- TLR7.

Jalur innate

Viral RNA → PRRs → Cytokines + IFN-I

5. Produksi Sitokin Proinflamasi

Sitokin utama

- TNF- α
- IL-1 β
- IL-6
- IFN- γ
- MCP-1

Dampak

- aktivasi endotel,
 - vasodilatasi,
 - peningkatan permeabilitas,
 - hipotensi.
-

Cytokine storm pada HFRS

*TNF- α + IL-6 → Endothelial Dysfunction
→ Renal Capillary Leak*

6. Aktivasi Endotel Ginjal

Perubahan utama

- gangguan tight junction,
- edema interstisial,
- peningkatan adhesi leukosit,
- peningkatan permeabilitas glomerulus.

Molekul adhesi meningkat

- ICAM-1
 - VCAM-1
 - E-selectin
-

7. Kebocoran Kapiler Ginjal

Konsekuensi

- proteinuria,
- hematuria,

- edema jaringan,
- hipotensi,
- oliguria.

Jalur capillary leak

Endothelial Activation → Capillary Leak → Renal Dysfunction

8. Aktivasi Sel T CD8+

CD8 mengenali antigen virus pada endotel.

Mekanisme

CD8⁺ T Cell → Perforin/Granzyme → Endothelial Injury

Efek

Protektif

- eliminasi virus.

Patologis

- memperberat cedera ginjal,
- meningkatkan permeabilitas vaskular.

9. Aktivasi NK Cell

NK cell menghasilkan:

- IFN- γ ,
- perforin,
- granzyme.

Dampak

- membantu kontrol virus,
- tetapi memperberat inflamasi ginjal.

10. Aktivasi Komplemen

Komponen:

- C3a,
- C5a,
- MAC.

Efek

- inflamasi,
- cedera endotel,
- peningkatan permeabilitas.

11. Gangguan Hemostasis

Mekanisme

- aktivasi platelet,
- konsumsi faktor koagulasi,
- kerusakan endotel.

Manifestasi

- trombositopenia,
- perdarahan,
- DIC.

12. Disfungsi Ginjal

Mekanisme utama

A. Edema interstisial

Mengganggu perfusi ginjal.

B. Disfungsi glomerulus

Menyebabkan:

- proteinuria,
- hematuria.

C. Hipotensi dan syok

Menurunkan filtrasi ginjal.

Fase Klinis HFRS

Fase	Mekanisme imunopatogenesis
Febril	Cytokine storm awal
Hipotensif	Vasodilatasi + capillary leak
Oligurik	Cedera ginjal akut

Fase	Mekanisme imunopatogenesis
Diuretik	Recovery tubular
Konvalesen Resolusi inflamasi	

VEGF dan HFRS

VEGF meningkat pada kasus berat.

Dampak

- disrupsi tight junction,
- edema ginjal,
- kebocoran vaskular.

Jalur VEGF

$\uparrow VEGF \rightarrow \uparrow Renal\ Vascular\ Permeability$

Biomarker Imunopatogenesis HFRS

Marker penting:

- IL-6
- TNF- α
- VEGF
- ferritin
- neopterin
- granzyme B

Berkorelasi dengan:

- berat gagal ginjal,
- hipotensi,
- mortalitas.

Mengapa HFRS Dominan Ginjal?

Faktor:

- tropisme vaskular renal,
- kerentanan kapiler glomerulus,
- inflamasi lokal ginjal,

- respons imun regional.

Perbedaan HFRS vs HPS

Aspek	HFRS	HPS
Organ utama	Ginjal	Paru
Manifestasi utama	Gagal ginjal	Edema paru
Mortalitas	Lebih rendah	Lebih tinggi
Capillary leak	Renal	Pulmoner
IFN- γ	Tinggi	Sangat tinggi

Imunopatogenesis pada Reservoir Rodensia

Rodent memiliki:

- inflamasi rendah,
- Treg dominan,
- toleransi imun tinggi.

Akibat:

- infeksi persisten tanpa gagal ginjal.

Ringkasan Jalur Imunopatogenesis HFRS

Jalur utama

Hantavirus → *Renal Endothelial Infection* → *Cytokine Storm*
 → *Capillary Leak* → *Acute Kidney Injury*

Ringkasan Inti

Poin penting imunopatogenesis HFRS

1. HFRS terutama melibatkan endotel ginjal.
2. Kerusakan utama dimediasi imunopatologi.
3. Cytokine storm menyebabkan kebocoran vaskular renal.

