

Peran Sel T Memori dalam Pengendalian Pandemi Covid-19

¹Kusmardi Kusmardi, ²Dimas Ramadhian N, ³Iranti P Pratomo, ⁴Aryo Tedjo

¹Departmen Patologi Anatomi, Drug Development Research Center IMERI, Fakultas Kedokteran
²Human Cancer Research Center IMERI, Fakultas Kedokteran

³Departmen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran,
Gugus Tugas COVID-19-Unit Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Rumah Sakit UI Depok,
Bioinformatics Core Facilitie IMERI, Fakultas Kedokteran

⁴Departmen Kimia Kedokteran, Drug Development Research Center IMERI, Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia

Penulis korespondensi: Aryo Tedjo
Departemen Kimia Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta 10430.
e-mail: aryo.tedjo@gmail.com. Telp: +622131930302

ABSTRAK

Evaluasi berdasarkan pembentukan antibodi merupakan hal umum yang dipertimbangkan dalam strategi vaksinasi karena kemudahan metode analisisnya. Fakta bahwa perlindungan oleh antibodi yang dihasilkan oleh infeksi *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (Sars-Cov-2) baik secara alami maupun melalui vaksin akan mengalami penurunan dalam waktu kurang dari satu tahun, menjadi tantangan bagi negara dengan jumlah penduduk besar seperti Indonesia untuk menjalankan program vaksinasinya. Tantangan utamanya adalah apakah strategi vaksinasi yang diambil akan berhasil melewati hambatan ketersediaan vaksin dan perlombaan antara laju vaksinasi dengan laju mutasi virus dan penurunan antibodi. Selain antibodi, sistem imun adaptif juga dijalankan oleh sel T yang masuk dalam kelompok sistem kekebalan diperantarai sel atau *cell-mediated immunity* (CMI). Pada pasien *Coronavirus disease 2019* (Covid-19) asimtomatik atau gejala ringan, respon sel T dan CMI diketahui muncul pada beberapa pasien yang tidak diketahui pernah terpapar oleh Sars-Cov-2 sebelumnya. Bukti ini menunjukkan bahwa kekebalan adaptif terhadap Sars-Cov-2 telah diperoleh melalui pembentukan sel T memori dan mungkin dapat berlangsung lebih lama dari yang selama ini diperkirakan. Bagi negara-negara dengan jumlah penduduk besar, hal tersebut tentunya akan membantu mengatasi keterbatasan vaksin dan waktu yang dibutuhkan untuk menjalankan strategi vaksinasinya.

Kata kunci : *Sars-Cov-2; vaksinas; antibodi; sel T memori; cell-mediated immunity*

The Role of Memory T Cells in Controlling the Covid-19 Pandemic

ABSTRACT

Evaluation of changes in antibody orders is a common exclusion in vaccination strategies because of the method of analysis. The fact that protection by antibodies produced by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (Sars-Cov-2) infection both naturally and through vaccines will decrease in less than one year, is a challenge for a country with a large population like Indonesia to run its vaccination program. The main challenge is whether the vaccination strategy adopted will overcome the vaccine barrier and the race between the rate of vaccination and the rate of viral mutation and antibody reduction. In addition to antibodies, the adaptive immune system is also run by T cells that are included in the cell-mediated immune system (CMI) group. In patients with asymptomatic or mild symptoms of Coronavirus 2019 (Covid-19), T and CMI responses are known to appear in some patients who are not known to have been exposed to Sars-Cov-2 before. This evidence suggests that the adaptive catastrophe for Sars-Cov-2 has been acquired by ordering memory T cells and may last longer than previously thought. For countries with large populations, this will certainly help overcome the limitations of vaccines and the time needed to implement their vaccination strategies.

Key words: *Sars-Cov-2; vaccinations; antibody; memory T cells; cell-mediated immunity.*

PENDAHULUAN

Dunia saat ini menyambut dimulainya vaksinasi *Coronavirus disease 2019* (Covid-19) di sejumlah negara. Tersedianya vaksin menghadirkan harapan bahwa pandemi ini segera bisa diakhiri. Namun di sisi lain terdapat kekhawatiran bahwa pandemi ini masih jauh dari kata selesai dengan kehadiran vaksin. Munculnya *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (Sars-Cov-2) jenis baru atau yang bermutasi, beberapa kajian yang menyebut bahwa antibodi akan mengalami penurunan dalam 3-8 bulan, serta kecukupan vaksin bagi negara dengan jumlah penduduk besar atau negara-negara miskin, nampaknya mulai menghantui keberhasilan program vaksinasi.

