

TINJAUAN PUSTAKA

Efek Aktivasi Jalur Apoptosis Sel T pada Derajat Keparahan Pasien dengan COVID-19

Muhammad Mulky Sulaiman Hajj¹, Nur Ariska Nugrahani²

1. Program Studi Immunologi, Sekolah Pasca Sarjana Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur; 2. Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Jawa Tengah

Korespondensi: Muhammad Mulky Sulaiman Hajj; Email: muhammad.mulky.sulaiman-2019@pasca.unair.ac.id; HP: 085890402321

Abstrak

Pendahuluan: Sel T merupakan salah satu jenis sel imunitas yang memiliki peran vital pada perlawanan tubuh terhadap penyakit infeksi yang salah satunya adalah COVID-19. Sehingga terjadinya apoptosis sel T diduga merupakan salah satu indikator yang disinyalir sangat penting dalam perjalanan progresivitas penyakit COVID-19 menjadi lebih berat. **Tujuan:** Mengetahui efek apoptosis sel T pada derajat keparahan pasien dengan COVID-19. **Metode:** Jurnal dipilih dari database online yang sudah dipulikasi pada sciencedirect, proquest, pubmed, springer, dan google scholar dengan kriteria inklusi jurnal akses terbuka, berbahasa inggris, dan indikator apoptosis sel T yang valid. Artikel yang direview akan dianalisis menggunakan diagram alur PRISMA. **Hasil:** Dari tujuh jurnal yang sudah dilakukan sistematik review menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara tingginya nilai indikator apoptosis sel T dengan tingginya derajat keparahan pasien dengan COVID-19. **Simpulan:** Apoptosis sel T terbukti sangat mempengaruhi derajat keparahan pasien dengan penyakit COVID-19 sehingga jalur yang mengintervensi aktivasi apoptosis sel T dapat menjadi pilihan untuk mencegah progresivitas penyakit COVID-19 menjadi lebih buruk.

Kata kunci: Virus Corona; Sel T; Apoptosis

Abstract

Introduction: T cells are one type of immune cell that has a vital role in the body's resistance to infectious diseases, one of which is COVID-19. So, the occurrence of T cell apoptosis is thought to be one of the indicators that is allegedly very important in the progression of the COVID-19 disease to become more severe. **Objective:** To determine the effect of T cell apoptosis on the severity of patients with COVID-19. **Methods:** Journals were selected from online databases that have been published in ScienceDirect, ProQuest, PubMed, Springer, and Google Scholar with the inclusion criteria of open access journals, in English, and valid T cell apoptosis indicators. The reviewed articles will be analyzed using the PRISMA flowchart. **Results:** From seven journals, systematic reviews have shown that there is a relationship between the high value of T cell apoptosis indicators and the high severity of patients with COVID-19. **Conclusion:** T cell apoptosis has been shown to greatly affect the severity of patients with COVID-19 disease so that pathways that interfere with T cell apoptosis activation can be an option to prevent the progression of COVID-19 disease from getting worse.

Keywords: : Coronavirus; T-cell; Apoptosis

PENDAHULUAN

Penyebaran penyakit COVID-19 secara global sudah menyebabkan penularan, kematian yang tinggi pada penduduk dunia dan menjadi beban berat di sektor ekonomi, kesehatan masyarakat, dan sosial di seluruh negara di dunia ⁽¹⁾. Pada pertengahan tahun 2022 terdapat kurang lebih 500 juta kasus kumulatif di seluruh dunia dengan total kematian mencapai 6,3 juta orang ⁽²⁾. Pasien COVID-19 menunjukkan berbagai gejala yang beragam dan beberapa dari gejala tersebut dapat bersifat non-spesifik ⁽³⁾. Merujuk sebuah studi penyakit COVID-19 dapat diklasifikasikan menjadi menjadi 4 kelompok stadium penyakit yakni: asimtomatik, ringan sedang, berat, dan kritis ⁽⁴⁾.

Pada stadium satu pasien tidak merasakan gejala yang berarti yang mana dapat berlanjut pada stadium dua yang ditandai dengan adanya gejala minor ⁽⁵⁾. Gejala yang dapat muncul meliputi demam menggigil, batuk, pilek, sesak, kelelahan, nyeri otot, nyeri kepala, anosmia, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, mual muntah, dan diare ⁽⁶⁾. Pada stadium tiga terjadi hiperinflamasi sistemik yang mencakup multi organ yang terjadi secara subklinis akan tetapi terlihat dari pemeriksaan laboratoris serta diikuti oleh munculnya gejala yang lebih hebat ⁽⁷⁾. Pada stadium empat terjadi mikrotrombosis dan

disfungsi organ multiple yang menimbulkan gejala terkait organ serta memiliki prognosis buruk ⁽⁸⁾. Dari berbagai gejala yang nampak pada pasien pengidap COVID-19 tersebut terlihat beberapa gejala yang kemungkinan terdapat peran imunologis baik secara selular dan humoral ⁽⁹⁾. Selain itu, peranan sistem imun juga penting dalam eliminasi dan pembersihan patogen dari tubuh, sehingga adanya gangguan pada sistem ini dapat berpengaruh pada prognosis pasien ⁽¹⁰⁾.