4. CD8 dan NK berkontribusi pada cedera endotel.
5. VEGF dan komplemen memperberat edema ginjal.
6. Gangguan hemostasis menyebabkan perdarahan dan trombositopenia.
7. Outcome klinis ditentukan derajat capillary leak dan gagal ginjal akut.

Imunopatogenesis HPS/HCPS (Hantavirus Pulmonary Syndrome / Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome)

Pendahuluan

Hantavirus Pulmonary Syndrome atau HCPS merupakan bentuk paling berat infeksi Hantavirus dengan karakteristik utama:

- edema paru nonkardiogenik,
- syok,
- kegagalan respirasi akut,
- disfungsi kardiopulmoner.

Virus utama penyebab:

- Sin Nombre virus
- Andes virus
- Laguna Negra virus

Karakteristik utama imunopatogenesis:

kerusakan paru terutama disebabkan hiperaktivasi imun dan disfungsi endotel, bukan sitolisis langsung virus.

Konsep Dasar Imunopatogenesis HPS/HCPS

Target utama

Virus terutama menginfeksi:

- endotel kapiler paru,
- makrofag alveolar,
- sel dendritik,
- mikrovaskular jantung.

Konsekuensi utama

- kebocoran kapiler paru,
- edema alveolar,
- hipoksemia,
- syok,
- gagal jantung sekunder.

Tahapan Immunopatogenesis HPS/HCPS

1. Paparan dan Masuknya Virus

Transmisi

Penularan melalui:

- inhalasi aerosol ekskreta rodensia.

Reservoir:

Rodent

2. Adhesi dan Entry Virus

Reseptor utama

- integrin β_3 ,
- CD55,
- gC1qR.

Jalur masuk virus

Hantavirus + β_3 Integrin \rightarrow Pulmonary Endothelial Infection

3. Replikasi pada Endotel Paru

Virus bereplikasi dalam:

- endotel mikrovaskular paru.

Karakteristik penting:

- minim sitolisis,
- tetapi terjadi disfungsi barrier vaskular berat.

Akibat:

- cairan plasma masuk ke alveolus.
-

4. Aktivasi Imunitas Innate

RNA virus dikenali oleh:

- RIG-I,
- MDA5,
- TLR3,
- TLR7.

Jalur innate

Viral RNA \rightarrow PRRs \rightarrow IFN-I + Cytokines

5. Cytokine Storm

HCPS ditandai hiperproduksi sitokin yang sangat berat.

Sitokin utama

- TNF- α
- IL-6
- IFN- γ
- IL-1 β
- MCP-1

Jalur cytokine storm

*Immune Hyperactivation → Cytokine Storm
→ Pulmonary Capillary Leak*

6. Aktivasi Endotel Pulmoner

Perubahan endotel

- gangguan tight junction,
- peningkatan permeabilitas,
- ekspresi molekul adhesi,
- adhesi leukosit.

Molekul adhesi meningkat

- ICAM-1
- VCAM-1
- E-selectin

7. Kebocoran Kapiler Paru

Dampak utama

- edema paru nonkardiogenik,
- alveolar flooding,
- hipoksemia berat,
- ARDS-like syndrome.

Jalur edema paru

*Endothelial Dysfunction → Pulmonary Vascular Leak
→ Pulmonary Edema*

8. Aktivasi Sel T CD8+

CD8 memainkan peran sangat penting pada HCPS.

Mekanisme

*CD8⁺ T Cell → Perforin/Granzyme
→ Pulmonary Endothelial Injury*

Paradoks CD8

Efek protektif

- eliminasi virus.

Efek patologis

- memperparah edema paru,
- meningkatkan kerusakan vaskular.

Pada HCPS berat ditemukan:

- infiltrasi CD8 besar di paru,
 - granzyme tinggi,
 - IFN- γ sangat tinggi.
-

9. Aktivasi NK Cell

NK cell:

- menghasilkan IFN- γ ,
- meningkatkan sitotoksitas,
- memperkuat inflamasi paru.

Hiperaktivasi NK:

- memperparah cedera alveolokapiler.
-

10. VEGF dan Kebocoran Vaskular

VEGF meningkat signifikan pada HCPS berat.

