



THE POST-PANDEMIC IMMUNITY DEBT IN CHILDREN: WHAT WE NEED TO KNOW

Ariesti Karmila

Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

Email : a.karmila@unsri.ac.id

ABSTRAK

Implementasi protokol kesehatan yang ketat dalam bentuk intervensi non-farmakologis pada masa pandemi COVID-19 diakui telah memberikan dampak positif langsung dalam usaha pengendalian transmisi virus SARS-CoV2. Selain menekan penularan COVID-19, pelaksanaan protokol kesehatan ternyata juga menurunkan insiden banyak penyakit infeksi lain. Namun, kombinasi dari adanya pembatasan sosial berskala besar di masyarakat yang panjang dan penerapan protokol kesehatan lain telah menurunkan kuantitas paparan fisiologis anak dengan berbagai berbagai mikroba di lingkungan secara bermakna. Padahal paparan inilah yang ikut menstimulasi dan membentuk sistem imunitas anak. Pandemi juga telah menimbulkan disrupsi besar pada angka cakupan imunisasi dasar. Sehingga menurunnya stimulasi imunitas akibat rendahnya sirkulasi mikroba yang diiringi dengan penurunan cakupan imunisasi telah menyebabkan timbulnya suatu fenomena yang dikenal dengan *immunity debt*. Banyak anak yang tidak mampu membangun imunitas terhadap berbagai mikroba yang pada saat sebelum pandemi sering terpapar secara alami. Saat ini dengan semakin terkendalinya COVID-19, berbagai restriksi telah dilonggarkan. Tetapi hal ini diikuti dengan timbulnya laporan peningkatan kasus berbagai penyakit infeksi selain COVID-19 sehingga timbul kekhawatiran akan terjadinya pandemi-pandemi baru akibat semakin besarnya proporsi anak yang rentan terhadap infeksi. Untuk mencegah hal tersebut, upaya vaksinasi kejar perlu diperkuat dan dipercepat. Monitoring dan surveilans kejadian penyakit infeksi lain di masyarakat harus dilakukan dengan baik. Selain itu, kebijakan pelaksanaan protokol kesehatan perlu diimbangi dengan penggunaan strategi lain yang masih memberikan kesempatan bagi anak-anak untuk tetap terpapar dengan berbagai mikroba secara wajar sehingga dapat membangun sistem imunitas yang kuat.

Kata kunci : anak, COVID-19, *immunity debt*, pandemik, infeksi

ABSTRACT

Strict protective measures in the form of non-pharmaceutical interventions implemented by many countries during the COVID-19 pandemic have given an immediate and indisputable benefit in limiting the transmission of SARS-CoV2. Another positive outcome of these measures was the reduction of other viral and bacterial disease, which was beneficial to reduce the healthcare burden that was extensively overwhelmed due to COVID-19 cases. However, the combination of extended lockdowns and other safety measures has significantly decreased children's physiological quantity of being exposed to multiple environmental microbes that typically stimulate and build infants' immune systems. In addition, the pandemic also causes significant disruption in the child's routine vaccination worldwide. The lack of immune stimulation due to the reduction of microbial circulation and the decline of routine immunization coverage has created an immunity debt toward previous common infections. Young children may fail to build up their immune against multiple microbes that used to come from regular contact. As now most restrictions have been lifted and regular life resumes, there are concerns about the possibility of new pandemics because a big part of the pediatric population is susceptible to infections. To mitigate these negative consequences, there is an urge to intensify efforts for catch-up vaccination worldwide to contrast the immunity debt. Also, appropriate monitoring of the circulating other infectious diseases should be continued. Additional safety measures should be balanced with other strategies that allow our children to be naturally exposed to various microbes to build a robust immunity system.