Limfosit merupakan salah satu komponen sistem imun yang penting pada eliminasi penyakit infeksi ⁽¹¹⁾. Akan tetapi, penelitian menunjukkan bahwa 63% pasien yang terjangkit COVID-19 mengalami limfopenia atau penurunan jumlah hitung sel limfosit yang diasosiasikan dengan prognosis buruk pada pasien dengan COVID-19 ⁽¹²⁾. Selain itu terlihat juga pada pasien kritis terjadi penurunan signifikan jumlah sel limfosit T pada jaringan limfoid dan defek pada imunitas yang dimediasi oleh sel Th1 ⁽¹³⁾.

Salah satu jenis dari sel limfosit yakni limfosit T merupakan komponen seluler imunitas tubuh yang berperan penting dalam melawan patogen penyebab penyakit infeksi. Sel limfosit T sendiri memiliki banyak subpopulasi yang mencakup fungsi yang sangat beragam dalam imunitas sehingga jumlah sel limfosit T yang normal dan karakteristik sel

T yang fungsional menjadi sangat kritikal. Subset sel T yakni sel T CD8⁺ dapat mengenali sel terinfeksi dan menginduksi apoptosis sel tersebut sehingga virus tidak menyebar lebih jauh⁽¹⁴⁾. Subset sel T lainnya seperti sel T CD4⁺ bertindak sebagai mediator respon imun selular dan humoral serta menginisiasi aktivasi sel B untuk memproduksi antibodi spesifik. Melihat pentingnya aktivitas sel T tersebut dalam eradikasi penyakit infeksi adanya fenomena penurunan jumlah sel limfosit menjadi masalah tersendiri⁽¹⁵⁾.

Berbagai bukti menunjukkan bahwa penurunan jumlah sel limfosit ini dapat dikarenakan terjadinya apoptosis pada sel-sel limfosit tersebut. Hal ini berkaitan dengan terpenuhinya faktor-faktor pendukung terjadinya aktivasi jalur apoptosis yang terjadi baik secara intrinsik maupun ekstrinsik. Jalur apoptosis intrinsik berkaitan dengan adanya stress sel dan kerusakan DNA, sedangkan pada jalur ekstrinsik terjadi aktivasi reseptor yang menginduksi kaskade aktivasi apoptosis pada sel tersebut⁽¹⁶⁾.

Studi menunjukkan bahwa pada pasien dengan COVID-19 ditemukan adanya peningkatan produksi dan jumlah sirkulasi sitokin yang merupakan respon alamiah tubuh terhadap penyakit infeksi seperti COVID-19. Akan tetapi, pada pasien dengan kondisi berat seperti gagal nafas ditemukan adanya abnormalitas berupa overekspresi gen aktivasi produksi sitokin pada sel imunitas seperti makrofag yang menyebabkan overproduksi sitokin seperti IL-1, IL-6, IL-8, CXCL-10, IL-12, IFN- γ , TNF- α

dan lain-lainnya sehingga terjadi peningkatan abnormal sitokin sirkulasi⁽¹⁷⁾.

Peningkatan abnormal sitokin ini menunjukkan adanya kondisi hiperinflamasi yang merupakan pertanda stadium berat penyakit. Selain itu, sitokin ini dapat juga bertindak sebagai mediator aktivasi jalur apoptosis ketika berikatan dengan reseptor spesifik di sel-sel di lingkungan mikro sekitar mereka seperti TNF- α pada reseptor TNFR 1 dan IFN- γ pada reseptor JAK/STAT1 yang keduanya mengaktifasi caspase-8 yang kemudian menginduksi apoptosis sel⁽¹⁸⁾.

Radikal oksigen reaktif dan stress sel dari hasil hiperinflamasi di lingkungan mikro dapat merusak DNA dari sel sehingga menginduksi proses terjadinya apoptosis internal pada sel⁽¹⁹⁾. Ditemukan peningkatan yang signifikan dari formasi oksidan, stress oksidatif, dan inflamasi pada pasien COVID-19 berat dan kritis terutama pada pasien COVID-19 berat dan kritis⁽²⁰⁾.

