

Biomarker *T Cell* dalam Diagnosis COVID-19 : Literatur Review

T Cell Biomarkers in the Diagnosis of COVID-19 : Literature Review

Upik Rahmi*, Septian Andriyani

Program Studi Keperawatan, Fakultas Pendidikan Olah Raga dan Kesehatan, Universitas Pendidikan Indonesia

Korrespondensi:

Upik Rahmi

Email : upikrahmi@upi.edu

Abstrak

Latar Belakang : COVID-19 menjadi masalah kesehatan di dunia. Penanda inflamasi yang dapat digunakan sebagai predictor prognosis COVID-19. Tujuan untuk melihat peran biomarker sel T pada penyakit COVID-19. **Metode:** Pencarian literatur utama PubMed dan Cinahl untuk artikel yang diterbitkan antara Tahun 2015 hingga 2021 dan telah memenuhi syarat, artikel dipilih setelah evaluasi judul, abstrak, dan referensi. Sebanyak 7 artikel termasuk dalam ulasan ini. **Hasil:** Analisis artikel ini ditemukan faktor sel T limfosit yang berperan dalam biomarker dalam diagnosis COVID-19 adalah CD4+, CD8+ dan CD3+ dan hasil yang meningkat secara signifikan adalah CD8+. **Kesimpulan:** Analisis artikel menunjukkan bahwa ada bukti yang jelas bahwa biomarker Limfosit T dapat berubah sesuai dengan tingkat keparahan Infeksi COVID-19. Ini dapat digunakan sebagai tambahan dalam praktik klinis.

Kata Kunci: Biomarker; Sel T; COVID-19

Abstract

Background: COVID-19 is a global health problem. Inflammatory markers that can be used as predictors of COVID-19 prognosis. Objective study to see knowledge about T cell biomarker in COVID-19 disease. **Methods:** PubMed primary literature search and science direct and Cinahl for articles published between 2010 and 2021, in English. Eligible articles were selected after evaluation of the title, abstract, and references. A total of 7 articles are included in this review. **Results:** Analysis of this article found that T lymphocyte factors that play a role in biomarkers in the diagnosis of COVID-19 are CD4+, CD8+ and CD3+ and the significantly improved yield was CD8+. **Conclusion:** Analysis of the article shows that there is clear evidence that T-lymphocyte biomarkers can change according to the severity of Covid19 infection. It can be used as an adjunct in clinical practice.

Keyword: Biomarker; T cells, COVID-19

Pendahuluan

Pandemi virus baru-baru ini dimulai di Wuhan, Cina pada bulan Desember Tahun 2019 yang telah dikaitkan dengan jenis baru dari keluarga virus

Corona. Agen etiologi telah diidentifikasi sebagai Sindrom Pernafasan Akut Parah Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) sebagai penyebab COVID-19.^{1,2} COVID-19 berkembang pesat dan menyebar ke seluruh dunia hingga

World Health Organization (WHO) kemudian menetapkan status pandemi pada 11 Maret 2020.³ Wabah tersebut berasal dari zoonosis dan seperti patogen pernapasan lainnya, menyebar melalui penularan manusia ke manusia seperti batuk dan bersin.⁴ Meskipun terbatas, penelitian menunjukkan kemungkinan penularan bahkan di antara orang tanpa gejala.⁵

Mekanisme penularan droplet pernapasan antara manusia memungkinkan penyebaran virus secara luas dan menyebabkan spektrum besar gejala klinis mulai dari ringan sampai berat.² Sebagaimana dicatat lebih lanjut dalam tinjauan literatur komprehensif yang dilakukan oleh Krajewska et al, demam, kelelahan dan batuk kering adalah manifestasi umum dari COVID-19. Namun, dispnea, sakit tenggorokan, rinore, hidung tersumbat, pembesaran kelenjar getah bening, dan anosmia mendadak mungkin terjadi.²

