

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS KADAR ANTIBODI *SPIKE-RECEPTOR BINDING DOMAIN* PADA PENERIMA VAKSIN *INACTIVATED VIRUS SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS-2***

***ANALYSIS OF SPIKE-RECEPTOR BINDING DOMAIN ANTIBODY LEVELS IN VACCINATION PARTICIPANT WITH INACTIVATED VIRUS VACCINE SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS-2***

**RATNA DELIMA HUTAPEA**

**C085171005**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**ANALISIS KADAR ANTIBODI *SPIKE-RECEPTOR BINDING*  
*DOMAIN* PADA PENERIMA VAKSIN *INACTIVATED VIRUS*  
*SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME*  
*CORONAVIRUS-2***

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**RATNA DELIMA HUTAPEA**

**C 085171005**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS KADAR ANTIBODI SPIKE-RECEPTOR BINDING DOMAIN PADA  
PENERIMA VAKSIN INACTIVATED VIRUS SEVERE ACUTE RESPIRATORY  
SYNDROME CORONAVIRUS-2**

Disusun dan diajukan oleh:

**RATNA DELIMA HUTAPEA**

Nomor Pokok: C085171005

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 22 November 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Menyetujui**

**Komisi Penasehat**

**Dr. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K)**

Pembimbing Utama

**Dr. dr. Nursin Abd. Kadir, M.Kes, Sp.PK**

Pembimbing Anggota

Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik  
Fakultas Kedokteran Unhas

**Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K)**

NIP. 1969022519990302004

Dekan,  
Fakultas Kedokteran Unhas



**Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed**

NIP. 196612311995031009

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : RATNA DELIMA HUTAPEA

Nomor Pokok : C085171005

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, November 2021



Yang menyatakan,

Ratna Delima Hutapea

## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus yang Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS KADAR ANTIBODI SPIKE-RECEPTOR BINDING DOMAIN PADA PENERIMA VAKSIN INACTIVATED VIRUS SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS-2”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr.dr.Rachmawati A Muhiddin, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama dan Dr.dr. Nursin Abd Kadir, M.Kes, SpPK selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Sudirman Katu, Sp.PD-K-PTI sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, Bapak dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) bersama Ibu dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang bijaksana dan selalu menjadi panutan kami, yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan penulis. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan sehingga mendorong penulis untuk lebih maju.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama selama penulis menjalani Pendidikan.
4. Manajer PPDS FK-UNHAS dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D, yang juga merupakan guru sekaligus orang tua kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai

- kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr.dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
  6. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
  7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Abdul Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
  8. Guru kami Alm dr. Benny Rusli, Sp.PK(K) yang telah memberikan bimbingan ilmu, nasehat serta semangat bagi penulis selama menjalani pendidikan.
  9. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
  10. Dosen kami, dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode Januari 2016 – Agustus 2017 sekaligus sebagai pembimbing akademik penulis yang telah menginspirasi, mendukung, memberikan arahan, nasehat dan semangat serta motivasi selama proses pendidikan penulis sampai pada penyusunan karya akhir ini.
  11. Dr. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K) sebagai pembimbing penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat dan memotivasi penulis.
  12. Dr. dr. Nursin Abd. Kadir, M.Kes, Sp.PK sebagai pembimbing penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat dan memotivasi penulis.
  13. Pembimbing metodologi, Dr. dr. Arifin Seweng, MPH yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
  14. Dosen-dosen Penguji: dr. Sudirman Katu, SpPD-K-PTI dan dr. Uleng Bahrn, Sp.PK(K), PhD yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan tesis ini.

15. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
16. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala UTD PMI, Kepala UPTD Transfusi Darah Dinas Kesehatan Makassar, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
17. Pemerintah Daerah Provinsi Papua, yang telah memberi dukungan kepada penulis dalam penyelesaian penelitian ini.
18. Laboratorium Klinik Prodia yang telah bekerjasama dalam membantu proses pemeriksaan sampel penelitian ini.
19. Teman-teman residen, coass, perawat dan analis yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
20. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya dr. Yunita Rapa, dr. Andi Handayani, dr. Henny Fauziah, dr. Lonasis Cabuslay, dr. Putri Hidayasyah dan dr. Ranisa Handayani yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
21. Teman-teman sejawat PPDS Unhas asal Papua yang telah menjadi saudara tempat berbagi suka dan duka di perantauan.
22. Teman-teman sejawat PPDS Patologi Klinik, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
23. Nurilawati, SKM atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
24. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada orang tua saya tercinta, Mama Tiurma Siahaan, Bapak Alm J.Hutapea, Ibu mertua Alm Riana Gultom, Bapak mertua Alm P.Sirait atas

doa tulus, kasih sayang, nasehat, kesabaran, dan dukungan semangat maupun material selama ini.

Tak terhingga ungkapan rasa syukur atas dukungan dan kasih sayang suami tercinta Kopol Yunar H P Sirait, SIK, MIK bersama anak-anak kami tersayang Charitas T S Sirait, Tiara Rihana E Sirait dan Daud Gerald T Sirait yang telah menjadi penyemangat. Terima kasih atas dukungan, perhatian dan pengertian dalam susah dan senang terutama selama penulis menjalani pendidikan. Terima kasih kepada kakak-kakak dan adik-adik saya tercinta yang telah memberikan dukungan doa, semangat dan material, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula penulis menyampaikan permohonan maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak terutama kepada semua guru-guru kami dan teman-teman residen atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian kita. Amin.

Makassar, Oktober 2021

Ratna Delima Hutapea



## ABSTRAK

**Ratna Delima Hutapea.** Analisis Kadar Antibodi *Spike-Receptor Binding Domain* Pada Penerima Vaksin *Inactivated Virus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (dibimbing oleh Rachmawati A Muhiddin dan Nursin Abd Kadir)

*Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19)* telah menyebabkan krisis kesehatan yang belum pernah terjadi sebelumnya, dinyatakan sebagai pandemi oleh *World Health Organisation (WHO)* pada 11 Maret 2020. Vaksinasi merupakan salah satu cara untuk mencapai kekebalan kelompok terhadap SARS-CoV-2 (*herd immunity*) agar dapat menurunkan angka insiden penyakit. Vaksin diharapkan mampu untuk merangsang sistem kekebalan tubuh memproduksi antibodi yang berefek pada *clearance* dari virus.