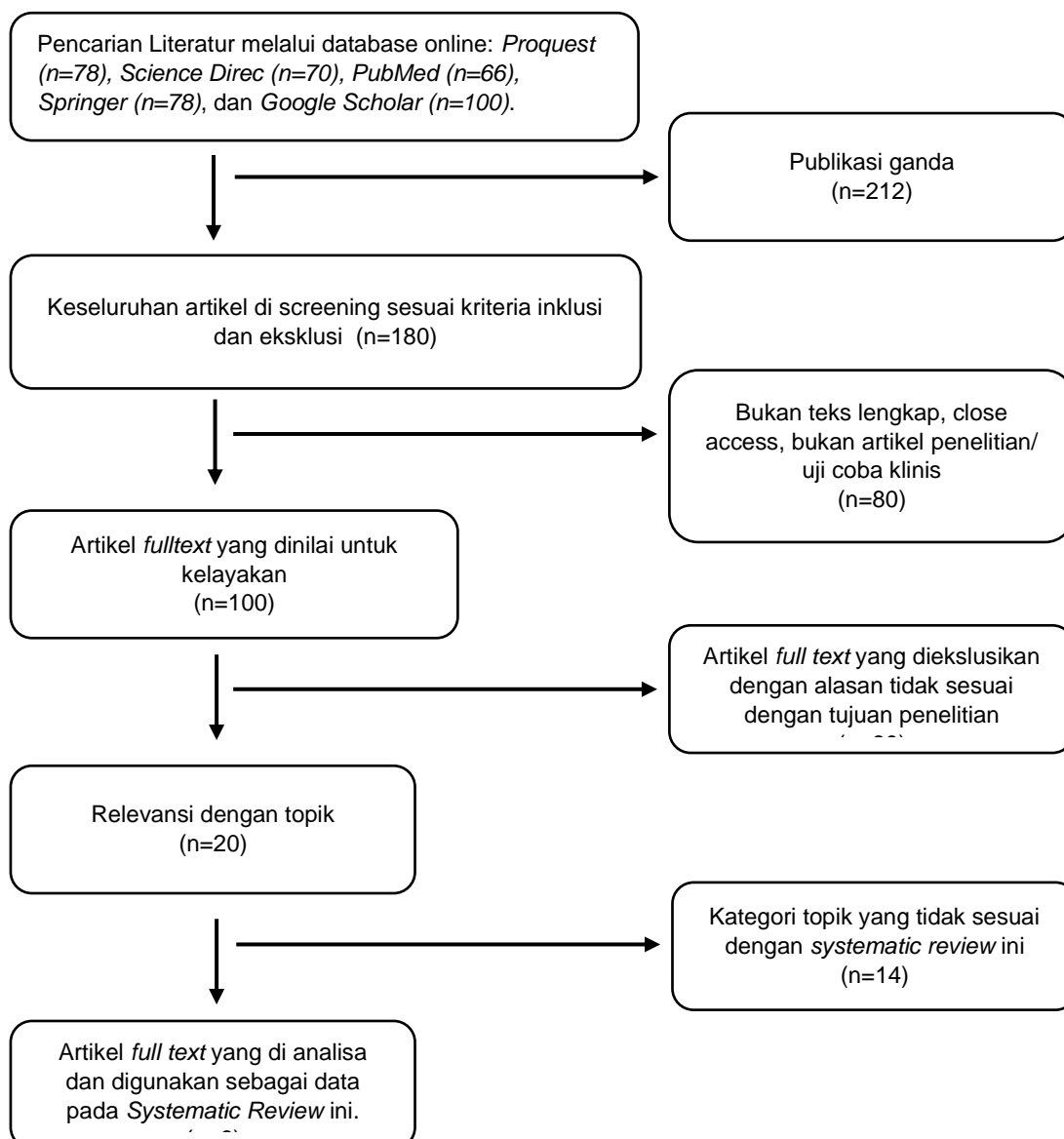
Pasien COVID-19 stadium berat dan kritis menunjukkan adanya kondisi hiperinflamasi dan abnormalitas fungsi dari sistem imunologis seperti overproduksi sitokin dan ditemukan juga penurunan jumlah sel T yang signifikan serta kemudian diikuti perburukan gejala⁽²¹⁾. Penurunan sel T ini bisa disebabkan oleh berbagai macam hal termasuk salah satunya adalah teraktivasinya jalur apoptosis sel T. Berdasarkan hal itu maka tujuan sistematik review ini adalah untuk mengetahui efek dari aktivasi jalur apoptosis sel T terhadap derajat keparahan pasien dengan COVID-19.

METODE

Studi ini merupakan sistematik review yang ditulis berdasarkan pedoman PRISMA mengenai laporan literatur sistematik review dengan tujuan untuk mengetahui efek dari aktivasi jalur apoptosis sel T terhadap derajat keparahan pasien dengan COVID-19. Artikel jurnal didapatkan dari database jurnal *online* seperti *Proquest*, *Science Direct*, *PubMed*, *Springer*, dan

Google Scholar dengan kata kunci *coronavirus disease 2019* dan *apoptosis* serta sel T.

Jurnal yang dikumpulkan akan disaring melalui kriteria inklusi pada relevansi studi, tujuan studi, desain studi, metode penelitian, variabel, serta instrumen penelitian yang berhubungan dengan penelitian ini. Untuk kriteria eksklusi adalah jurnal yang tidak sesuai dengan tujuan penelitian tersebut.