Efek

- disrupsi VE-cadherin,
- pembukaan tight junction,
- edema masif.

Jalur VEGF

↑ VEGF → *Pulmonary Vascular Permeability*

11. Aktivasi Komplemen

Komplemen menghasilkan:

- C3a,
- C5a,
- membrane attack complex.

Efek

- inflamasi paru,
 - kemotaksis leukosit,
 - cedera endotel.
-

12. Disfungsi Kardiovaskular

Mekanisme

A. Capillary leak sistemik

Menyebabkan:

- hipovolemia,
- hipotensi.

B. Depresi miokard inflamasi

Dipengaruhi:

- TNF- α ,
- IL-6,
- nitric oxide.

C. Syok campuran

- distributif,
 - kardiogenik relatif.
-

13. Gangguan Hemostasis

Manifestasi

- trombositopenia,
 - perdarahan,
 - DIC ringan–sedang.
-

Fase Klinis HCPS

Fase	Mekanisme imunopatogenesis
Prodromal	Aktivasi innate awal
Kardiopulmoner	Cytokine storm + capillary leak
Diuretik	Resolusi edema
Konvalesen	Recovery imunologis

Mengapa HCPS Sangat Berat?

Faktor utama

- respons Th1 hiperaktif,
- IFN- γ sangat tinggi,
- infiltrasi CD8 paru masif,
- VEGF tinggi,
- edema paru cepat progresif.

Biomarker Imunopatogenesis HCPS

Marker penting:

- IL-6
- TNF- α
- IFN- γ
- VEGF
- granzyme B
- ferritin

Korelasi:

- hipoksemia,
- kebutuhan ventilasi,
- mortalitas.

Perbedaan HCPS vs HFRS

Aspek	HCPS	HFRS
Organ utama	Paru	Ginjal
Mortalitas	Lebih tinggi	Lebih rendah
IFN- γ	Sangat tinggi	Tinggi
Capillary leak	Pulmoner	Renal
Syok	Berat	Sedang

Mengapa Reservoir Rodensia Tidak Mengalami HCPS?

Rodent memiliki:

- inflamasi rendah,
- Treg lebih dominan,
- IFN lebih terkontrol,
- toleransi imun tinggi.

Akibat:

- tidak terjadi edema paru masif.

Ringkasan Jalur Imunopatogenesis HCPS

Jalur utama

Hantavirus → *Pulmonary Endothelial Infection*
 → *Cytokine Storm* → *Pulmonary Capillary Leak*
 → *Respiratory Failure*

Ringkasan Inti

Poin penting imunopatogenesis HCPS

1. HCPS terutama melibatkan endotel paru.
2. Cytokine storm merupakan inti patogenesis.
3. CD8 dan NK memperparah cedera endotel pulmoner.
4. VEGF berperan besar pada edema paru.

5. Capillary leak menyebabkan gagal napas akut.
6. Syok terjadi akibat hipovolemia dan depresi miokard.
7. Mortalitas tinggi berkaitan dengan hiperaktivasi imun dan edema paru masif.

Plasma Leakage dan Infeksi Hantavirus

Pendahuluan

Hantavirus menyebabkan salah satu bentuk **vascular leak syndrome** paling khas pada infeksi virus.

Manifestasi utama:

- edema paru,
- hipotensi,
- efusi,
- syok,
- gagal ginjal,
- hemokonsentrasi.

Ciri penting:

kebocoran plasma pada hantavirus terutama disebabkan oleh disfungsi endotel imunologis, bukan destruksi vaskular langsung.

Definisi Plasma Leakage

Plasma leakage

Adalah:

- keluarnya plasma intravaskular ke jaringan interstisial/alveolar,
- akibat peningkatan permeabilitas kapiler.

Komponen yang bocor:

- cairan,
- albumin,
- protein plasma,
- mediator inflamasi.

Konsep Dasar Plasma Leakage pada Hantavirus

Target utama

Virus terutama menginfeksi:

- sel endotel mikrovaskular,
- terutama paru dan ginjal.

Karakteristik penting:

- endotel tetap utuh secara struktural,
 - tetapi fungsi barrier terganggu berat.
-

Tahapan Plasma Leakage

1. Infeksi Endotel

Virus masuk melalui:

- integrin β_3 ,
- CD55,
- gC1qR.