Dengan jumlah penduduk 235 juta jiwa, Indonesia menghadapi tantangan bagaimana program vaksinasi dapat berlari lebih cepat dibandingkan dengan kecepatan mutasi virus dan penurunan antibodi di dalam tubuh untuk menghasilkan 'kekebalan komunitas'. Kegagalan program vaksinasi tidak hanya dapat berdampak pada kesehatan masyarakat secara umum, tapi juga dampak ekonomi secara langsung terhadap keuangan negara dalam membiayai 'perang' melawan Covid-19. Ahli kesehatan masyarakat dan epidemiolog tentunya sudah merancang berbagai macam strategi yang tepat agar program vaksinasi dapat berhasil. Dari berbagai macam strategi yang sudah disiapkan, terdapat fakta yang cukup menggembirakan bahwa kekebalan adaptif terhadap Sars-Cov-2 mungkin dapat berlangsung lebih lama dari yang selama ini diperkirakan. Temuan klinis dan pemeriksaan laboratorium oleh Yang *et al* (2020) pada 70 pasien di Rumah Sakit Umum PLA di Beijing, Cina menunjukkan bahwa pasien Covid-19 dengan pneumonia memiliki jumlah sel T CD8+ sirkulasi yang lebih rendah dibandingkan pasien tanpa pneumonia. Jumlah sel T CD8+ pada pasien dengan pneumonia tersebut tidak mengalami perubahan saat pasien selesai menjalani perawatan.¹ Sel T CD8+ merupakan sel T memori yang berumur panjang dan dihasilkan oleh paparan antigen yang berkepanjangan sekurangnya selama 9 hari.² Adapun *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa masa inkubasi Covid-19 rata-rata 5-6 hari sampai dengan 14 hari.³ Dengan demikian secara teroritis dan empiris, CD8+ yang merupakan sel T memori terbukti mampu memberikan kekebalan adaptif terhadap Covid-19.

Jika melihat estimasi laju vaksinasi Bloomberg per 25 Februari 2021 yaitu 63.074 dosis/hari, Indonesia membutuhkan waktu sekitar 10 tahun untuk mencapai sasaran vaksinasi yaitu 70-85 persen dari populasi.⁴ Sedangkan Kementerian Kesehatan RI menargetkan waktu 15 bulan untuk menyelesaikan sasaran vaksinasi tersebut.⁵ Dengan prediksi jumlah antibodi yang akan makin menurun kurang dari 12 bulan, tentunya diperlukan strategi vaksinasi yang tepat dan laju vaksinasi yang terus meningkat untuk mencapai target tersebut. Waktu menjadi faktor yang krusial jika menjadikan keberadaan antibodi sebagai dasar evaluasi keberhasilan program vaksinasi. Akan menarik untuk dipelajari apakah sel T yang dihasilkan dari vaksinasi juga dapat memberikan kekebalan adaptif yang lebih lama terhadap infeksi virus sehingga dapat dijadikan sebagai alternatif evaluasi keberhasilan vaksinasi.

PERAN SEL T DALAM MEMBERIKAN KEKEBALAN ADAPTIF TERHADAP COVID-19

Secara umum telah diketahui bahwa tujuan vaksinasi adalah untuk mendapatkan kekebalan adaptif sebagai lini kedua dalam menghadapi patogen yang masuk ke dalam tubuh. Lini kedua adalah pertahanan tubuh yang diperlukan tidak saja saat terjadi infeksi saat ini tapi juga pada masa yang akan datang. Selain dengan vaksin, kekebalan adaptif juga diperoleh oleh orang yang pernah terinfeksi. Orang yang sembuh dari Sars-Cov-2 diketahui memiliki tingkat perlindungan yang sama terhadap infeksi di masa depan seperti mereka yang menerima vaksin Covid-19. Sebuah studi multisenter oleh *Public Health England* (PHE) terhadap lebih dari 20.000 petugas layanan kesehatan menunjukkan bahwa kekebalan yang diperoleh dari infeksi Covid-19 sebelumnya memberikan 83% perlindungan terhadap infeksi ulang setidaknya selama 20 minggu.⁶ Adapun Poland *et al* (2020) menyebutkan bahwa respon IgA adalah yang pertama kali di produksi yaitu pada minggu pertama, dan IgG adalah yang terakhir mengalami penurunan yaitu 8 minggu sampai dengan 4 bulan paska onset.⁷ Kenyataan tersebut menimbulkan kekhawatiran bahwa kekebalan humoral yang diinduksi Sars-Cov-2 mungkin tidak bertahan lama, termasuk kekebalan yang ingin didapatkan melalui vaksin.