Gambar 1. Diagram Prisma *Flow Systematic Review*

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil Studi Literatur efek aktivasi jalur apoptosis sel T terhadap derajat keparahan pasien COVID-19

No.	Judul Penelitian	Jenis Penelitian dan Metode	Tujuan Penelitian	Hasil
1.	<i>Apoptosis-induced T-cell lymphopenia is related to COVID-19 severity</i> ⁽²²⁾ .	Penelitian bersifat <i>multi centered</i> dan observasional <i>cross sectionall</i> . Pasien dibagi menjadi tiga stadium yakni ringan (demam, batuk, anosmia, sakit kepala, nyeri tenggokan dan tidak ada kelainan foto thoraks serta CT scan), sedang (gejala klinis dengan foto thoraks dan CT scan menunjukkan infiltrasi unilateral), dan berat (takipnea dan saturasi <94% dengan foto thoraks serta CT scan menunjukkan infiltrasi bilateral). Total apoptosis limfosit dan limfosit CD3 ⁺ T cells dan CD19 ⁺ B cells akan dideteksi dan dianalisis dengan statistik untuk mengetahui korelasinya.	Mengetahui hubungan antara stadium keparahan penyakit COVID-19 dan limfopenia yang diinduksi oleh COVID-19 serta apoptosis limfosit T.	Dari 33 pasien COVID-19 dan 25 grup kontrol didapatkan 14 pasien mengalami limfopenia. hasil adanya proses apoptosis stadium awal dan stadium akhir dari limfosit T dan B di pasien COVID-19 lebih tinggi 50% dibandingkan grup kontrol. Nilai total apoptosis lebih tinggi pada grup COVID-19 dibandingkan grup kontrol ($p=0,028$) dan apoptosis stadium akhir ($p=0,001$). Persentase rata-rata dari sel limfosit CD3 ⁺ T yang mengalami apoptosis stadium awal $3,76\pm 3,03\%$ dan pada sedangkan apoptosis limfosit stadium akhir nilainya adalah 0,2% sehingga kaskade molekul signaling yang terjadi pada apoptosis awal lebih berperan ($p=0,013$). Dididapatkan juga korelasi yang signifikan antara hubungan keparahan stadium penyakit COVID-19 dan tingkat sel limfosit yang mengalami apoptosis ($p=0,014$) dengan tingkat apoptosis yang secara signifikansi yang lebih tinggi pada pasien dengan stadium berat ($p=0,032$) dibandingkan stadium yang lebih ringan.
2.	<i>Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)</i> ⁽²³⁾ .	Desain penelitian bersifat <i>cross sectionall</i> . Sampel dibagi menjadi ringan, sedang, berat, dan kritis menurut <i>New Coronavirus Pneumonia Prevention and Control Program</i> (5th edition) yang dipublikasi oleh <i>National Health Commision of China</i> . Isolat darah akan diperiksa hitung total limfosit dan dibandingkan dengan kontrol. Selain itu limfosit T akan dideteksi menggunakan marker untuk melihat karakteristik dari sel T tersebut.	Mengetahui efek penyakit COVID-19 terhadap aktivitas limfosit T serta karakteristik limfosit T di berbagai stadium pasien COVID-19.	Pasien COVID-19 diibagi menjadi tiga stadium, yakni 151 ringan /sedang, 40 berat, dan 13 kritis. Ditemukan penurunan signifikan jumlah sel T pada grup berat dan kritis dibandingkan ringan/sedang, selain itu menariknya ditemukan korelasi negatif kadar sitokin IL-10, IL-6, dan TNF- α pada jumlah sel T dan semakin signifikan pada pasien yang dirawat di ICU. Kemudian dari 14 sampel darah pasien COVID-19 dan 3 orang kontrol dilakukan pemeriksaan marker kelelahan sel T yakni Tim-3 ⁺ dan PD-1 ⁺ . Didapatkan adanya progresivitas peningkatan persentase Tim-3 ⁺ dan PD-1 ⁺ seiring dengan pasien dirawat di unit perawatan intensif. Kedua marker tersebut sangat meningkat pada sel CD8 ⁺ pada pasien yang dirawat di ruang perawatan intensif, sedangkan uniknya sel CD4 ⁺ juga terdapat peningkatan walaupun hasilnya tidak terlalu signifikan.
3.	<i>Decreased T Cell Levels in Critically Ill Coronavirus Patients</i>	Penelitian bercirikan <i>single center</i> dan <i>observasional cross sectionall</i> . Pasien akan dibagi menjadi 2 grup yakni berat dan kritis. Identifikasi	Mengetahui perbandingan pada status imunologis terutama sel T	Total 63 pasien dengan pneumonia akibat COVID-19 dibagi menjadi 2 grup yakni stadium berat (n=27) dan kritis (n=36). Didapatkan persentase limfosit di pasien kritis lebih kecil daripada pasien gejala berat