Penelitian dengan desain kohort prospektif ini melakukan pemeriksaan kadar antibodi S-RBD SARS CoV-2 kuantitatif pada penerima vaksinasi (vaksin Sinovac) dengan interval dosis penyuntikan 14 hari. Jumlah sampel dalam penelitian sebanyak 32 sampel yang terdiri dari 15 sampel tanpa riwayat terkonfirmasi dan 17 sampel dengan riwayat terkonfirmasi COVID-19. Antibodi S-RBD SARS-CoV-2 kuantitatif diperiksa menggunakan metode ECLIA dengan alat Cobas e411 pada hari 0, hari ke 14 dan hari ke 28 pasca vaksinasi. Data dianalisis secara statistik dengan uji Kolmogorov Smirnov, Man Whitney dan Chi Square.

Hasil penelitian diperoleh terdapat peningkatan kadar antibodi S-RBD SARS CoV-2 sesudah vaksinasi pada kedua kelompok. Rerata kadar antibodi S-RBD SARS-CoV-2 lebih tinggi pada subjek dengan riwayat terkonfirmasi COVID-19 dibandingkan subjek tanpa riwayat terkonfirmasi COVID-19 dengan nilai  $p \leq 0,05$ . Partikel virus pada vaksin dapat memicu respon imun humoral maupun seluler, respon imun humoral ditandai dengan munculnya antibodi yang memiliki efek netralisasi maupun non netralisasi terhadap virus. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa vaksin Sinovac menginduksi produksi antibodi spesifik S-RBD pasca imunisasi.

Kata kunci: COVID-19, Sinovac, antibodi S-RBD SARS-CoV-2.

## ABSTRACT

**Ratna Delima Hutapea.** Analysis Of Spike-Receptor Binding Domain Antibody Levels In Vaccination Participant With Inactivated Virus Vaccine Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (Supervised by Rachmawati A Muhiddin and Nursin Abd Kadir)

Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19) has caused an unprecedented health crisis, declared as pandemic by World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. Vaccination is one way to achieve herd immunity against SARS-CoV-2 in order to reduce the incidence of disease. Vaccines are expected able to stimulate the immune system to produce antibodies that affect the clearance of the virus.

This prospective cohort design study carried out an examination of quantitative S-RBD SARS CoV-2 antibody levels in vaccinated participants (Sinovac) with an injection dose interval of 14 days. The number of samples in this study were 32 samples consisting of 15 samples without a confirmed history and 17 samples with a confirmed history of COVID-19. Quantitative S-RBD SARS-CoV-2 antibodies were examined using the ECLIA method with Cobas e411 on day 0, day 14 and day 28 after vaccination. Data were analyzed statistically with the Kolmogorov Smirnov, Man Whitney and Chi Square tests.

The results showed increase levels of S-RBD SARS-CoV-2 antibodies after vaccination in both groups. Mean S-RBD of SARS-CoV-2 antibodies were higher in subjects with a history of confirmed COVID-19 than subjects without a history of confirmed COVID-19 with p value  $\leq 0.05$ . Virus particles in vaccines can trigger humoral and cellular immune responses, humoral immune responses are characterized by the appearance of antibodies that have neutralizing or non-neutralizing effects against viruses. The results of this study indicate that the Sinovac vaccine induces the production of S-RBD specific antibodies after immunization.

Key word: COVID-19, Sinovac, antibodi S-RBD SARS-CoV-2.

## DAFTAR ISI

Prakata .....	v
Abstrak .....	ix
Abstract .....	x
Daftar Isi .....	xi
Daftar Tabel .....	xiv
Daftar Gambar .....	xv
Daftar Lampiran .....	xvi
Daftar Singkatan .....	xvii
<b>BAB I. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah .....	6
C. Tujuan Penelitian .....	6
1. Tujuan Umum.....	6
2. Tujuan Khusus .....	6
D. Hipotesis .....	7
E. Manfaat Penelitian .....	7
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>8</b>
A. COVID-19 .....	8
1. Etiologi.....	8
2. Epidemiologi .....	11
3. Transmisi.....	12
4. Patogenesis.....	13
5. Diagnosis.....	16
6. Pemeriksaan Penunjang.....	17

7. Pengobatan .....	21
B. Vaksinasi COVID-19 .....	23
1. Pengertian Vaksin.....	23
2. Platform Vaksin .....	25
3. Jenis vaksin COVID-19.....	31
4. Vaksin Sinovac .....	32
5. Respon imun pada vaksinasi .....	35
6. Antibodi S-RBD SARS CoV-2 .....	38
7. Pengukuran antibodi SARS-CoV-2 .....	44
8. Persyaratan vaksinasi.....	49
BAB III. KERANGKA PENELITIAN .....	50
A. Kerangka Teori .....	50
B. Kerangka Konsep.....	51
BAB IV. METODE PENELITIAN .....	52
A. Desain Penelitian .....	52
B. Tempat dan Waktu Penelitian .....	52
C. Populasi Penelitian .....	52
D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel .....	53
E. Perkiraan Besar Sampel .....	53
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	54
G. Izin Subyek Penelitian .....	54
H. Cara Kerja.....	55
I. Prosedur Pemeriksaan Kadar Immunoglobulin.....	56
K. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif .....	60
L. Metode Analisis .....	62

M. Skema Alur Penelitian .....	63
BAB V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	64
A. Hasil.....	64
B. Pembahasan.....	79
BAB VI. PENUTUP .....	80
A. Simpulan.....	80
B. Saran .....	80
Daftar Pustaka.....	81
Lampiran .....	91

## DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Jenis Vaksin COVID-19.....	31
2. Penelitian Antibodi vaksin COVID-19 .....	48
3. Interpretasi hasil pemeriksaan.....	60
4. Statistik deskriptif umur .....	65
5. Karakteristik sampel penelitian.....	66
6. Kadar Antibodi .....	67
7. Perbandingan antibodi H0, H+14, H+28.....	68
8. Perbandingan titer antibodi pada kelompok subjek .....	70