Pasien yang terinfeksi dapat datang dengan salah satu dari gejala ini; demam, tinggi suhu ($>37,3^{\circ}\text{C}$), batuk, mialgia, produksi sputum, sakit kepala, hemoptisis, diare, dispnea dan dalam beberapa kasus, sindrom gangguan pernapasan (ARDS), cedera jantung akut atau infeksi sekunder.^{6,7} Setelah pemeriksaan, gejala klinis subjektif ini

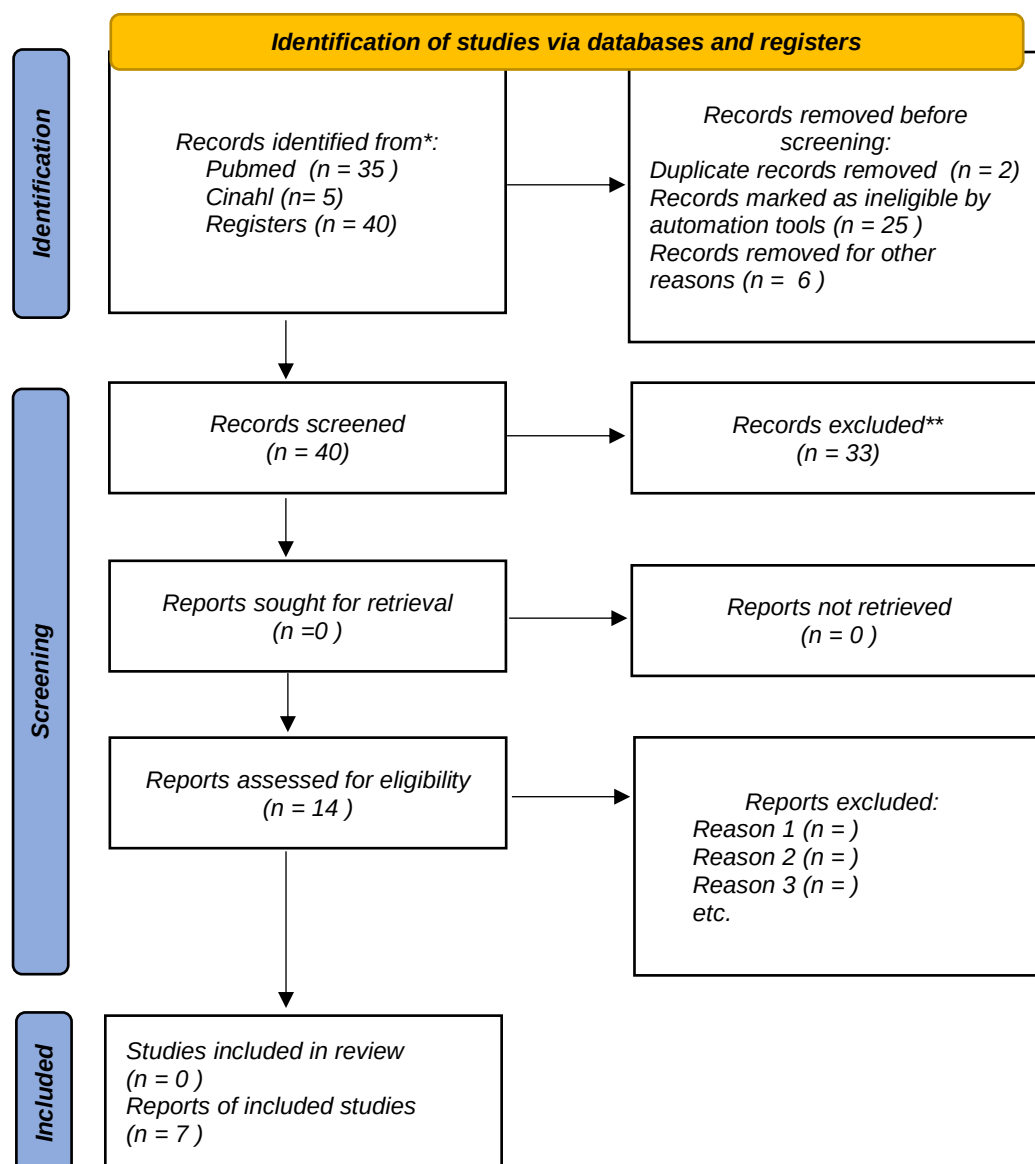
dapat diinterpretasikan dengan penggunaan penanda biologis (biomarker). Ini memberikan nilai objektif sepanjang perkembangan penyakitnya.⁸ Selanjutnya, mengkategorikan pasien menjadi ringan, berat atau kritis menjadi lebih jelas, memungkinkan untuk intervensi sebelumnya.⁹ Artikel ini bertujuan untuk mengeksplorasi peran biomarker limfosit T patogenesis penyakit COVID-19 dan menilai bagaimana tingkat keparahan penyakit.