	<i>Single-Center, Prospective and Observational Study</i> ⁽²⁴⁾ .	pasien berat adalah pasien yang mengalami hipoksemia (P/F ratio < 300 mmHg atau SpO ₂ <93%) ketika istirahat atau <i>respiratory rates</i> 30x per menit. Sedangkan pasien kritis diidentifikasi sebagai pasien yang membutuhkan koreksi oksigen sebagai terapi hipoksemia. Selain jumlah limfosit, marker PD-1 yang penting untuk aktivasi apoptosis dan total apoptosis juga akan ikut diidentifikasi.	antara pasien berat dan kritis pengidap COVID-19	($p=0.001$). Akan tetapi ketika dilakukan perhitungan total apoptosis didapatkan hasil secara statistik tidak signifikan ($p=0,7$) antara kedua grup ini yakni pada grup gejala berat sebesar 1,04% dan grup gejala kritis sebesar 1,27%. Penelitian juga mengungkapkan bahwa terjadi peningkatan aktivasi faktor inhibisi PD-1 yang dapat mengaktifasi jalur apoptosis pada pasien kritis akan tetapi secara statistik tidak signifikan pada sel CD4 ⁺ T ($p=0,1$). Limitasi pada penelitian adalah pasien hanya 63 orang dan terletak pada daerah dingin dan rata-rata pasien memiliki riwayat bronkitis kronis dan penyakit kardiovaskular yang mungkin kurang mempresentasikan situasi global pandemi COVID-19.
4.	<i>Distinct Mitochondria-Mediated T-Cell Apoptosis Responses in Children and Adults With Coronavirus Disease 2019</i> ⁽²⁵⁾ .	Desain penelitian menggunakan <i>cross sectional</i> . Pasien diidentifikasi menurut guideline internasional dan kemudian dibagi menjadi beberapa grup yakni anak-anak sehat, dewasa sehat, anak-anak gejala ringan, dewasa gejala ringan, dan dewasa gejala berat. Hitung limfosit dan apoptosis mitokondria dianalisis dengan flowcytometry. Untuk caspase akan dianalisis dengan kit ELISA.	Mengetahui tingkat apoptosis pada limfosit pada pasien COVID-19 anak-anak dan dewasa beserta stadium keparahan penyakitnya.	Dari hitung limfosit dan tingkat apoptosis ditemukan bahwa pasien dewasa gejala ringan (n=69) memiliki hitung limfosit dan total apoptosis lebih rendah dibandingkan dewasa sehat (n=14) dan lebih parah lagi pada dewasa gejala berat (n=19). Menariknya adalah pasien anak gejala ringan (n=8) hampir sama hitung limfosit serta total apoptosisnya dengan dewasa sehat. Sedangkan anak sehat (n=11) memiliki hitung limfosit lebih tinggi lagi. Ditemukan juga tingkat pembelahan caspase 3 dan apoptosis CD8T ⁺ terasosiasi dengan caspase-9 meningkat secara drastis pada pasien dewasa berat dibandingkan grup lainnya. Apoptosis dimediasi mitokondria jarang terjadi pada sel T anak dengan COVID-19, akan tetapi hal berlawanan terjadi pada pasien dewasa apalagi pada pasien dewasa dengan gejala berat.
5.	<i>Lymphopenia-induced T cell proliferation is a hallmark of severe COVID-19</i> ⁽²⁶⁾ .	Penelitian bersifat <i>observasional cross sectional</i> . Grup akan dibagi menjadi 3 grup, yakni grup kontrol, grup gejala ringan (gejala ringan dan pneumonia ringan), dan grup berat (gejala berat, pneumonia berat, ARDS ringan, ARDS sedang, ARDS berat) sesuai dengan guideline dari WHO. Perhitungan kuantitatif subset sel T, aktivasi, kelelahan, dan apoptosis akan dihitung menggunakan flow	Mengetahui karakterisasi sel T pada pasien yang terinfeksi oleh virus SARS-CoV-2 terutama pada stadium berat.	Studi ini menggambarkan mekanisme yang berperan pada berkurangnya sel T perifer pada pasien dengan COVID-19 gejala ringan (n=28), berat (n=38) yang kemudian dibandingkan dengan kontrol (n=22). Pasien COVID-19 mengalami aktivasi yang masif pada sel T disertai dengan jumlah sel T yang terdiferensiasi dan mengalami kelelahan. Hal ini didapatkan berkorelasi dengan tingginya derajat kesakitan pasien tersebut. Selain itu dilakukan juga auto-cluster sel T pada pasien COVID-19, didapatkan penurunan sel CD8T ⁺ naive yang hebat pada pasien gejala berat dibandingkan grup lainnya, akan tetapi subset sel CD4T ⁺ naive cenderung stabil antar grup. Jumlah sel yang teraktivasi, kelelahan, dan apoptosis juga meningkat pada sel CD8T ⁺ juga