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Struktur SARS-CoV-2 dengan RNA untai tunggal. ....	10
2. Patomekanisme infeksi COVID-19. ....	15
3. Pemeriksaan NAAT COVID-19.....	19
4. Percepatan pengembangan vaksin COVID-19. ....	25
5. Jenis platform vaksin. ....	30
6. Vaksin Sinovac.....	35
7. Respon imun terhadap vaksin .....	37
8. Respon imun primer dan sekunder.....	37
9. Antibodi terhadap SARS-CoV-2 .....	38
10. Respon imun humoral berbagai platform vaksin. ....	39
11. Karakteristik isotipe antibodi. ....	42
12. Pemeriksaan PRNT .....	45
13. Virus neutralization test. ....	46
14. Pemeriksaan antibodi kuantitatif. ....	47

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Format Skrining Vaksinasi COVID-19.....	88
2. <i>Ethical Clearance</i> . ....	90
3. Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan. ....	91
4. Formulir <i>Informed Consent</i> . ....	93
5. Data Dasar Penelitian.....	94
6. <i>Curriculum Vitae</i> . ....	96



## DAFTAR SINGKATAN

ACE-2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme-2</i>
Ad	: Adenovirus
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
BPOM	: Badan Pengawas Obat dan Makanan
BNPB	: Badan Nasional Penanggulangan Bencana
BSL	: <i>Bio Safety Level</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control</i>
CoVs	: <i>Coronaviruses</i>
COVID-19	: <i>Corona Virus Disease-19</i>
CPAP	: <i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CMIA	: <i>Chemiluminescent microparticle immunoassay</i>
CT-scan	: <i>Computerized Tomography Scan</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
ECLIA	: <i>Electrochemiluminescence Immunoassay</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EUA	: <i>Emergency Use Authorization</i>
HCoV	: <i>Human Coronavirus</i>
HNFO	: <i>High-flow nasal oxygen</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IFN- $\gamma$	: Interferon- $\gamma$
Ig-G	: Immunoglobulin G

Ig-M	: Immunoglobulin M
IL	: Interleukin
IP10	: <i>Induced-protein 10</i>
Nab	: <i>neutralizing antibody</i>
NTD	: <i>N-terminal binding domain</i>
MCP1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MERS-CoV	: <i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
MHC 1	: <i>Major histocompatibility complex 1</i>
MHC 2	: <i>Major histocompatibility complex 2</i>
MicroCLOTS	: <i>Microvascular COVID-19 Lung Vessels Obstructive Tromboinflammatory</i>
MIP1A	: <i>Macrophage Inflammatory Proteins A</i>
NAAT	: <i>Nucleic Acid Amplification Test</i>
ORF	: <i>Open Reading Frame</i>
PRNT	: <i>Plaque Reduction Neutralization Test</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RBD	: <i>Receptor-binding domain</i>
RDT	: <i>Rapid Diagnostic Test</i>
RE	: Retikulum Endoplasma
RT-PCR	: <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
RT-LAMP	: <i>Reverse Transcription Loop mediated Isothermal Amplification</i>
S-RBD	: <i>Spike Receptor Binding Domain</i>

SARS-COV	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus</i>
SARS-COV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus 2</i>
SARS-HCoV	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome human coronavirus</i>
SpO <sub>2</sub>	: Saturasi oksigen
ssRNA	: <i>single stranded RNA</i>
sVNT	: <i>Surrogate Virus Neutralization Test</i>
TCM	: Tes Cepat Molekuler
Th1	: Limfosit <i>T helper 1</i>
Th2	: Limfosit <i>T helper 2</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembrane protease serine 2</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor necrosing factor <math>\alpha</math></i>
VLP	: <i>Virus like-protein</i>
WHO	: <i>Word Health Organization</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. LATAR BELAKANG

*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) adalah salah satu *coronavirus* yang mengakibatkan infeksi pernapasan, yang dikenal sebagai *Coronavirus Diseases 2019* (COVID-19). Virus ini menyebar secara global dengan cepat dan menimbulkan krisis kesehatan yang belum pernah terjadi sebelumnya, yang selanjutnya dinyatakan sebagai pandemi oleh *World Health Organisation* (WHO) pada 11 Maret 2020. Infeksi SARS-CoV-2 pertama kali terjadi di kota Wuhan provinsi Hubei di Cina, kasus pneumonia virus ini pertama kali terdeteksi. Cina melaporkan adanya wabah pneumoni virus kepada WHO pada 31 Desember 2019 dan teridentifikasi patogen penyebab adalah *betacoronavirus* dengan urutan homologi yang mirip *coronaviruses* (CoVs) dengan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE-2) sebagai mekanisme dominan *entry* sel. (Vabret N *et al.*, 2020)

Laporan mengenai insidensi COVID-19 terus meningkat di seluruh dunia. Pada 28 September 2021 data insiden COVID-19 di seluruh dunia dilaporkan terdapat 232.075.351 kasus terkonfirmasi dan angka kematian mencapai 4.752.988. Di Indonesia dilaporkan jumlah kasus positif COVID-19 sebanyak 4.211.460 kasus terkonfirmasi positif, 38.652 kasus aktif, kasus sembuh 4.031.099 orang dan 141.709 orang meninggal. Di Sulawesi

Selatan pada 29 September 2021 dilaporkan kasus terkonfirmasi mencapai 108.472, dengan 2.668 kasus aktif dan angka kematian 2.152, persentase pasien yang sembuh sebanyak 90,9% dan persentase pasien meninggal sebanyak 1.5%. (BNPB., 2021)