Keywords: children, COVID-19, *immunity debt*, infections, pandemic, COVID-19

PENDAHULUAN

Pandemi COVID-19 adalah salah satu pandemi terburuk sepanjang sejarah modern. Di masa awal pandemi, strategi utama yang diterapkan untuk mencegah penyebaran adalah dengan memaksimalkan intervensi non-farmakologis baik di tingkat personal, lingkungan, maupun komunitas. Intervensi non-

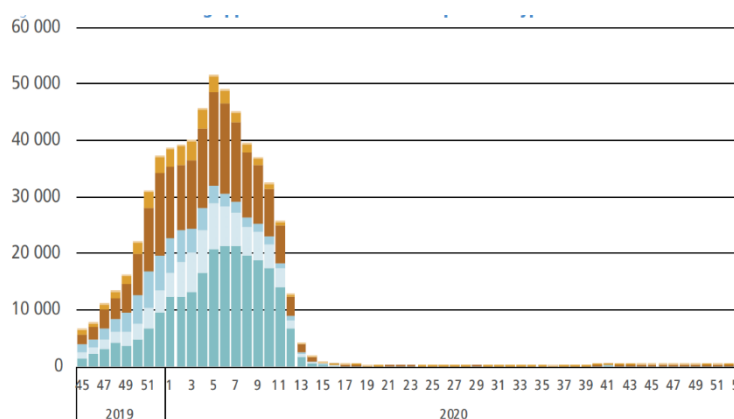
farmakologis tersebut meliputi kampanye mencuci tangan, memakai masker, etika batuk, pembersihan dan desinfeksi permukaan di ruang-ruang publik, kampanye jaga jarak, hingga pembatasan sosial skala besar dengan melarang kegiatan yang mengundang kerumunan, penutupan tempat hiburan masyarakat, kantor, sekolah dan masih banyak lagi. Pada akhirnya intervensi non-farmakologis ini tidak hanya berhasil menekan transmisi virus Sars-CoV2, namun juga menurunkan insidensi penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri dan virus lain pada anak. Hal ini terjadi karena mayoritas cara penularan dari penyakit-penyakit tersebut adalah sama dengan cara penularan COVID-19 yaitu secara droplet dan kontak.

Namun, ketatnya pelaksanaan intervensi non-farmakologis ini ternyata menciptakan suatu fenomena yang disebut sebagai *immunity debt* pada anak. Fenomena ini terjadi kemungkinan besar akibat turunnya paparan alami anak terhadap banyak mikroba lain yang umumnya selalu terjadi di masa anak. Selain itu penurunan cakupan vaksinasi yang substansial pada saat pandemi akibat keengganan orang tua untuk membawa anak-anaknya ke pusat pelayanan kesehatan di masa pandemi juga diduga sebagai kontributor lain terjadinya *immunity debt*. Adanya *immunity debt* menyebabkan semakin besarnya proporsi anak-anak yang tidak memiliki imunitas terhadap berbagai penyakit infeksi yang dapat memberikan efek negatif terhadap kesehatan anak-anak secara umum. Tujuan tulisan ini adalah membahas secara singkat pengaruh *immunity debt* terhadap kejadian penyakit infeksi pada anak di masa setelah pandemi dan bagaimana cara mengatasinya.

PEMBAHASAN

Immunity debt adalah terminologi yang digunakan untuk menggambarkan turunnya kemampuan sistem imunitas tubuh anak dalam menghadapi berbagai infeksi patogen akibat rendahnya stimulasi imunitas berkaitan dengan berkurangnya paparan terhadap mikroba yang sebelumnya lazim dialami sehari-hari serta rendahnya cakupan vaksinasi.^{1,2} Seperti yang kita ketahui, semenjak mulainya pandemi, berbagai upaya pencegahan dilakukan untuk menekan transmisi SARS-CoV2. Di saat vaksinasi belum ditemukan, upaya pencegahan penularan COVID-19 di hampir semua negara di dunia sangat bertumpu pada penggunaan intervensi non-farmakologis. Intervensi ini meliputi penerapan berbagai kegiatan personal hygiene dan pembatasan gerak sosial masyarakat.