Selain antibodi, sistem imun adaptif juga dijalankan oleh sel T. Secara singkat, peran

antibodi dan sel T dalam membentuk kekebalan adaptif dapat dijelaskan sebagai berikut. Setelah antigen virus dipresentasikan oleh Antigen Presenting Cell (APC), selanjutnya terdapat 2 (dua) mekanisme sel imun adaptif dalam mengeliminasi virus: **Pertama**, APC berinteraksi dengan sel B yang menghasilkan antibodi. Antibodi yang terbentuk kemudian mengenali antigen virus, mengikatnya, dan mencegah virus berikatan dengan reseptornya di sel yang akan diinfeksi. **Kedua**, APC berinteraksi dengan sel T, yang kemudian interaksi tersebut membuat sel T sitotoksik dapat mengenali virus yang berada pada sel yang terinfeksi, mengikatnya, dan kemudian memicu sel yg terinfeksi untuk melakukan apoptosis. Kemampuan antibodi dan sel T dalam mengenali virus adalah hal penting dalam sistem imun adaptif jika ada serangan virus di kemudian hari.

Kemampuan pengenalan terhadap keberadaan antigen virus oleh sel T disebabkan pada infeksi sebelumnya, sel T telah berhasil membentuk semacam reseptor virus pada membran luarnya. Pada saat Infeksi virus berikutnya atau saat re-infeksi, sel T dapat segera beradaptasi untuk membentuk reseptor dari antigen virus yang dulu pernah menginfeksi sel inangnya. Jenis sel T yang seperti ini disebut dengan sel T memory. Harapan bahwa sel T memori dapat memberikan kekebalan adaptif yang lebih lama salah satunya muncul dari laporan Le Bert *et al* (2020) pada jurnal Nature yang terbit 15 Juli 2020 yang menunjukkan bahwa telah ada kekebalan adaptif terhadap SARS-CoV-2 pada 23 pasien yang sebelumnya tertular virus SARS asli 17 tahun lalu.⁸ Hal tersebut didasarkan pada bukti bahwa ke-23 pasien tersebut memiliki sel T memori yang reaktif terhadap protein N Sars-Cov-1 dan Sars-Cov-2. Doshi (2020) juga menunjukkan setidaknya ada enam penelitian yang melaporkan bahwa terjadi reaktivitas sel T terhadap SARS-CoV-2 pada 20% hingga 50% orang yang tidak diketahui pernah terpapar oleh Sars-Cov-2.⁹ Hal lain yang juga menarik adalah seperti yang dilaporkan oleh Gallais *et al* (2021) bahwa banyak individu dengan Covid-19 asimtomatik atau gejala ringan memiliki respons sel T memori yang bertahan tahan lama dan berfungsi penuh, namun tanpa adanya respons humoral atau antibodi yang dapat terdeteksi.¹⁰ Ini menunjukkan bahwa paparan dengan infeksi alami atau vaksinasi yang menghasilkan respon T memori

dapat mencegah infeksi berulang Covid-19 yang parah lebih lama dibandingkan dengan antibodi.

RESPON CELL-MEDITED IMMUNITY (CMI) DAN SEL T SPESIFIK UNTUK EVALUASI VAKSINASI

Secara umum terdapat 2 (dua) pendekatan vaksinasi. **Pertama**, vaksinasi dilakukan pada orang dengan risiko paling tinggi dengan tujuan mengurangi mortalitas, dan **kedua**, vaksinasi dilakukan pada orang yg berisiko paling tinggi menularkan dengan tujuan melandaikan laju infeksi. Sebagai contoh Bubar *et al* (2021) dalam pemodelannya menyebutkan bahwa untuk pendekatan pertama vaksinasi akan optimal jika vaksinasi dilakukan dengan memprioritaskan usia di atas 60 tahun. Sedangkan untuk pendekatan kedua, vaksinasi akan optimal jika vaksinasi dilakukan dengan memprioritaskan vaksinasi pada rentang umur 20-49 tahun.¹¹ Negara-negara Eropa Barat seperti Inggris, Perancis, dan Jerman atau Italia memilih pendekatan pertama dalam strategi vaksinasinya.¹² Sedangkan negara seperti India memilih pendekatan kedua dengan memprioritaskan vaksinasi pada kelompok yg rentan tertular dan menulari yaitu tenaga medis dan tenaga kerja *frontliner*, dengan usia di bawah 50 tahun.¹³ Strategi vaksinasi di Indonesia untuk prioritas pertama yang akan divaksin mirip dengan India yaitu vaksinasi pada tenaga medis dan pekerja *fontliner*, hanya saja pada kelompok usia 18-59 tahun.¹⁴