Metode

Untuk pencarian artikel dengan menggunakan *Databased PubMed* dan *CINHL*. Pencarian artikel menggunakan kata kunci : Sel T, Biomarker, Immunologi, COVID-19, dewasa. Artikel maupun kajian yang terbit dalam kurun waktu 6 tahun terakhir pada jurnal nasional maupun internasional yang dapat diakses secara *open access*.¹⁰

Hasil

Sebanyak 7 artikel ditemukan setelah melalui proses screening dengan mengeluarkan duplikat, tidak sesuai judul, tujuan dan kriteria inklusi. Artikel yang digunakan untuk analisis adalah 7 studi. Analisis ini hanya berfokus kepada biomarker Limfosit Sel T yang ditemukan pada pasien COVID-19.



Infeksi SARS-CoV-2 memicu respons imun bawaan dan adaptif.¹¹ Respon pro-inflamasi yang berlebihan dari respon *host* yang pertama dan disregulasi dari *host* yang terakhir menyebabkan kerusakan jaringan. Disregulasi imun yang tidak terkendali dan meluas selanjutnya melepaskan sejumlah besar sitokin dan kemokin yang biasanya disebut "badai sitokin."

Hasil dari analisis studi, melihat hubungan antara respons imun antigen spesifik dan tingkat keparahan penyakit COVID-19 maka sel T CD4+ dan CD8+ dalam imunitas protektif pada COVID-19 dengan respons spesifik antigen SARS-CoV-2 terganggu pada individu di usia 65 tahun.¹² Peran sel T CD8+ yang ada di paru-paru pasien COVID-19 dan relevan untuk pengendalian virus belum

dikarakterisasi, monosit transisional dan inflamasi nonklasik, sel dendritik konvensional CD1c+ secara istimewa bermigrasi dari darah ke paru-paru pada pasien COVID-19 yang parah.¹³ Sel imun pada individu yang dirawat di rumah sakit dan yang tidak dirawat di rumah sakit peningkatan frekuensi aktivasi sel T (CD69, OX40, HLA-DR, dan CD154) pada pasien rawat inap.¹⁴ Frekuensi total dan beberapa subset limfosit dalam darah tepi pasien COVID-19 dan individu yang dipulangkan maka frekuensi limfosit total dan sel T menurun secara signifikan pada pasien COVID-19 yang terinfeksi akut dan individu yang dipulangkan.¹⁵

Peran ST2 terlarut (sST2) dalam COVID-19 dan hubungannya dengan status inflamasi dan tingkat keparahan penyakit maka kadar sST2 serum meningkat secara signifikan pada pasien COVID-19, yang berkorelasi positif dengan CRP, tetapi berkorelasi negatif dengan jumlah limfosit T CD4(+) dan CD8(+).¹⁶ Evaluasi signifikansi deteksi subset limfosit pada darah tepi dalam diagnosis dan prognosis penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) sel T CD3+, sel T CD4+, sel T CD8+, dan sel pembunuh alami menurun, sel NK secara signifikan pada pasien COVID-19, pasien-pasien ini mengalami