Jalur infeksi endotel

Hantavirus + β_3 Integrin \rightarrow Endothelial Infection

2. Aktivasi Endotel

Infeksi menyebabkan:

- perubahan sitoskeleton,
- gangguan tight junction,
- aktivasi inflamasi endotel.

Akibat

- permeabilitas meningkat,
 - plasma keluar dari vaskular.
-

3. Cytokine Storm

Mediator utama:

- TNF- α
 - IL-1 β
 - IL-6
 - IFN- γ
-

Jalur inflamasi plasma leakage

Cytokines \rightarrow Endothelial Dysfunction \rightarrow Plasma Leakage

4. Gangguan Tight Junction

Protein junction yang terganggu

- VE-cadherin

- ZO-1
- occludin
- claudin

Konsekuensi

- celah antarsel melebar,
- cairan plasma keluar.

Jalur junction breakdown

Tight Junction Disruption → Increased Vascular Permeability

5. Peran VEGF

VEGF meningkat signifikan pada kasus berat.

Efek VEGF

- meningkatkan permeabilitas vaskular,
- disrupsi VE-cadherin,
- edema masif.

Jalur VEGF

↑ VEGF → Capillary Hyperpermeability

6. Aktivasi Sel T dan NK

CD8+ T cell

Menghasilkan:

- perforin,
- granzyme,
- IFN- γ .

Jalur cedera imunologis

CD8⁺ T Cells → Endothelial Injury → Vascular Leak

NK cell

Memperkuat:

- inflamasi,
 - cedera endotel,
 - permeabilitas vaskular.
-

7. Aktivasi Komplemen

Komplemen:

- C3a,
- C5a,
- MAC.

Efek

- inflamasi endotel,
 - peningkatan permeabilitas,
 - edema.
-

8. Aktivasi Leukosit dan Adhesi

Endotel aktif meningkatkan:

- ICAM-1,
- VCAM-1,
- E-selectin.

Dampak

- infiltrasi leukosit,
 - inflamasi lokal,
 - kerusakan barrier vaskular.
-

Organ Target Plasma Leakage

A. Paru (HCPS/HPS)

Manifestasi

- edema paru nonkardiogenik,
 - alveolar flooding,
 - hipoksemia,
 - gagal napas akut.
-

Jalur edema paru

Pulmonary Capillary Leak → Alveolar Edema → Hypoxemia

B. Ginjal (HFRS)

Manifestasi

- edema interstisial,

- proteinuria,
- oliguria,
- gagal ginjal akut.

Jalur edema ginjal

*Renal Vascular Leak → Interstitial Edema
→ Acute Kidney Injury*

Manifestasi Klinis Plasma Leakage

Mekanisme	Manifestasi
Plasma keluar vaskular	Hemokonsentrasi
Edema paru	Hipoksemia
Hipovolemia	Syok
Edema jaringan	Efusi
Kebocoran renal	Proteinuria

Konsekuensi Hemodinamik

Dampak utama

A. Hipovolemia intravaskular

Menyebabkan:

- hipotensi,
- syok,
- perfusi organ menurun.

B. Hemokonsentrasi

Akibat:

- kehilangan plasma tanpa kehilangan eritrosit.

C. Organ failure

- paru,

- ginjal,
- kardiovaskular.

Plasma Leakage pada HFRS vs HCPS

Aspek	HFRS	HCPS
Organ dominan	Ginjal	Paru
Manifestasi utama	AKI	Edema paru
Kebocoran vaskular	Renal	Pulmoner
Mortalitas	Lebih rendah Lebih tinggi	

Biomarker Plasma Leakage

Marker penting:

- VEGF
- angiopoietin-2
- soluble ICAM-1
- IL-6
- TNF- α
- hematokrit meningkat

Mengapa Tidak Ada Nekrosis Vaskular Berat?

Karena:

- hantavirus terutama menyebabkan disfungsi barrier,
- bukan destruksi vaskular masif.

Ini berbeda dengan:

- Ebola,
- dengue berat tertentu,
- vaskulitis nekrotik.

Peran Treg

Treg menghasilkan:

- IL-10,
- TGF- β .

Fungsi

- membatasi inflamasi,
- mengurangi plasma leakage.

Namun:

- Treg berlebihan dapat meningkatkan persistensi virus.