Hal yang perlu menjadi perhatian pada pemodelan menurut Bubar *et al* (2021) tersebut adalah terdapat asumsi terkait efektivitas vaksin yaitu penurunan antibodi. Juga diajukannya skenario vaksinasi yang didasarkan pada serostatus atau didahului dengan pemeriksaan antibodi (9).¹¹ Reaktivitas sel T memori tidak menjadi pertimbangan dalam salah satu data masukan dalam membuat model strategi vaksinasi tersebut. Padahal beberapa uji klinik vaksin seperti AstraZeneca, Johnson & Johnson, Cansino, Moderna, Pfizer, dan Novavax diketahui juga mengevaluasi pembentukan sel T.¹⁵ Namun demikian studi Westmeier *et al* (2020) menunjukkan bahwa profil sitotoksik sel T tidak terdeteksi pada pasien Covid-19 yang berusia di atas 80 tahun (10).¹⁶ Kegagalan pembentukan sel T terutama pada penduduk usia lanjut harus menjadi salah satu titik perhatian jika ingin memasukkan respon sel T memori dalam

evaluasi vaksinasi dan pemodelan strategi vaksinasi.

Sistem kekebalan diperantarai sel atau *cell-mediated immunity* (CMI) adalah respon imun yang tidak melibatkan antibodi, namun melibatkan komponen seluler seperti aktivasi makrofag, sel NK, sel T sitotoksik. Metode konvensional yang dilakukan untuk melihat respon CMI didasarkan pada isolasi sel mononuklear darah tepi atau *peripheral blood mononuclear cells* (PBMCs). PBMCs memberikan respon selektif terhadap sistem kekebalan adaptif dan merupakan sel utama dalam kekebalan seluler.¹⁷ Contoh evaluasi respon CMI sebagai dasar evaluasi vaksin dilakukan oleh Otani *et al* (2019) dengan mengukur pelepasan *Interferon gamma* (IFN- γ) atau IFN- γ release (IR) oleh PBMCs sebelum dan sesudah pemberian vaksin influenza. Uji IR dilakukan dengan mengisolasi PBMCs dari darah subyek penelitian dan menginkubasinya dengan antigen influenza, kemudian dilakukan pengukuran kadar IFN- γ dengan ELISA spot (6).¹⁸ Penelitian tersebut juga mengukur respon CMI pada darah utuh (*whole blood*, WB) dengan hasil pengukuran IR yang berkorelasi dengan pengukuran IR pada PBMCs. Dengan metode yang sama, evaluasi vaksin Covid-19 juga dapat dilakukan pada PBMCs atau sampel darah utuh penerima vaksin yang diinkubasi dengan protein N Sars-Cov-2 dengan merujuk hasil penelitian Le Bert *et al* (2020).⁸ Untuk melihat respon sel T spesifik (CD4+ dan CD8+), PBMCs diberikan anti-CD4 dan anti-CD8 serta diwarnai dengan anti-IFN- γ , kemudian dianalisis dengan *flowcytometry*.⁸ Untuk alasan praktis, pengukuran respon CMI (uji IR) pada darah utuh (WB) bisa menjadi pilihan untuk mengevaluasi efektivitas vaksin Covid-19. Salah satu kelemahan pengukuran CMI adalah sampel harus diproses tepat waktu setelah dikumpulkan⁸, sehingga pengambilan darah utuh mungkin harus dilakukan di laboratorium yang memiliki inkubator sel dan peralatan ELISA.

KESIMPULAN

Dalam pengendalian wabah seperti Covid-19 tentunya tidak diperkenankan adanya diskriminasi. Idealnya semua penduduk berhak mendapatkan vaksin. Namun demikian perlu disadari keterbatasan dan hambatan vaksinasi pada negara dengan jumlah penduduk besar atau negara-negara miskin dalam menjalankan program vaksinasinya terutama dalam hal