		cytometry dengan berbagai indikator.		lebih hebat pada pasien dengan gejala berat dibandingkan grup lainnya. Hal yang sama juga diikuti oleh jumlah sel CD4T ⁺ walaupun hasilnya tidak terlalu signifikan.
6.	<i>Profound dysregulation of T cell homeostasis and function in patients with severe COVID-19</i> ⁽²⁷⁾ .	Desain penelitian adalah <i>observasional, cross sectional</i> . Pasien dibagi menurut <i>guideline</i> WHO dan disimplifikasi menjadi tiga grup besar yakni grup kontrol, grup gejala ringan (gejala ringan dan pneumonia ringan), dan grup berat (gejala berat, pneumonia berat, ARDS ringan, ARDS sedang, ARDS berat) Frekuensi subset sel T dihitung dengan <i>flow cytometry</i> . Persentase apoptosis sel T dihitung dengan sel yang mengalami pembelahan caspase 3/PARP. Kemampuan fungsional sel T dianalisis dengan membandingkan terbentuknya formasi blast setelah stimulasi oleh berbagai virus yakni adenovirus, cytomegalovirus, herpes simplex 1, herpes simplex 2, dan varicella.	Mengetahui perubahan frekuensi dan fungsional sel T pada pasien dengan COVID-19.	Pasien COVID-19 dengan gejala berat (n=38) memiliki frekuensi sel naive CD4 ⁺ T dan CD8 ⁺ T lebih rendah dibandingkan dengan pasien gejala ringan (n=28) dan grup kontrol (n=22). Selain itu ditemukan juga pada pasien COVID-19, peningkatan sel T yang teraktivasi, berdiferensiasi, dan kelelahan terutama pada sel T CD8 ⁺ T. Persentase sel T yang mengalami apoptosis diidentifikasi melalui jumlah sel T yang mengalami pemotongan caspase-3 atau PARP dan dari hasil penelitian didapatkan terjadi peningkatan jumlah apoptosis subset sel T memori central dan efektor CD4 ⁺ , beserta naive, memori sentral, dan memori efektor CD8 ⁺ pada pasien COVID-19 dengan hasil apoptosis lebih signifikan pada pasien bergejala berat. Dibandingkan apoptosis subset sel T lainnya, apoptosis sel CD8 ⁺ lebih terlihat pada pasien COVID-19 gejala berat dibandingkan ringan. Kemampuan sel T dalam menangkal berbagai virus diketahui menurun pada pasien dengan COVID-19 berat dibandingkan gejala ringan dan kontrol yang ditandai dengan menurunnya formasi blast setelah distimulasi oleh berbagai virus tersebut. Hal ini menandakan adanya perubahan fungsional pada sel T pasien dengan COVID-19 terutama pada pasien dengan gejala berat.

Penelitian tersebut rata-rata menggunakan desain penelitian *observasional cross sectional* dengan melakukan pembagian pasien berdasarkan derajat keparahan penyakitnya dan mencari faktor penyebab atas derajat keparahan tersebut. Sampel darah yang akan dilakukan uji laboratoris diambil setelah pasien dikategorikan menurut derajat penyakit COVID-19 yang diidap pasien tersebut.

Berdasarkan data pada tabel 1. semua penelitian menunjukkan adanya fenomena limfositosis pada pasien dengan COVID-19

dan fenomena tersebut semakin nampak terlihat seiring keparahan stadium penyakit pasien tersebut. Semua penelitian yang diambil menunjukkan bahwa jenis sel limfosit yang paling terdampak adalah sel limfosit T.

Penyebab penurunan sel limfosit T secara sistemik pada penelitian menyebutkan apoptosis sel T dan migrasi sel T secara masif. Beberapa penelitian melakukan penelitian mengenai subset sel limfosit T yang terdampak dan memberikan hasil bahwa sel limfosit T

CD8⁺ merupakan subset sel limfosit T yang paling terdampak.

Dari literature yang sudah berhasil dikumpulkan menunjukkan adanya data berupa stadium penyakit, hitung jumlah sel T, dan tingkat apoptosis yang dihitung menggunakan marker tertentu. Literature yang sudah dikumpulkan cukup detail dalam melaporkan hasil temuannya berupa etiologi dari apoptosis dari sel T pada pasien dengan COVID-19 yang didukung oleh penggunaan marker imunologis yang sekiranya turut berperan mempengaruhi progresivitas penyakit serta pemaparan data yang cukup baik dan jelas.

Semua literature yang diambil menunjukkan data bahwa terdapat hubungan antara semakin progresif derajat keparahan penyakit dengan jumlah sel limfosit yang turun. Keadaan penurunan kadar sel limfosit dalam darah atau limfopenia berdampak pada terjadinya efek beruntun dari adanya immunosupresi⁽²⁸⁾ sampai menyebabkan adanya badai sitokin⁽²⁹⁾ yang mengganggu pembersihan patogen dalam tubuh sampai menyebabkan adanya kondisi hiperinflamasi yang berujung pada kegagalan fungsi multi organ⁽³⁰⁾.