Mengapa Reservoir Rodensia Tidak Mengalami Plasma Leakage?

Rodent memiliki:

- inflamasi ringan,
- respons IFN lebih seimbang,
- Treg dominan,
- aktivasi endotel minimal.

Akibat:

- tidak terjadi capillary leak berat.

Implikasi Terapeutik

Pendekatan utama

Supportive care

- oksigenasi,
- ventilasi,
- cairan hati-hati,
- vasopressor.

Target investigasional

- anti-VEGF,
- inhibitor TNF,
- inhibitor komplemen,
- stabilisasi endotel.

Ringkasan Jalur Plasma Leakage

Jalur utama

*Hantavirus → Endothelial Activation → Cytokine Storm + VEGF
→ Capillary Leak → Shock/Edema*

Ringkasan Inti

Poin penting plasma leakage pada hantavirus

1. Plasma leakage merupakan inti patogenesis hantavirus.
2. Endotel mengalami disfungsi tanpa lisis masif.
3. TNF- α , IL-6, IFN- γ , dan VEGF meningkatkan permeabilitas vaskular.
4. CD8 dan NK memperberat cedera endotel.
5. Tight junction disruption menyebabkan kebocoran plasma.
6. HCPS dominan edema paru, HFRS dominan edema renal.
7. Derajat plasma leakage menentukan mortalitas dan gagal organ.

Biomarker Immunologi Infeksi Hantavirus

Pendahuluan

Hantavirus menyebabkan aktivasi imun yang sangat kuat, melibatkan:

- imunitas innate,
- imunitas adaptif,
- aktivasi endotel,
- inflamasi sistemik,
- cytokine storm.

Biomarker imunologi penting untuk:

- diagnosis,
- penilaian keparahan,
- prediksi mortalitas,
- monitoring perjalanan penyakit,
- evaluasi respons terapi.

Konsep Dasar Biomarker Immunologi

Biomarker utama mencerminkan:

1. aktivasi innate immunity,
2. aktivasi sel T dan NK,
3. cytokine storm,
4. aktivasi endotel,
5. plasma leakage,
6. gangguan koagulasi,
7. kerusakan organ.

Klasifikasi Biomarker Immunologi

Kelompok	Contoh biomarker
Sitokin proinflamasi	IL-6, TNF- α , IL-1 β
Sitokin antivirus	IFN- α , IFN- γ

Kelompok	Contoh biomarker
Aktivasi sel T/NK	Granzyme B, perforin
Aktivasi endotel	VEGF, ICAM-1
Kemokin	MCP-1, IL-8
Acute phase	CRP, ferritin
Komplemen	C3a, C5a
Regulasi imun	IL-10, TGF- β

1. IL-6

Peran

IL-6 adalah marker utama inflamasi sistemik.

Sumber

- makrofag,
- endotel,
- monosit.

Jalur IL-6

Infection → IL-6 → Acute Phase Response

Korelasi klinis

IL-6 tinggi berkaitan dengan:

- demam berat,
- edema paru,
- syok,
- mortalitas.

Pada HCPS:

- IL-6 sangat tinggi.

2. TNF- α

Peran utama

Mediator sentral kebocoran vaskular.

Efek

- aktivasi endotel,
- peningkatan permeabilitas,
- hipotensi,
- syok.

Jalur TNF- α

TNF- α \rightarrow Endothelial Dysfunction \rightarrow Capillary Leak

Korelasi klinis

TNF- α tinggi berhubungan dengan:

- edema paru,
- gagal ginjal,
- syok berat.

3. IFN- γ

Peran

Marker aktivasi:

- Th1,
- CD8,
- NK cell.

Efek

- aktivasi makrofag,
- peningkatan sitotoksitas,
- hiperimun inflamasi.

Jalur IFN- γ

Activated T/NK Cells \rightarrow IFN- γ

Korelasi klinis

IFN- γ sangat tinggi pada:

- HCPS berat,
- edema paru masif,
- mortalitas tinggi.

4. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

Peran

Marker utama:

- aktivasi endotel,
- plasma leakage.

Efek

- gangguan VE-cadherin,
- permeabilitas vaskular meningkat.

Jalur VEGF

\uparrow *VEGF* \rightarrow *Vascular Hyperpermeability*

Korelasi klinis

VEGF tinggi berkaitan dengan:

- edema paru,
- syok,
- capillary leak syndrome.