Studi epidemiologi menyatakan untuk meredam pandemi COVID-19, maka diperlukan upaya-upaya pencegahan salah satunya adalah dengan vaksinasi, 60-70% populasi perlu kebal agar dapat mencapai kekebalan kelompok terhadap SARS-CoV-2 (*herd immunity*) untuk menurunkan angka insiden penyakit. Sekitar 212 calon vaksin SARS-CoV-2 yang sedang dikembangkan di seluruh dunia hingga tanggal 19 Oktober 2020, diantaranya 162 vaksin sedang dalam pengembangan tahap praklinis dan 50 vaksin telah dievaluasi secara klinis. Vaksin dalam tahap praklinis terdapat beberapa platform yang digunakan antara lain, 14 vaksin *inactivated virus*, 4 vaksin *live attenuated*, 72 vaksin subunit protein, 17 vaksin DNA, 27 vaksin berbasis RNA, 16 vaksin *virus like particle* (VLP), 26 vaksin vektor virus non-replikasi, dan 18 vaksin vektor virus replikasi. Vaksin yang sementara melalui tahap uji klinis diantaranya 8 vaksin *inactivated virus*, 15 vaksin subunit protein, 6 vaksin DNA, 6 vaksin berbasis RNA, 2 vaksin VLP, 9 vaksin vektor virus non-replikasi, dan 4 vaksin vektor virus replikasi. (Xiu S *et al.*, 2021, Zhang S *et al.*, 2020)

Vaksin yang telah lulus uji tahap praklinis dan klinis (fase I, II, III) salah satunya adalah produksi *Sinovac Life Sciences*, Beijing, Cina dengan nama vaksin Sinovac, merupakan vaksin dengan platform *inactivated virus*.

Kandidat vaksin *inactivated virus* ini telah menunjukkan imunogenisitas yang baik dengan pembentukan antibodi netralisasi yang dapat menetralkan strain SARS-CoV-2. Hasil penelitian menunjukkan vaksin Sinovac memberikan perlindungan parsial hingga lengkap pada kera dari pneumonia interstisial yang parah setelah paparan terhadap SARS-CoV-2, tanpa peningkatan infeksi yang terbukti dengan produksi antibodi yang dapat diamati. Uji klinis fase I, II, III vaksin Sinovac menunjukkan efektifitas dengan pembentukan antibodi spesifik terhadap S-RBD (*receptor binding domain*) virus yang dapat menghambat pengikatan virus ke ACE-2 reseptor dan berefek netralisasi. (Kumar S *et al.*, 2020, Xiu S *et al.*, 2020)

Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) telah mengeluarkan izin penggunaan darurat atau *Emergency Use of Authorization* (EUA) vaksin Sinovac. Izin Penggunaan Darurat didasari dengan adanya nilai efikasi (kemanjuran) setara dengan 65,3% berdasarkan laporan interim 3 bulan pasca suntikan kedua dari uji klinis fase 3 di Bandung pada Agustus 2020. Tahap pertama program vaksinasi COVID-19 diberikan kepada orang berusia 18–59 tahun yang sedang dalam kondisi sehat (tidak mengalami demam, faktor komorbiditas terkontrol, tidak menderita penyakit autoimun dan imunodefisiensi). Vaksin diberikan sebanyak 2 kali dengan jarak 14 hari, dengan dosis dalam sekali suntik adalah 3µg intramuscular. (Kemenkes Dirjen P2P., 2021)

Antigen virus SARS-CoV-2 pada vaksin diharapkan bersifat imunogen yaitu memiliki kemampuan untuk merangsang sistem

kekebalan tubuh memproduksi antibodi. Antibodi yang dihasilkan oleh sel plasma sebagai repon terhadap vaksin dapat berupa *neutralizing antibodies* (S-spesifik antibodi), dan juga dapat bersifat *non-neutralizing antibodies* seperti N-spesifik antibodi, M-spesifik antibodi, ORF (*Open Reading Frame*) antibodi dan S-spesifik antibodi lainnya. S-spesifik antibodi dapat berikatan dengan spike protein spesifiknya S-RBD dari virus SARS CoV-2 sehingga mencegah ikatan antara spike protein dengan reseptor ACE-2 yang berefek pada clearance dari virus. Beberapa kelas antibodi yaitu, IgM (immunoglobulin), IgA, IgG, dan IgE terlibat dalam respon imun yang dimediasi antibodi terhadap infeksi virus. yang memiliki efek netralisasi. Penelitian oleh Zhang Yanjun et al, April 2020 di Cina pada uji klinis fase I vaksin Sinovac menunjukkan respon imun primer dengan terbentuknya antibodi netralisasi terjadi pada hari ke 14 setelah suntikan dosis vaksin kedua. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Xia S et al yang merumuskan uji klinis fase I dan II didapatkan terjadinya serokonversi antibodi netralisasi terjadi 14 hari setelah 2 kali penyuntikan dosis vaksin dengan 50% *plaque reduction neutralization test* (PRNT). Pemeriksaan antibodi netralisasi yang memiliki efek netralisasi virus adalah PRNT (*gold standart*), namun pemeriksaan ini belum tersedia secara global, dan memerlukan fasilitas laboratorium *Biosafety Level 3* (BSL-3) karena menggunakan virus hidup. Penelitian oleh Valcourt et al, menunjukkan adanya korelasi antara pemeriksaan antibodi metode PRNT dengan *Surrogate Virus Neutralization Test* (sVNT) dengan nilai  $r = 0,73$ ,

sedangkan penelitian oleh Perkmann et al menunjukkan adanya kesesuaian antara pemeriksaan antibodi metode sVRNT dan antibodi kuantitatif spesifik S-RBD. (Valcourt et al., 2021)

Informasi mengenai efektifitas vaksin dalam pembentukan antibodi pasca vaksinasi COVID-19 di Indonesia saat ini masih terus dilakukan oleh berbagai lembaga penelitian, dan sejauh pengetahuan peneliti untuk wilayah Makassar masih belum dilaporkan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kadar antibodi S-RBD SARS-CoV-2 kuantitatif pada penerima vaksinasi COVID-19 dengan vaksin Sinovac sebelum dan sesudah vaksinasi dengan riwayat pernah terkonfirmasi dan tanpa riwayat terkonfirmasi COVID-19.

## **B. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut, maka dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Bagaimana kadar antibodi S-RBD SARS-CoV-2 sebelum dan setelah vaksinasi COVID-19 pada penerima vaksinasi dengan riwayat terkonfirmasi dan tanpa riwayat terkonfirmasi COVID-19?

## **C. TUJUAN PENELITIAN**

### **1. Tujuan Umum**

Diketahui kadar antibodi S-RBD SARS-CoV-2 sebelum dan sesudah vaksinasi COVID-19.