Implementasi ketat intervensi non-farmakologis di masa awal pandemi yang ditujukan untuk menekan insiden COVID-19 ternyata juga diikuti dengan penurunan insiden penyakit infeksi lain pada anak. Berdasarkan laporan WHO, insiden influenza secara global di tahun 2020 ada di angka terendah dibandingkan lima tahun sebelumnya. Laporan menunjukkan sirkulasi virus influenza yang tercatat mayoritas terjadi di akhir tahun 2019 hingga April 2020 (Gambar 1).³



Gambar 1. Jumlah kejadian influenza global sejak November 2019 – Desember 2020.³



Fenomena yang sama juga tampak pada dinamika infeksi virus Respiratory syncytial virus (RSV) dan penyakit bronkiolitis. Beberapa negara melaporkan bahwa selama tahun 2020 dan awal 2021 telah terjadi penurunan kasus bronkiolitis dan RSV hingga 98%.⁴ Kejadian infeksi pneumokokus invasif juga turun 30% di periode tahun 2020-2021.⁵ Di kurun waktu yang sama, angka kunjungan rawat jalan dan rawat inap akibat penyakit campak, varicella, infeksi rotavirus, bakteremia dan meningitis akibat infeksi *N. meningitidis* dan *H. influenzae b* juga turun secara bermakna.¹ Mengingat sebagian besar infeksi patogen pada anak bersifat subklinis, maka jika laporan menunjukkan adanya penurunan kasus simptomatis yang bermakna, ini secara tidak langsung juga menunjukkan penurunan besar dari infeksi subklinis dari berbagai patogen pada anak-anak. Berkurangnya paparan mikroba pada anak di masa awal pandemi diduga telah memberikan dampak pada maturasi sistem imunitas anak-anak yang mungkin akan meningkatkan tingkat keparahan berbagai penyakit infeksi pada anak di saat era post-COVID, terutama untuk penyakit infeksi yang cenderung lebih berat jika terjadi pada anak yang lebih besar.

Pembatasan gerak sosial masyarakat dan implementasi intervensi non-farmakologis yang ketat di awal masa pandemi menyebabkan banyak anak-anak yang mengalami periode panjang dengan paparan patogen yang minimal. Beberapa publikasi telah mengangkat isu bahwa adanya penurunan insiden *common infection* pada anak-anak yang disertai panjangnya periode dengan paparan patogen yang rendah akan menurunkan imunitas protektif anak serta mempengaruhi perkembangan sistem imunitas adaptif terhadap berbagai patogen.^{1,6} Sistem pertahanan tubuh lini pertama terhadap pathogen adalah imunitas innate. Jika terjadi invasi pathogen, sistem imunitas innate akan bekerja dengan memberikan respon yang cepat, bersifat non-spesifik, namun memiliki efektivitas terbatas (seperti aktivasi sel-sel fagosit dan produksi sitokin). Respon imun innate kemudian diikuti dengan terbentuknya sistem imunitas adaptif. Sistem imunitas adaptif memiliki kemampuan untuk membentuk sel memori sehingga akan memberikan efikasi protektif yang lebih besar jika terinfeksi patogen yang memiliki variasi genetic yang serupa. Berbagai studi menunjukkan bahwa kemampuan imunitas innate akan meningkat jika mendapatkan stimulasi dan *training* secara berkala. Dalam kehidupan manusia, stimulasi akibat paparan dari berbagai patogen paling banyak terjadi saat masa anak-anak. Konsep dari *trained* imunitas berkorespondensi dengan semacam proses pemrograman fungsional jangka panjang pada sel-sel imunitas innate oleh stimulasi banyak patogen. *Trained* imunitas ini umumnya lebih efektif jika terbentuk di tahun pertama kehidupan anak dibandingkan jika terbentuk di usia yang lebih besar. Peran vaksin yang diberikan pada masa anak terhadap proses *trained* imunitas ini masih dipelajari. Penurunan drastis kontak terhadap berbagai agen infeksi pada masa pandemi ini sangat mungkin berhubungan dengan berkurangnya proses *trained* imunitas sehingga meningkatkan kerentanan anak terhadap berbagai infeksi.^{1,6,7} Rendahnya paparan patogen sebelumnya juga dapat menimbulkan respon imunitas yang berlebihan jika sistem imunitas innate teraktivasi. Di masa depan hal ini berpotensi menimbulkan kejadian-kejadian luar biasa baru bahkan epidemi baru, baik akibat penyakit infeksi emerging atau re-emerging.