Fenomena penurunan limfosit ini menurut literature yang ditulis di atas lebih terjadi pada sel limfosit T daripada jenis limfosit lainnya. Sel T sendiri merupakan salah satu jenis sel limfosit yang berperan dalam eradikasi patogen secara umum, yang pada kasus COVID-19 ini disebabkan oleh virus SARS-CoV-2⁽³¹⁾. Menurut berbagai hipotesis, fenomena terjadi

akibat berbagai faktor etiologi, akan tetapi pada penelitian lebih banyak dikaji pada hal apoptosis sel limfosit T serta migrasi besar-besaran sel T ke jaringan inflamasi.

Hampir semua penelitian tersebut mengungkapkan bahwa apoptosis sel T merupakan penyebab terbesar terjadinya penurunan jumlah sel T pada sirkulasi. Akan tetapi penelitian yang dilakukan oleh Jingjing Xu, *et al* berkesimpulan bahwa migrasi sel T merupakan penyebab terbesar penurunan sel T pada fenomena lymphopenia pada COVID-19. Walaupun begitu penulis jurnal juga mengungkapkan limitasi bahwa sampel pasien yang relatif sedikit, faktor geografis pada daerah dingin, serta mayoritas pasien memiliki penyakit bronkitis kronis, dan penyakit kardiovaskuler yang mungkin tidak bisa menggambarkan keadaan global COVID-19⁽²⁴⁾.

Subset limfosit T yang berperan langsung dalam eliminasi patogen virus seperti pada penyakit COVID-19 ini adalah limfosit sel T CD8⁺. sel T CD8⁺ berperan sebagai eliminator sel yang terinfeksi oleh virus dengan sekresi berbagai molekul seperti perforin, granzymes, dan IFN- γ sehingga menghambat penyebaran virus tersebut⁽²³⁾. Fungsi vital ini menyebabkan abnormlitas jumlah dan fungsi sel T CD8⁺ berimplikasi langsung pada derajat keparahan penyakit tersebut (32). Selain itu terdapat juga sel T CD4⁺ dapat membantu pematangan dari sel B menjadi antibodi dan membantu kerja sel efektor imun yang lainnya⁽³³⁾.

Pada penderita covid-19 gejala berat diketahui terjadi peningkatan marker

aktivasi dan kelelahan sel yang berkorelasi terhadap peningkatan apoptosis⁽³⁴⁾. Peningkatan aktivasi akan meningkatkan status konsumsi energi sel. Pada pasien COVID-19 terutama fase akut menunjukkan adanya disfungsi metabolik pada mitokondria sel T dan diikuti dengan peningkatan massa mitokondria. Kedua fenomena tersebut banyak dikaitkan dengan penurunan survivabilitas sistemik sel T dikarenakan adanya peningkatan apoptosis mitokondria pada sel T yang menunjukkan kedua fenomena tersebut⁽³⁵⁾.

DAFTAR PUSTAKA

1. BERTHE F. The global economic impact of ASF. Bull l'OIE. 2020;2020(1):1–2.
2. WHO. Public Health Surveillance for COVID-19. Interim Guid [Internet]. 2022;(February):253–78. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-2019-nCoV-surveillanceguidance-2020.8>
3. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Clinical Features of COVID-19 and Factors Associated with Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-Analysis. SSRN Electron J. 2020.

SIMPULAN

Apoptosis sel T terbukti sangat mempengaruhi derajat keparahan pasien dengan penyakit COVID-19 sehingga jalur yang mengintervensi aktivasi apoptosis sel T dapat menjadi pilihan untuk mencegah progresivitas penyakit COVID-19 menjadi lebih buruk.

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak Ada.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak Ada.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak Ada.

4. Or Caspi, Michael J. Smart RBN. COVID-19: Staging of a New Disease. Ann Oncol. 2020;(January):19–21.
5. Aguilar RB, Hardigan P, Mayi B, Sider D, Piotrkowski J, Mehta JP, et al. Current Understanding of COVID-19 Clinical Course and Investigational Treatments. Front Med. 2020;7(October).
6. Burke R, Midgley C, Dratch A, Fensterseib M, Haupt T, Holshue M. Novel Coronavirus: Current Understanding of Clinical Features, Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment Options. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:245e6.
7. Kooshkaki O, Derakhshani A, Conradie AM, Hemmat N, Barreto SG, Baghbanzadeh A, et al.