## **2. Tujuan Khusus**

1. Diketahui kadar antibodi S-RBD SARS-CoV-2 sebelum dan sesudah vaksinasi pada penerima vaksinasi dengan dan tanpa riwayat terkonfirmasi COVID-19.
2. Diketahui perbedaan kadar antibodi S-RBD SARS-CoV-2 sebelum dan sesudah vaksinasi pada penerima vaksinasi dengan dan tanpa riwayat terkonfirmasi COVID-19.

## **D. HIPOTESIS**

1. Kadar antibodi S-RBD SARS-CoV-2 sebelum vaksinasi lebih rendah dibandingkan setelah vaksinasi.
2. Kadar antibodi S-RBD SARS-CoV-2 pada penerima vaksinasi dengan riwayat terkonfirmasi COVID-19 lebih tinggi dibandingkan kadar antibodi penerima vaksinasi tanpa riwayat terkonfirmasi COVID-19.

## **E. MANFAAT PENELITIAN**

1. Informasi ilmiah
  - a. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai kadar antibodi S-RBD SARS-CoV-2 sebelum dan sesudah vaksinasi pada penerima vaksinasi dengan riwayat terkonfirmasi dan tanpa riwayat terkonfirmasi COVID-19.
  - b. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai gejala klinis yang timbul setelah vaksinasi.

## 2. Aplikasi Klinis

Hasil penelitian ini dapat menjadi informasi bagi klinisi mengenai efikasi dari vaksinasi Sinovac terhadap pembentukan antibodi S-RBD SARS-CoV-2.

3. Hasil penelitian ini dapat dijadikan data dasar untuk penelitian selanjutnya bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

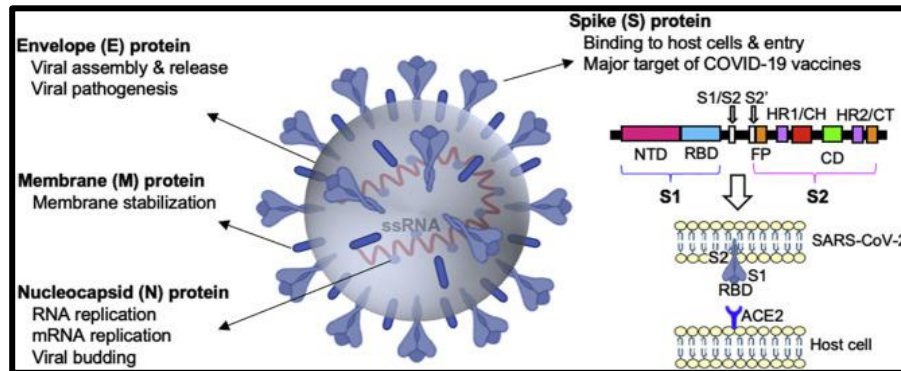
#### A. CORONAVIRUS DISEASES 2019 (COVID-19)

##### 1. Etiologi

*Coronavirus disease 2019* adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Virus SARS-CoV-2 merupakan virus *single stranded* RNA (ssRNA) yang tergolong dalam genus *Betacoronavirus*, family *Coronaviridae*, dan ordo *Nidovirales*. Family *Coronaviridae* terdiri dari 2 subfamily yaitu *Coronavirinae* dan *Torovirinae*. Subfamily *Coronavirinae* dibagi lagi menjadi 4 genera: (a) *Alphacoronavirus* terdiri dari *human coronavirus* (HCoV) - 229E dan HCoV-NL63; (b) *Betacoronavirus* termasuk HCoV-OC43, *Severe Acute Respiratory Syndrome human coronavirus* (SARS-HCoV), dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV); (c) *Gammacoronavirus*; (d) *Deltacoronavirus* (virus yang diisolasi dari babi dan burung). Virus SARS-CoV-2 merupakan virus *betacorona* baru yang menginfeksi manusia, analisis filogenetik dari genom SARS-CoV-2 menunjukkan bahwa virus tersebut terkait erat dengan dua virus corona mirip SARS yang ditularkan dari kelelawar pada tahun 2018 di Tiongkok timur dan secara genetik memiliki kesamaan 79% dengan MERS-CoV. (Mahalmani V *et al.*, 2020)

Struktur virus SARS-CoV-2 terbungkus dengan *spike-like-glikoprotein* yang diekspresikan di permukaan membentuk 'corona' dan terdiri dari 4 protein utama. Protein *spike* (S) memungkinkan perlekatan dan masuknya SARS-CoV-2 ke sel inang, protein *membran* (M) adalah komponen integritas dari membran virus, dan protein *nukleokapsid* (N) berikatan dengan RNA virus dan mendukung nukleokapsid, membantu penyebaran virus, replikasi RNA, dan replikasi mRNA, dan protein *envelope* (E) adalah berperan dalam perakitan, pelepasan, dan patogenesis virus. (Astuti I. *et al.*, 2020)

Protein S dari virus berikatan dengan reseptor ACE-2 pada permukaan sel inang, yang selanjutnya oleh *transmembrane protease serine* (TMPRSS2) membelah protein S menjadi dua subunit, S1 dan S2. Subunit S1 akan berikatan dengan *Reseptor Binding Domain* (RBD) yang bertanggung jawab untuk mengikat ACE-2, sedangkan subunit S2 berperan penting untuk fusi membran virus ke dalam sel (Gambar.1). Analisis komputasi dan pengetahuan sebelumnya yang diperoleh dari struktur SARS-CoV dan MERS-CoV mengidentifikasi protein S menjadi epitop kunci untuk memicu pembentukan antibodi netralisasi. Peran penting protein S dalam masuknya virus menjadikannya target untuk pembuatan vaksin COVID-19. (Hoffmann M *et al.*, 2020)



Gambar 1. Struktur SARS-CoV-2 dengan RNA untai tunggal (Chung *et al.*, 2020)