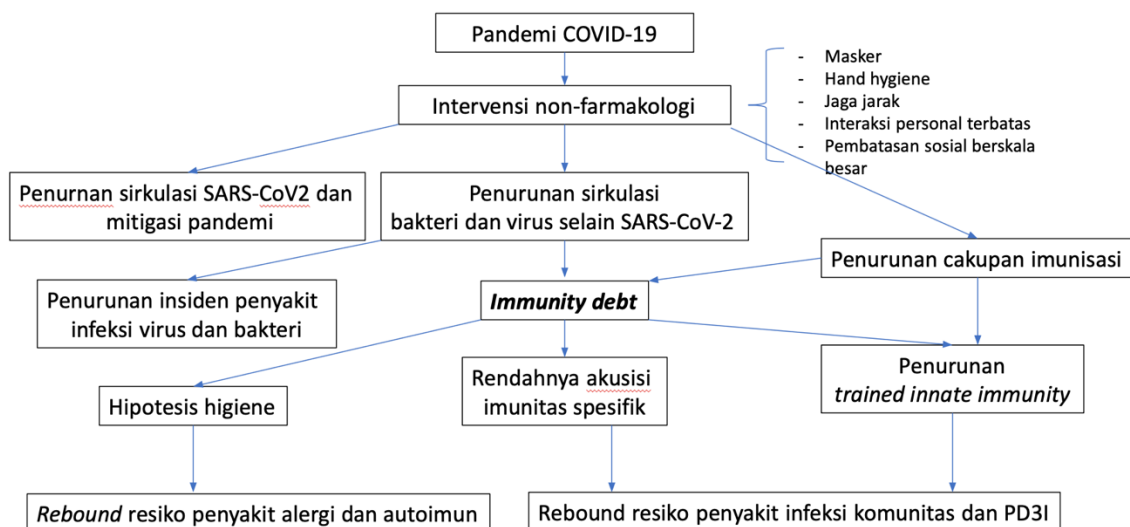
Banyak studi yang menyatakan bahwa sistem imunitas dan mikrobioma tubuh berkembang secara mutualisme sejak masa awal kehidupan. Neonatus memiliki apparatus sistem regulator dengan plastisitas tinggi yang dapat mencegah respon inflamasi yang berlebihan saat pertama kali terpapar dengan mikroba. Kondisi ini juga ditunjang oleh transfer faktor proteksi lain seperti dari transfer vertikal antibodi maternal dan pemberian air susu ibu. Paparan dengan berbagai non-patogenik mikroba di masa-masa awal kehidupan termasuk pada proses persalinan, kontak kulit saat inisiasi menyusui dini, serta pemberian ASI memiliki peran penting dalam proses pematangan respon imunitas bayi. Proses pematangan selanjutnya akan terjadi melalui paparan dengan mikrobiota lingkungan di sekitar anak seperti melalui kontak dengan anggota keluarga lain, bermain di ruang terbuka, atau dengan berinteraksi dengan anak lain yang seusia.



Dinamika perkembangan dan komposisi mikrobioma saat masa janin dan post-natal diketahui mempengaruhi sistem pertahanan tubuh adaptif serta mempengaruhi proses biologis dan fisiologis sistem organ lain. Selama masa awal pandemi, beberapa studi melaporkan peningkatan angka kelahiran dengan Sectio Caesarea, terutama pada ibu yang terkonfirmasi COVID-19. Di rekomendasikan awal, ibu baru melahirkan dengan COVID-19 tidak disarankan untuk memberikan ASI dan melakukan praktek skin-to-skin. Ibu baru melahirkan dengan COVID-19 juga diminta untuk menjalani isolasi. Perubahan-perubahan pada masa perinatal ini berdampak besar pada kolonisasi mikrobioma di 1000 hari pertama kehidupan anak-anak. Padahal masa 1000 hari pertama kehidupan adalah masa dimana flora normal atau mikrobioma berkembang hingga akhirnya mencapai komposisi yang serupa dengan mikrobioma dewasa sebelum berusia 3 tahun. Dinamika dan interaksi antara host-mikroba terkompleks terjadi pada minggu-minggu pertama. Gangguan pada kolonisasi mikrobioma pada masa ini telah dihubungkan dengan berbagai penyakit kronis, kelainan kardiorespirasi, penyakit alergi, autoimun, penyakit infeksi respirasi. Hal ini sejalan dengan hipotesis hygiene yang telah diajukan beberapa tahun yang lalu yaitu penurunan kejadian penyakit infeksi di negara-negara barat diikuti dengan peningkatan kejadian penyakit alergi dan autoimun.⁸ Disbiosis intestinal juga telah dihubungkan dengan derajat keparahan COVID-19, lama perawatan dan proses pemulihan. Sehubungan dengan cukup kuatnya bukti yang menunjukkan adanya hubungan antara mikrobioma dengan imunitas, maka secara imperatif juga merefleksikan hubungan antara diversifikasi mikrobioma dengan *immunity debt*.⁹⁻¹¹ Penelitian-penelitian yang dapat meninjau apakah terdapat manfaat suplementasi probiotik dalam memperkaya diversitas mikrobiomia dan memperkuat fungsi imunitas bayi pada masa pandemi cukup diperlukan.