- Coronavirus Disease 2019: A Brief Review of the Clinical Manifestations and Pathogenesis to the Novel Management Approaches and Treatments. *Front Oncol.* 2020;10(October):1–17.
8. Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. 2020;(January).
 9. Shimizu Y. Immunopathogenesis and therapy of COVID-19. *Ars Curandi Odontol.* 2020;1(5):46–8.
 10. Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, Jose AS, Torres A. Microbial etiology of pneumonia: Epidemiology, diagnosis and resistance patterns. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12).
 11. D'Alessio FR, Tsushima K, Aggarwal NR, West EE, Willett MH, Britos MF, et al. CD4+CD25+Foxp3+ Tregs resolve experimental lung injury in mice and are present in humans with acute lung injury. *J Clin Invest.* 2009;119(10):2898–913.
 12. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061–9.
 13. Schultheiß C, Paschold L, Simnica D, Mohme M, Willscher E, von Wenserski L, et al. Next-Generation Sequencing of T and B Cell Receptor Repertoires from COVID-19 Patients Showed Signatures Associated with Severity of Disease. *Immunity* [Internet]. 2020;53(2):442-455.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.024>.
 14. Bergamaschi L, Mescia F, Turner L, Hanson AL, Kotagiri P, Dunmore BJ, et al. Longitudinal analysis reveals that delayed bystander CD8+ T cell activation and early immune pathology distinguish severe COVID-19 from mild disease. *Immunity.* 2021;54(6):1257-1275.e8.
 15. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight.* 2020;5(10):1–11.
 16. Liu Y, Garron TM, Chang Q, Su Z, Zhou C, Qiu Y, et al. Cell-type apoptosis in lung during sars-cov-2 infection. *Pathogens.* 2021;10(5).
 17. Wu DD, Pan PH, Liu B, Su XL, Zhang LM, Tan HY, et al. Inhibition of alveolar macrophage pyroptosis reduces lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Chin Med J (Engl).* 2015 Jan 10;128(19):2638–45.
 18. Ramirez MLG, Salvesen GS. A primer on caspase mechanisms. Vol. 82, *Seminars in Cell and Developmental Biology.* Elsevier Ltd; 2018. p. 79–85.
 19. Sangiuliano B, Pérez NM, Moreira DF, Belizário JE. Cell death-associated molecular-pattern molecules: Inflammatory signaling and control. Vol. 2014, *Mediators of*

- Inflammation. Hindawi Publishing Corporation; 2014.
20. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: Risk factors for severe disease and death. *BMJ* [Internet]. 2020;368(March):1–2. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.m1198>
 21. André S, Picard M, Cezar R, Roux-Dalvai F, Alleaume-Butaux A, Soundaramourty C, et al. T cell apoptosis characterizes severe Covid-19 disease. *Cell Death Differ*. 2022;(January):1–14.
 22. Cizmecioglu A, Akay Cizmecioglu H, Goktepe MH, Emsen A, Korkmaz C, Esenkaya Tasbent F, et al. Apoptosis-induced T-cell lymphopenia is related to COVID-19 severity. *J Med Virol*. 2021;93(5):2867–74.
 23. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11(May):1–7.
 24. Xu J, Liu Z, Liu H, Luo Y, Kang K, Li X, et al. Decreased t cell levels in critically ill coronavirus patients: Single-center, prospective and observational study. *J Inflamm Res*. 2021;14:1331–40.
 25. Yang Y, Kuang L, Li L, Wu Y, Zhong B, Huang X. Distinct Mitochondria-Mediated T-Cell Apoptosis Responses in Children and Adults with Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2021;224(8):1333–44.
 26. Adamo S, Chevrier S, Cervia C, Zurbuchen Y, Raeber ME, Yang L, et al. Lymphopenia-induced T cell proliferation is a hallmark of severe COVID-19. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.08.04.236521>
 27. Adamo S, Chevrier S, Cervia C, Zurbuchen Y, Raeber ME, Yang L, et al. Profound dysregulation of T cell homeostasis and function in patients with severe COVID-19. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2021;76(9):2866–81.
 28. Zou ZY, Ren D, Chen RL, Yu BJ, Liu Y, Huang JJ, et al. Persistent lymphopenia after diagnosis of COVID-19 predicts acute respiratory distress syndrome: A retrospective cohort study. *Eur J Inflamm*. 2021;19:1–10.
 29. Liu Y, Tan W, Chen H, Zhu Y, Wan L, Jiang K, et al. Dynamic changes in lymphocyte subsets and parallel cytokine levels in patients with severe and critical COVID-19. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1–10.
 30. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2020;5(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2>
 31. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. 2022;23(2):186–93.

32. Connors TJ, Ravindranath TM, Bickham KL, Gordon CL, Zhang F, Levin B, et al. Airway CD8+ T cells are associated with lung injury during infant viral respiratory tract infection. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;54(6):822–30.
33. Taghiloo S, Aliyali M, Abedi S, Mehravaran H, Sharifpour A, Zaboli E, et al. Apoptosis and immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes in Iranian COVID-19 patients: Clinical and laboratory characteristics. *J Med Virol*. 2021;93(3):1589–98.
34. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, Zhang N, Wang XC, Yang XP, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2020;17(5):541–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3>
35. Liu X, Zhao J, Wang H, Wang W, Su X, Liao X, et al. Metabolic Defects of Peripheral T Cells in COVID-19 Patients. *J Immunol*. 2021;206(12):2900–8.