5. MCP-1 (CCL2)

Fungsi

- rekrutmen monosit,
- inflamasi vaskular.

Korelasi

MCP-1 tinggi:

- menunjukkan aktivasi innate berat,
- berkorelasi dengan inflamasi paru dan ginjal.

6. IL-8 (CXCL8)

Fungsi

- kemotaksis neutrofil,
- aktivasi inflamasi akut.

Dampak

- ROS meningkat,
 - cedera endotel.
-

7. Granzyme B dan Perforin

Marker aktivasi sitotoksik

Menunjukkan aktivasi:

- CD8,
 - NK cell.
-

Jalur sitotoksik

CD8/NK Activation → Perforin + Granzyme B

Korelasi klinis

Kadar tinggi berkaitan dengan:

- kerusakan paru,
 - capillary leak,
 - mortalitas.
-

8. Ferritin

Fungsi

Marker:

- inflamasi berat,
- macrophage activation.

Korelasi

Ferritin tinggi:

- menunjukkan cytokine storm,
 - prognosis buruk.
-

9. CRP

Marker inflamasi akut

Dipicu oleh IL-6.

Kegunaan

- monitoring inflamasi,
 - evaluasi progresivitas penyakit.
-

10. Soluble ICAM-1 dan VCAM-1

Marker aktivasi endotel

Meningkat akibat:

- inflamasi,
- cedera vaskular.

Korelasi

Berhubungan dengan:

- plasma leakage,
 - edema paru,
 - gagal ginjal.
-

11. Angiopoietin-2

Fungsi

Mengganggu stabilitas vaskular.

Dampak

- permeabilitas meningkat,
 - edema sistemik.
-

Jalur angiopoietin

↑ *Angiopoietin-2* → *Endothelial Instability*

12. Komplemen (C3a dan C5a)

Marker aktivasi komplemen

Efek

- inflamasi,
 - kemotaksis,
 - cedera endotel.
-

13. IL-10 dan TGF- β

Marker regulasi imun

Fungsi

- menekan inflamasi,
- membatasi kerusakan jaringan.

Namun kadar tinggi dapat menunjukkan:

- imunoregulasi kompensatorik berat.

Biomarker pada HFRS vs HCPS

Biomarker	HFRS	HCPS
IL-6	Tinggi	Sangat tinggi
TNF- α	Tinggi	Sangat tinggi
IFN- γ	Sedang–tinggi	Sangat tinggi
VEGF	Tinggi	Sangat tinggi
Granzyme B	Tinggi	Sangat tinggi
Angiopietin-2	Meningkat	Sangat meningkat

Biomarker Prognostik Mortalitas

Marker prognosis buruk:

- IL-6 sangat tinggi,
- TNF- α tinggi,
- VEGF tinggi,
- ferritin tinggi,
- granzyme B tinggi,
- hematokrit meningkat,
- trombosit rendah.

Biomarker Plasma Leakage

Marker utama:

- VEGF,
 - angiopoietin-2,
 - soluble ICAM-1,
 - hematokrit meningkat.
-

Biomarker Aktivasi Sitotoksik

Marker:

- IFN- γ ,
- granzyme B,
- perforin,
- soluble IL-2 receptor.

Menunjukkan:

- hiperaktivasi CD8/NK.
-

Biomarker Regulasi Imun

Marker:

- IL-10,
- TGF- β ,
- Treg-associated markers.

Menunjukkan:

- counter-regulatory immune response.
-

Ringkasan Jalur Biomarker Imunologi

Jalur utama

Immune Activation

*→ Cytokines + Endothelial Markers
+ Cytotoxic Markers*

Ringkasan Inti

Poin penting biomarker imunologi hantavirus

1. IL-6 dan TNF- α adalah marker utama cytokine storm.
2. IFN- γ mencerminkan hiperaktivasi Th1/CD8/NK.
3. VEGF dan angiopoietin-2 menunjukkan plasma leakage.
4. Granzyme B dan perforin menandakan aktivasi sitotoksik.

5. Ferritin dan CRP mencerminkan inflamasi sistemik.
6. Aktivasi endotel dapat dipantau melalui ICAM-1/VCAM-1.
7. Biomarker membantu menilai keparahan dan prognosis penyakit.