Protein S pada SARS-CoV-2 juga menginduksi fusi antara sel yang terinfeksi dan tidak terinfeksi, memungkinkan penyebaran virus langsung antar sel dan menghindari antibodi netralisasi. Protein S menjadi target paling populer untuk vaksinasi, secara khusus epitop S1 yang berperan sebagai RBD, pada penelitian sebelumnya telah terbukti antibodi yang dihasilkan dapat mencegah infeksi oleh SARS-CoV dan MERS-CoV. Protein N dapat menghasilkan tingkat kekebalan yang tinggi, namun penggunaannya dalam vaksinasi masih kontroversial, beberapa penelitian menunjukkan respon imun humoral dan seluler spesifik N yang kuat, sementara yang lain menunjukkan kontribusi protein N yang tidak signifikan untuk produksi antibodi netralisasi (Shang J *et al*, 2020). Vaksinasi dengan protein M, protein utama di permukaan SARS-CoV-2, dapat menghasilkan antibodi netralisasi yang efisien pada pasien SARS. Protein E dari SARS-CoV-2 dibandingkan dengan protein S, N, dan M, tidak menjanjikan untuk vaksinasi karena struktur dan kuantitasnya yang rendah tidak memicu respons imun. (Amanat F., 2020)

## 2. Epidemiologi

Fasilitas kesehatan Wuhan, provinsi Hubei Cina pada Desember 2019 melaporkan kelompok pasien menderita pneumonia yang belum diketahui agen penyebabnya. Pasien menunjukkan gejala pneumonia virus, termasuk demam, batuk dan rasa tidak nyaman di dada, pada kasus yang parah terjadi dispnea dan infiltrasi paru bilateral. Kurang lebih 27 pasien pertama yang dirawat di rumah sakit, sebagian besar kasus secara epidemiologis terkait dengan pasar grosir makanan laut Huanan, yang terletak di pusat kota Wuhan. Komisi Kesehatan Kota Wuhan pada 31 Desember memberikan informasi publik tentang wabah pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya dan kemudian melaporkannya kepada WHO. (Jan, Hasnain *et al.*, 2020)

Wabah COVID-19 di Cina mencapai puncak epidemi pada Februari 2020, dilaporkan jumlah total kasus terus meningkat tajam pada awal Februari dengan rata-rata lebih dari 3.000 kasus yang baru dikonfirmasi per hari. Usaha pengendalian COVID-19 dilakukan Cina dengan menerapkan langkah-langkah kesehatan masyarakat yang sangat ketat. Kota Wuhan ditutup pada 23 Januari, dan semua perjalanan serta transportasi yang menghubungkan kota tersebut diblokir, semua kegiatan luar ruangan dan pertemuan dibatasi, dan fasilitas umum ditutup di sebagian besar kota serta di pedesaan, karena langkah-langkah tersebut, jumlah harian kasus baru di Cina mulai menurun. (Wang Pei *et al.*, 2020)

Data WHO melaporkan, terdapat 236 negara dengan kasus terkonfirmasi COVID-19, dengan update data harian pada 28 September 2021 data insiden COVID-19 di seluruh dunia dilaporkan terdapat 232.075.351 kasus terkonfirmasi dan angka kematian mencapai 4.752.988, dan 5.924.819.985 orang yang telah diberikan vaksin. Di Indonesia dilaporkan jumlah kasus positif COVID-19 sebanyak 4.211.460 kasus terkonfirmasi positif, 38.652 kasus aktif, kasus sembuh 4.031.099 orang dan 141.709 orang meninggal. Di Sulawesi Selatan pada 29 September 2021 dilaporkan kasus terkonfirmasi mencapai 108.472, dengan 2.668 kasus aktif dan angka kematian 2.152, persentase pasien yang sembuh sebanyak 90,9% dan persentase pasien meninggal sebanyak 1.5%. (WHO., 2021, BNPB., 2021)

### **3. Transmisi**

Virus SARS-CoV-2 dapat menyebar melalui jalur langsung (penularan dari manusia ke manusia melalui *droplets*) dan melalui kontak tidak langsung (benda yang terkontaminasi dan penularan melalui udara). Penyebaran SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia terutama melalui *droplets* (tetesan pernapasan), ketika pasien batuk, bersin, atau bahkan berbicara/ bernyanyi. *Droplets* biasanya tidak dapat melintasi lebih dari dua meter (kurang lebih enam kaki) dan tetap di udara untuk waktu yang terbatas. Virus SARS-CoV-2 dapat tetap utuh dan menular dalam *droplets* (diameter kurang dari lima mikron) dapat melayang di udara hingga tiga jam. Isolasi airborne, ventilasi ruangan, dan penggunaan disinfektan yang

sesuai dapat membatasi penyebaran virus secara aerosol. (Guo ZD *et al.*, 2020)

Penularan COVID-19 dapat terjadi juga jika seseorang menyentuh permukaan yang terkontaminasi SARS-CoV-2, dan kemudian tangan bersentuhan langsung dengan selaput lendir seperti mata, hidung, atau mulut sehingga disarankan untuk mencuci tangan dengan sabun dan air atau *hand sanitizer* yang cukup. Tingkat penularan yang dilaporkan dari pasien dengan gejala infeksi bervariasi menurut lokasi dan efisiensi tindakan pengendalian infeksi. Berdasarkan laporan bersama WHO-Cina, tingkat infeksi COVID-19 sekunder berkisar antara 1-5% di antara puluhan ribu pasien yang dikonfirmasi di Cina. (Wang Pei *et al.*, 2020)