ketersediaan vaksin dan biaya. Isu terbesarnya adalah diperlukan vaksinasi berulang karena kekebalan humoral yang didapatkan dari vaksinasi hanya berlangsung dalam waktu singkat. Kekebalan adaptif terhadap Sars-Cov-2 yang lebih lama dimediasi secara seluler oleh sel T memori. Oleh sebab itu perlu dikaji kebijakan evaluasi vaksinasi yang tidak hanya berdasarkan serostatus (antibodi) tapi juga melihat respon sel T memori atau setidaknya respon CMI. Pada tingkat global, hal tersebut dirasa lebih adil bagi negara-negara dimaksud di atas dalam mengendalikan pandemi ini, terutama dalam memberikan jaminan akses vaksin bagi semua penduduk serta meringankan beban pembiayaan vaksin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yang P-H, Ding Y-B, Xu Z, Pu R, Li P, Yan J, *et al*. Increased circulating level of interleukin-6 and CD8+ T cell exhaustion are associated with progression of COVID-19. *Infect Dis Poverty*. 2020;9:161:1-9.
2. Bachmann MF, Beerli RR, Agnellini P, Wolint P, Schwarz K, Oxenius A. Long-lived memory CD8+ T cells are programmed by prolonged antigen exposure and low levels of cellular activation. *Eur J Immunol*. 2006;36:842-54.
3. Khanh NC, Thai PQ, Quach H-L, Thi N-AH, Dinh PC, Duong TN, *et al*. Transmission of SARS-CoV 2 During Long-Haul Flight. *Emerg Infect Dis J*. 2020; 26:2617.
4. Bloomberg [Internet]. California: Vaccine Tracker. [updated 2021 Feb 25; cited 2021 Feb 25]. Available from: <https://www.bloomberg.com/graphics/covid-vaccine-tracker-global-distribution/>
5. Kemenkes [Internet]. Jakarta: Pelaksanaan Vaksinasi COVID-19 di Indonesia Membutuhkan Waktu 15 Bulan. [updated 2021 Jan 18; cited 2021 Feb 25]. Available from: <https://covid19.go.id/p/berita/pelaksanaan-vaksinasi-covid-19-di-Indonesia-membutuhkan-waktu-15-bulan>
6. Hall V, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk E, Simmons R, *et al*. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: June to November 2020. *medRxiv*. 2021 Jan 1;2021.01.13.21249642.
7. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and

- applications to phase 3 vaccine candidates. *The Lancet*. 2020;396:1595-606.
8. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, *et al*. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. 2020;584:457-62.
 9. Doshi P. Covid-19: Do many people have pre-existing immunity? *BMJ* [Internet]. 2020;370. Available from: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3563>
 10. Gallais F, Velay A, Nazon C, Wendling M-J, Partisani M, Sibilia J, *et al*. Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Associated with Cellular Immune Response without Seroconversion, France. *Emerg Infect Dis J*. 2021;27:113.
 11. Bubar KM, Reinholt K, Kissler SM, Lipsitch M, Cobey S, Grad YH, *et al*. Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus. *Science*. 2021; 371 (6532): 916.
 12. CGTN [Internet]. Beijing: Who should get the vaccine first: The vulnerable, the elderly, health workers, teachers, smokers? [updated 2021 Jan 29; cited 27 February 2021]. Available from: <https://newseu.cgtn.com/news/2021-01-28/Vaccine-priority-The-vulnerable-the-elderly-or-health-workers--XjXqs3G836/index.html>
 13. MoHFW, Government of India [Internet]. New Delhi: Will Covid-19 vaccine be given to everyone simultaneously. [updated 2020 Dec 1; cited 27 February 2021]. Available from: https://www.mohfw.gov.in/covid_vaccination/vaccination/index.html
 14. Kemenkes [Internet]. Jakarta: Vaksinasi Covid-19 dilakukan bertahap. [updated 2020 Nov 24; cited 27 February 2021]. Available from: <https://www.kemkes.go.id/article/view/20112400002/vaksinasi-covid-19-dilakukan-bertahap.html>
 15. Ophinni Y, Hasibuan AS, Widhani A, *et al*. COVID-19 Vaccines: Current Status and Implication for Use in Indonesia. *Acta Med Indones*. 2020;52:388-412.
 16. Westmeier J, Paniskaki K, Karaköse Z, *et al*. Impaired Cytotoxic CD8+ T Cell Response in Elderly COVID-19 Patients [published correction appears in *mBio*. 2020 Nov 10;11(6):]. *mBio*. 2020;11(5):e02243-20.
 17. Pourahmad J, Salimi A. Isolated human peripheral blood mononuclear cell (PBMC), a cost effective tool for predicting immunosuppressive effects of drugs and xenobiotics. *Iran J Pharm Res IJPR*. 2015;14:679-980.
 18. Otani N, Shima M, Ueda T, *et al*. Evaluation of influenza vaccine-induced cell-mediated immunity: Comparison between methods using peripheral blood mononuclear cells and whole blood. *Microbiol Immunol*. 2019; 63: 223-8.