Studi menunjukkan kolonisasi virus bermula dengan adanya *temperate bacteriophage* yang terinduksi dari bakteri pioneer, diikuti dengan replikasi virus lain yang pertama kali dapat dideteksi pada usia empat bulan.¹² Untuk bisa memberikan efek proteksi yang efektif terhadap virus-virus dengan patogenesitas tinggi seperti Enterovirus A71, sistem imunitas bayi memerlukan *educational training*. *Educational training* ini didapatkan melalui paparan dari berbagai virus non-patogenic seperti rhinovirus, enterovirus, dan adenovirus secara konstan dan repetitif. Laporan awal menunjukkan berbagai efek imunomodulator sentral seperti ekspresi gen FOXP3 pada sel T regulator dan pola sitokin yang berhubungan dengan Th1 dan Th17 baru terpola setelah beberapa episode infeksi rhinovirus atau eneterovirus.¹³

Selain berkurangnya paparan mikroba secara alamiah, cakupan imunisasi di masa pandemi juga mengalami penurunan yang bermakna. Pada pertengahan tahun 2022 ini, WHO mengeluarkan pernyataan bahwa penurunan angka cakupan vaksinasi selama 2 tahun terakhir adalah penurunan terbesar dalam tiga dekade terakhir. Menurut WHO, Indonesia termasuk dalam 10 negara yang mengalami penurunan cakupan vaksinasi terbesar.^{14,15} Kementerian kesehatan Indonesia melaporkan bahwa pada tahun 2020 dan 2021 cakupan imunisasi di Indonesia hanya mencapai 84%, hampir sepuluh poin lebih rendah dari target yang diharapkan. Sehingga selama periode 2019-2021, diperkirakan terdapat 1,7 juta bayi yang belum mendapatkan imunisasi dasar.¹⁶ Kesenjangan imunisasi ini menjadi kontributor lain dari fenomena *immunity debt*. Dampak dari turunnya cakupan imunisasi ini sudah terlihat dengan meningkatnya laporan kejadian kasus penyakit yang dapat dicegah dengan imunisasi di berbagai daerah seperti campak, pertussis, rubella dan difteria. Jika rendahnya cakupan imunisasi dasar tidak segera ditindaklanjuti maka timbulnya kejadian luar biasa dari penyakit-penyakit yang seharusnya dapat dicegah dengan imunisasi tidak dapat dielakkan dan akan menjadi beban tambahan pelayanan kesehatan. Ilustrasi dari bagaimana fenomena *immunity debt* ini terjadi setelah masa pandemi dapat dilihat di gambar 2.