#### **4. Patogenesis**

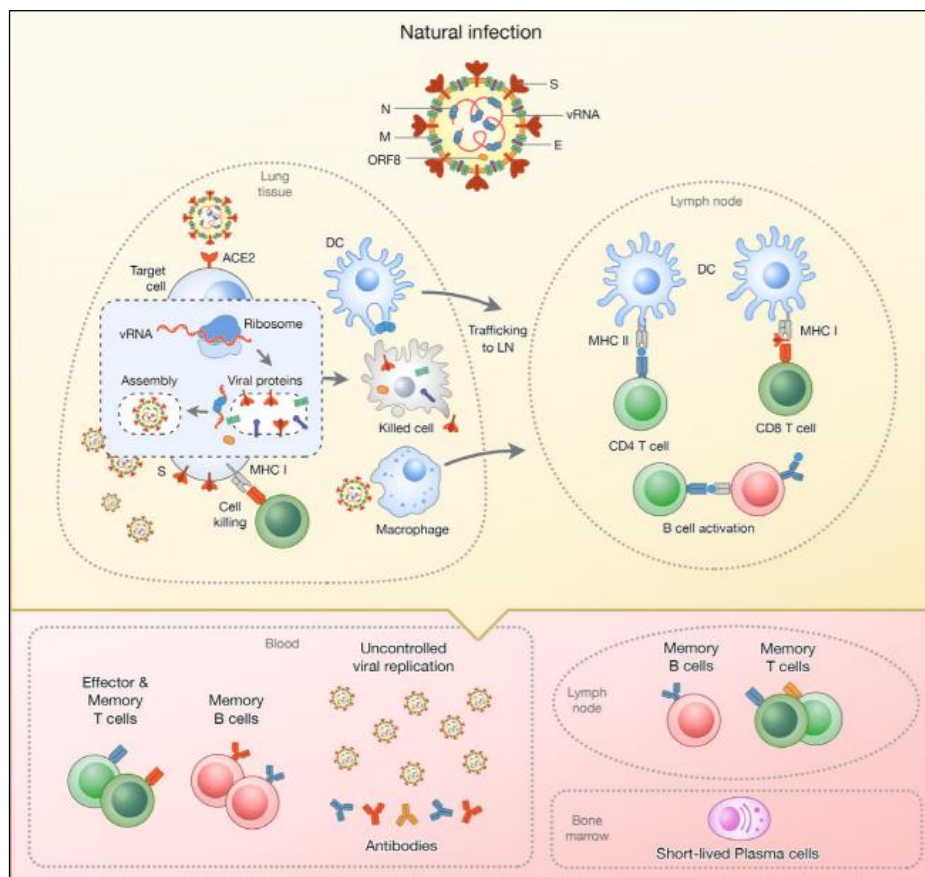
Infeksi virus SARS-CoV-2 ke dalam sel terutama melalui saluran pernapasan maupun paparan langsung virus dengan membran mukosa tubuh. Protein S dari virus SARS-CoV-2 yaitu subunit S1 akan berikatan dengan ACE-2 reseptor sel tubuh, selanjutnya subunit S2 berperan dalam pembelahan proteolitik untuk mediasi fusi membran. Virus masuk ke dalam sel, kemudian genom RNA virus akan dilepaskan ke dalam sitoplasma sel, selanjutnya menduplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan untuk membentuk virion baru. Partikel virus berkembang dalam Retikulum Endoplasma (RE) dan *Aparatus Golgi*. Vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru dan kemudian akan menginfeksi



sel yang lain. Awalnya virus masuk ke saluran pernapasan atas dan melakukan siklus hidupnya, lalu menyebar ke saluran napas bawah, terjadi kerusakan difus alveolar, makrofag dan infiltrasi sel T dan proliferasi pneumosit tipe II, sehingga terjadi *infiltrate pulmonar*, lebih lanjut akan terjadi perubahan infiltrat atau konsolidasi luas di paru. (Astuti I., 2020)

Coronavirus yang masuk ke dalam tubuh, akan ditangkap oleh *Antigen Presenting Cells* (APC), selanjutnya peptida antigenik disajikan oleh *Major Histocompatibility Complex* (MHC) dan kemudian dikenali oleh sel limfosit. Presentasi antigen oleh MHC kemudian merangsang imunitas humoral dan seluler, yang dimediasi oleh sel limfosit B dan sel limfosit T. Sel limfosit B akan menghasilkan antibodi terhadap virus tersebut, seperti halnya infeksi virus pada umumnya, profil antibodi terhadap virus SARS-CoV-2 memiliki pola produksi yang khas. Antibodi IgM spesifik SARS-CoV-2 akan muncul pertama dan menghilang pada akhir minggu ke-12, sedangkan antibodi IgG muncul selanjutnya dan dapat bertahan lama, yang mengindikasikan antibodi IgG mempunyai peran protektif jangka panjang. Antibodi IgG spesifik SARS-CoV-2 terutama adalah antibodi spesifik S dan N. Banyak aspek yang mendasari gambaran klinis penyakit COVID-19, infeksi virus SARS-Cov-2 mampu menghasilkan reaksi kekebalan yang berlebihan pada tubuh. Reaksi berlebihan yang terjadi secara keseluruhan disebut 'badai sitokin'. Efeknya adalah kerusakan jaringan yang luas dengan kegagalan koagulasi. Peneliti Italia memperkenalkan istilah *MicroCLOTS* (*Microvascular COVID-19 Lung Vessels Obstructive*

*Tromboinflammatory Syndrome*) yang mendasari cedera paru-paru terkait dengan reaksi inflamasi dan trombosis paru mikrovaskuler (Wiersinga WJ *et al.*, 2020). Sitokin seperti *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, *Interferon-Gamma*, *Inducible Protein* (IP10), *Macrophage Inflammatory Proteins-1A* (MIP1A) terlibat dalam kaskade patogen penyakit, protagonis dari badai sitokin adalah IL-6. Interleukin-6 sebagian besar diproduksi oleh leukosit teraktivasi dan bekerja pada sejumlah besar sel dan jaringan, mampu mendorong diferensiasi dan proliferasi sel limfosit B dengan hasil akhir pembentukan antibodi yang memiliki efek netralisasi. (Ophini Y *et al.*, 2020, Wiersinga W *et al.*, 2020)



Gambar 2. Patomekanisme infeksi COVID-19 (Ophinni Y *et al.*, 2020)

## 5. Diagnosis

Definisi kasus dapat berbeda di setiap negara dan akan berkembang seiring waktu karena keadaan epidemiologis di lokasi tertentu. Kasus yang dikonfirmasi dari 15 Januari 2020 di Cina berdasarkan studi epidemiologis menunjukkan dalam 2 minggu onset penyakit ditemukan gambaran klinis seperti demam, pneumonia, dan leukopenia. Kriteria epidemiologi sejak tanggal 18 Januari 2020, diperluas dengan mencakup riwayat kontak dengan siapa pun yang pernah berada di Wuhan dalam 2 minggu terakhir. (Casella M et al., 2020)