penurunan sel T CD4+ yang relatif sedikit tetapi penurunan sel T CD8+ yang parah, rasio CD4/CD8 yang meningkat secara signifikan diamati pada pasien COVID-19.¹⁷ Respons imun pada 32 pasien dengan COVID-19 parah maka Sel NK dan sel T CD8(+) mengekspresikan imunoglobulin sel T secara berlebihan.¹⁸ Hasil dari analisis artikel ini ditemukan faktor sel T limfosit yang berperan dalam biomarker dalam diagnosis COVID-19 adalah CD4+, CD8+ dan CD3+. Dan hasil yang meningkat secara signifikan adalah CD*+ (Tabel 1).

Pembahasan

Beberapa penelitian menyoroti perubahan respon imun terhadap SARS-CoV-2 yang relevan terjadi, baik pada sistem imun bawaan maupun adaptif pada pasien COVID-19. Aktivasi sel T sitotoksik merupakan respon imun yang efektif terhadap infeksi virus dengan membersihkan infeksi dengan membunuh sel yang terinfeksi virus¹⁹, meningkatkan jumlah dan fungsi sel T pada pasien COVID-19 sangat penting untuk pemulihan. Sebuah studi melaporkan bahwa 82,1% dari Kasus COVID-19 menunjukkan jumlah limfosit yang bersirkulasi rendah.²⁰

Tabel 1. Biomarker Sel T Limfosit pada pasien COVID-19

No	Judul, author, tahun	Tujuan	Marker	Hasil
1	Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity, dyznski Moderbacher, 2020	Hubungan antara respons imun antigen spesifik dan tingkat keparahan penyakit COVID-19	sel T CD4+ dan CD8+s pesifik SARS-CoV-2	sel T CD4+ dan CD8+ dalam imunitas protektif pada COVID-19. respons spesifik antigen SARS-CoV-2 terganggu pada individu 65 tahun
2	COVID-19 severity associates with pulmonary redistribution of CD1c+ DCs and inflammatory transitional and nonclassical monocytes. Sánchez-Cerrillo. 2020	peran sel T CD8+ yang ada di paru-paru pasien COVID-19 dan relevan untuk pengendalian virus belum dikarakterisasi.	CD8+	monosit transisional dan nonklasik inflamasi dan sel dendritik konvensional CD1c+ secara istimewa bermigrasi dari darah ke paru-paru pada pasien dengan COVID-19 yang parah.
3	Sustained cellular immune dysregulation in individuals recovering from SARS-CoV-2 infection, Files, Jacob K, 2021	sel imun pada individu yang dirawat di rumah sakit dan yang tidak dirawat di rumah sakit	(CD69, OX40, HLA-DR, dan CD154)	peningkatan frekuensi aktivasi sel T (CD69, OX40, HLA-DR, dan CD154) pada pasien rawat inap.
4	Regulatory CD4(+) and CD8(+) T cells are negatively correlated with CD4(+) /CD8(+) T cell ratios in patients acutely infected with SARS-CoV-2. Gao, Menglu. 2021	frekuensi total dan beberapa subset limfosit dalam darah tepi pasien COVID-19 dan individu yang dipulangkan	sel T CD4(+) dan CD8(+)	Frekuensi limfosit total dan sel T menurun secara signifikan pada pasien COVID-19 yang terinfeksi akut dan individu yang dipulangkan.
5	Serum-soluble ST2 as a novel biomarker reflecting inflammatory status and illness severity in patients with COVID-19. Zeng, Zhikun, 2020	peran ST2 terlarut (sST2) dalam COVID-19 dan hubungannya dengan status inflamasi dan tingkat keparahan penyakit	T CD4(+) dan CD8(+)	Kadar sST2 serum meningkat secara signifikan pada pasien COVID-19, yang berkorelasi positif dengan CRP, tetapi berkorelasi negatif dengan jumlah limfosit T CD4(+) dan CD8(+)
6.	T-Cell Subset Counts in Peripheral Blood Can Be Used as Discriminatory Biomarkers for Diagnosis and Severity Prediction of Coronavirus Disease 2019. Jiang, Mei, 2020	mengevaluasi signifikansi deteksi subset limfosit dalam darah tepi dalam diagnosis dan prognosis penyakit coronavirus 2019 (COVID-19)	sel T CD3+, sel T CD4+, sel T CD8+,	sel T CD3+, sel T CD4+, sel T CD8+, dan sel pembunuh alami menurun secara signifikan pada pasien COVID-19. Pasien-pasien ini mengalami penurunan sel T CD4+ yang relatif sedikit tetapi penurunan sel T CD8+ yang parah. Rasio CD4/CD8 yang meningkat secara signifikan diamati pada pasien COVID-19.
7	Unique immunological profile in patients with COVID-19. Varchetta, Stefania, 2021	respons imun pada 32 pasien dengan COVID-19 parah, beberapa di antaranya meninggal.	Sel NK dan sel T CD8(+)	Sel NK dan sel T CD8(+) mengekspresikan imunoglobulin sel T secara berlebihan.