Gambar 2. Ilustrasi *immunity debt* pada anak selama pandemi¹

KESIMPULAN

Selama pandemi COVID-19 sirkulasi dan paparan mikroba pada anak-anak menurun akibat penerapan berbagai intervensi non-farmakologis yang ketat di masyarakat. Selain itu penurunan cakupan imunisasi juga terjadi di banyak negara. Hal-hal ini diduga menyebabkan kurang terlatihnya sistem imunitas anak dalam menghadapi berbagai penyakit infeksi, sehingga menimbulkan kekhawatiran akan terjadinya epidemi penyakit infeksi lain begitu intervensi-intervensi non-farmakologis ini semakin longgar. Untuk mencegah hal tersebut terdapat beberapa hal dapat dilakukan, antara lain memperkuat pelaksanaan program kejar imunisasi dan juga memperkuat sistem surveillance dan deteksi dini penyakit-penyakit infeksi nantinya timbul di masyarakat. Selain itu, para pemegang kebijakan mungkin dapat mengevaluasi kembali rekomendasi pencegahan penularan COVID-19 saat ini sehingga kebijakan yang ada tidak hanya dapat menekan insiden COVID-19 namun juga dapat merestorasi interaksi mutualisme host-mikroba pada anak untuk pembentukan sistem imunitas yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cohen R, Ashman M, Taha MK, Varon E, Angoulvant F, Levy C, et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now*. 2021;51(5):418–23.
2. Yousaf M, Hassan Raza S, Mahmood N, Core R, Zaman U, Malik A. Immunity debt or vaccination crisis? A multi-method evidence on vaccine acceptance and media framing for emerging COVID-19 variants. *Vaccine*. 2022;40(12):1855–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.01.055>
3. Karlsson EA, Nicholas A, Karlsson EA, Nicholas A. Review of global influenza circulation, late



- 2019 to 2020 , and the impact of the COVID-19 pandemic on influenza circulation Bilan de la circulation mondiale de la grippe entre fin 2019 et fin 2020 et effets de la pandémie de COVID-19 sur la circulation. WHO Wkly Epidemiol Rec. 2021;(25):241–64.
4. Agha R, Avner JR. Delayed Seasonal RSV Surge Observed During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Sep 23];148(3). Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/148/3/e2021052089/179722/Delayed-Seasonal-RSV-Surge-Observed-During-the>
 5. Bertran M, Amin-Chowdhury Z, Sheppard CL, Eletu S, Zamarreño D V, Ramsay ME, et al. Increased Incidence of Invasive Pneumococcal Disease among Children after COVID-19 Pandemic, England. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(8):1669–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35876698>
 6. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):375–88. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41577-020-0285-6>
 7. Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Domínguez-Andrés J, Curtis N, van Crevel R, van de Veerdonk FL, et al. Trained Immunity: a Tool for Reducing Susceptibility to and the Severity of SARS-CoV-2 Infection. *Cel.* 2022.;181(5):969–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32437659>
 8. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach J-F. The “hygiene hypothesis” for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol.* 2010;160(1):1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20415844>
 9. Romano-Keeler J, Zhang J, Sun J. COVID-19 and the neonatal microbiome: will the pandemic cost infants their microbes? *Gut Microbes.* 2021;13. Available from: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1912562>
 10. Bäumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*]. 2016;535(7610):85–93. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature18849>
 11. Azad MB, Konya T, Persaud RR, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: A prospective cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2016;123(6):983–93.
 12. Liang G, Zhao C, Zhang H, Mattei L, Sherrill-Mix S, Bittinger K, et al. The stepwise assembly of the neonatal virome is modulated by breastfeeding. *Nature.* 2020;581(7809):470–4. Available
-



from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32461640>

13. Ruohtula T, Kondrashova A, Lehtonen J, Oikarinen S, Hämäläinen A-M, Niemelä O, et al. Immunomodulatory Effects of Rhinovirus and Enterovirus Infections During the First Year of Life. *Front Immunol.* 2020;11:567046. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33643278>
14. World Health Organization. Immunization Coverage. 2022. [updated 2022 July 14; cited 2022 September 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
15. World Health Organization. COVID-19 pandemic fuels largest continued backslide in vaccinations in three decades. 2022. [updated 2022 July 15; cited 2022 September 20] Available from: <https://www.who.int/news/item/15-07-2022-covid-19-pandemic-fuels-largest-continued-backslide-in-vaccinations-in-three-decades>
16. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Dua tahun cakupan imunisasi rendah, pemerintah gelar bulan imunisasi anak nasional. 2022. [updated 2022 July 14; cited 2022 September 20] Available from: <https://www.kemkes.go.id/article/view/22062800003/2-tahun-cakupan-imunisasi-rendah-pemerintah-gelar-bulan-imunisasi-anak-nasional.html>