Fungsi Sel T untuk mengatur sistem kekebalan tubuh, menjaga toleransi autoimun, dan mencegah penyakit autoimun sehingga disarankan untuk dapat melindungi bentuk infeksi virus corona yang parah yang disebabkan oleh respons inflamasi host, juga telah disarankan sebagai penyebab utama bentuk keparahan COVID.^{21,22} Secara khusus, limfositopenia dan modulasi total neutrofil adalah ciri umum dan tampaknya berkorelasi langsung dengan tingkat keparahan penyakit dan kematian.²³

Sel T berperan pada limfopenia terkait COVID-19 dengan menganalisis frekuensi limfosit dan subset sel T dalam darah tepi COVID-19 akut. Pasien yang dipulangkan terlihat limfosit dan sel T CD3+ menurun.^{24,25} Frekuensi limfosit total, sel T CD4+ dan sel T CD8+ di antara subkelompok individu di bawah dan di atas usia 45 tahun, menunjukkan perbedaan yang signifikan frekuensi sel T CD4+ dan CD8+ antara infeksi akut dan rasio CD4+/CD8+ lebih tinggi pada pasien yang terinfeksi akut di atas 45 tahun.¹²

Pada pasien dengan COVID-19 yang parah, penurunan jumlah absolut sel CD4 + yang bersirkulasi¹⁵, sel CD8+, sel B dan sel pembunuh alami (NK).^{6,26,11} Secara khusus melaporkan bahwa, dibandingkan dengan yang selamat,

pasien COVID-19 yang meninggal menunjukkan persentase dan jumlah yang lebih rendah dalam populasi limfosit CD3+, CD4+, dan CD8+, nilai prediksi yang kuat untuk kematian di rumah sakit, cedera organ, dan pneumonia berat pasien dengan COVID-19 parah menunjukkan jumlah sel T total yang jauh lebih rendah.²⁷

Kesimpulan:

Analisis artikel menunjukkan bahwa ada bukti yang jelas bahwa biomarker Sel T dapat berubah sesuai dengan tingkat keparahan Infeksi COVID-19. Ini dapat digunakan sebagai tambahan dalam praktik klinis.

Saran

Hasil *review* ini bisa sebagai bahan untuk penelitian selanjutnya faktor-faktor yang berperan khususnya biomarker imunologi pada pasien COVID-19.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada pihak terkait yang telah membantu dalam penulisan *literatur review* ini.

Daftar Pustaka

1. Shanmugaraj B, Siri Wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for

- Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pacific J Allergy Immunol.* 2020;38(1):10–8.
2. Krajewska J, Krajewski W, Zub K, Zatoński T. COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2020;277(7):1885–97.
 3. Hu X, Deng Y, Wang J, Li H, Li M, Lu Z. Short term outcome and risk factors for mortality in adults with critical Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *J Huazhong Univ Sci Technol - Med Sci.* 2004;24(5):514–7.
 4. Booth TF, Kournikakis B, Bastien N, Ho J, Kobasa D, Stadnyk L, et al. Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units. *J Infect Dis.* 2005;191(9):1472–7.
 5. Jain N, Varman R, Tarbox JA, Nguyen T. Biomolecular endotype factors involved in COVID-19 airway infectivity: A systematic review. *Auris Nasus Larynx.* 2021;48(1):32–40.
 6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
 7. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(8):100618.
 8. Pierce JD, McCabe S, White N, Clancy RL. Biomarkers: An important clinical assessment tool. *Am J Nurs.* 2012;112(9):52–8.
 9. Wang D, Li R, Wang J, Jiang Q, Gao C, Yang J, et al. Correlation analysis between disease severity and clinical and biochemical characteristics of 143 cases of COVID-19 in Wuhan, China: A descriptive study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):1–9.
 10. Portney LG. *Foundations of Clinical Research: Applications to Evidence-Based Practice.* Foundations of Clinical Research: Applications to Evidence-Based Practice, 4e. 2020. 913 p.
 11. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, Corsini E, Govoni S, Lanni C. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1).

12. dyznski Moderbacher RC, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 2020;183(4):996–1012.e19.
13. Sánchez-Cerrillo I, Landete P, Aldave B, Sánchez-Alonso S, Sánchez-Azofra A, Marcos-Jiménez A, et al. COVID-19 severity associates with pulmonary redistribution of CD1c+ DCs and inflammatory transitional and nonclassical monocytes. *J Clin Invest*. 2020 Dec;130(12):6290–300.
14. Files JK, Boppana S, Perez MD, Sarkar S, Lowman KE, Qin K, et al. Sustained cellular immune dysregulation in individuals recovering from SARS-CoV-2 infection. *J Clin Invest*. 2021 Jan;131(1).
15. Gao M, Liu Y, Guo M, Wang Q, Wang Y, Fan J, et al. Regulatory CD4(+) and CD8(+) T cells are negatively correlated with CD4(+) /CD8(+) T cell ratios in patients acutely infected with SARS-CoV-2. *J Leukoc Biol*. 2021 Jan;109(1):91–7.
16. Zeng Z, Hong X-Y, Li Y, Chen W, Ye G, Li Y, et al. Serum-soluble ST2 as a novel biomarker reflecting inflammatory status and illness severity in patients with COVID-19. *Biomark Med*. 2020 Dec;14(17):1619–29.
17. Jiang M, Guo Y, Luo Q, Huang Z, Zhao R, Liu S, et al. T-Cell Subset Counts in Peripheral Blood Can Be Used as Discriminatory Biomarkers for Diagnosis and Severity Prediction of Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2020 Jul;222(2):198–202.
18. Varchetta S, Mele D, Oliviero B, Mantovani S, Ludovisi S, Cerino A, et al. Unique immunological profile in patients with COVID-19. *Cell Mol Immunol*. 2021 Mar;18(3):604–12.
19. Li CK, Wu H, Yan H, Ma S, Wang L, Zhang M, et al. T Cell Responses to Whole SARS Coronavirus in Humans. *J Immunol*. 2008;181(8):5490–500.
20. 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.

21. Cecere TE, Todd SM, LeRoith T. Regulatory T cells in arterivirus and coronavirus infections: Do they protect against disease or enhance it? *Viruses*. 2012;4(5):833–46.
22. Deng Z, Zhang M, Zhu T, Zhili N, Liu Z, Xiang R, et al. Dynamic changes in peripheral blood lymphocyte subsets in adult patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;98:353–8.
23. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265–9.
24. 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.
25. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533–5.
26. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–2.
27. Li D, Chen Y, Liu H, Jia Y, Li F, Wang W, et al. Immune dysfunction leads to mortality and organ injury in patients with COVID-19 in China: insights from ERS-COVID-19 study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):8–10.