*World Health Organisation* mendefinisikan kasus COVID-19 menjadi kasus *suspect*, *probable* dan kasus konfirmasi. Kasus *suspect* adalah orang dengan infeksi saluran pernafasan akut yang parah (riwayat demam dan batuk yang memerlukan masuk ke rumah sakit) tanpa etiologi lain dan riwayat perjalanan ke atau tempat tinggal di Tiongkok selama 14 hari-hari sebelum timbulnya gejala, atau pasien dengan penyakit pernapasan akut dan setidaknya selama 14 hari sebelum timbulnya gejala, kontak dengan kasus infeksi SARS-CoV-2 yang dikonfirmasi, bekerja di atau mengunjungi fasilitas perawatan kesehatan di mana pasien dengan penyakit pernapasan akut SARS-CoV-2 dirawat. Kasus *probable* adalah pasien dengan infeksi saluran pernapasan berat atau ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) meninggal dengan gambaran klinis yang meyakinkan COVID-19 dan belum ada hasil pemeriksaan laboratorium RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*). Kasus konfirmasi adalah kasus

dengan konfirmasi laboratorium infeksi SARS-CoV-2, terlepas dari tanda dan gejala klinis. (Pascarella G *et al.*, 2020)

Pengujian SARS-CoV-2 yang direkomendasikan oleh *Centers for Disease Control* (CDC) yaitu pengumpulan spesimen dari saluran pernapasan bagian atas (usap nasofaring dan orofaring) dan jika memungkinkan, saluran pernapasan bagian bawah (dahak, aspirasi trakea, atau *lavage bronchoalveolar*), pengujian dilakukan oleh laboratorium yang ditunjuk oleh pemerintah tiap-tiap negara. (Mahalmani V *et al.*, 2020)

## **6. Pemeriksaan Penunjang**

### **a. Pemeriksaan Laboratorium**

Pemeriksaan laboratorium untuk COVID-19 dapat dilakukan pemeriksaan laboratorium rutin, tes untuk menilai respon imun/ tes serologi, tes untuk mendeteksi virus/ tes molekuler, maupun kultur virus.

#### **1. Laboratorium rutin**

Laboratorium rutin meliputi pemeriksaan hematologi, hemostasis, protein penanda inflamasi, dan pemeriksaan rutin sesuai kondisi klinis pasien. Parameter hematologi dapat ditemukan leukopenia, limfopenia, peningkatan *Neutrofi Limfosit Ratio* (NLR) dan trombositopenia ringan hingga sedang. Parameter gangguan koagulasi yang dapat ditemukan pada COVID-19 meliputi peningkatan konsentrasi D-dimer, pemanjangan *prothrombin time* (PT) atau *activated partial thromboplastin time* (aPTT), dan peningkatan

fibrinogen. Penanda inflamasi dapat ditemukan peningkatan protein penanda inflamasi yaitu C-Reactive Protein dan Procalcitonin. (Balitbangkes., 2020)

## **2. Tes untuk menilai respon imun/ tes serologi**

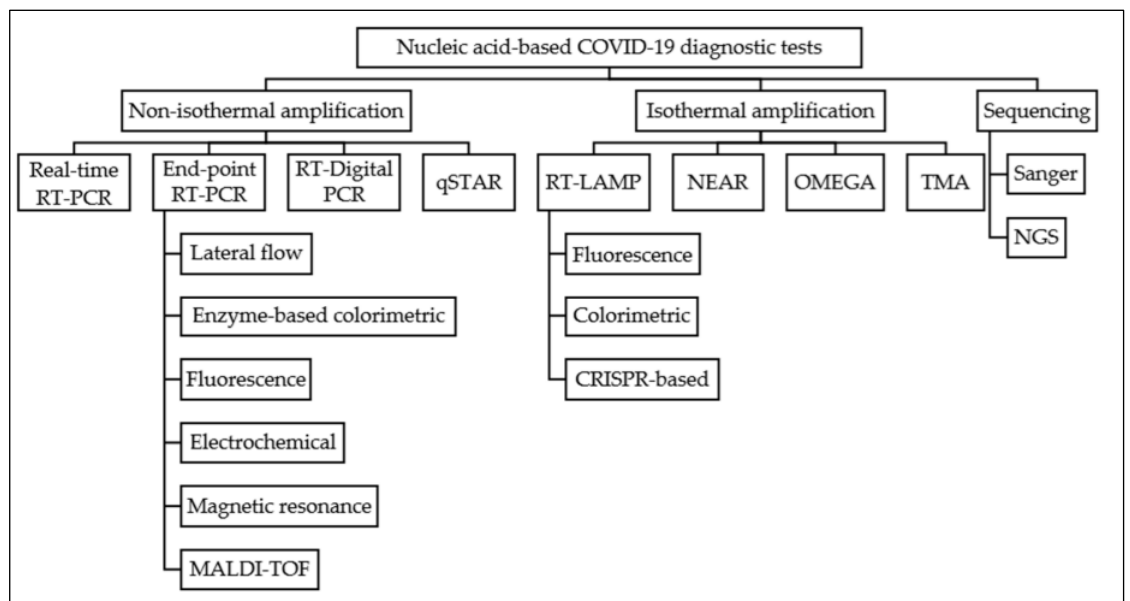
*Serological test* dilakukan untuk mendeteksi immunoglobulin yang diproduksi oleh sel plasma tubuh setelah terpapar antigen, ada empat jenis tes utama yaitu: *rapid diagnostic test* (RDT), *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), *electrochemiluminescence immunoassay* (ECLIA), dan *neutralizing antibody test*. Sampel yang digunakan untuk deteksi antibodi adalah serum atau plasma. Antibodi akan dihasilkan setelah beberapa hari atau minggu setelah terjadinya infeksi virus, beberapa penelitian mengindikasikan sebagian besar pasien baru memberikan respon antibodi pada beberapa minggu setelah infeksi sehingga diagnosis indeks COVID-19 berbasis respon antibodi baru mungkin dilakukan pada fase pemulihan tidak pada awal fase penyakit. (Balitbangkes.,2020)

## **3. Tes untuk mendeteksi virus/ tes molekuler**

*Molecular test* digunakan untuk mendeteksi material genetik dari virus, dapat dilakukan dengan metode *Viral Nucleic Acid/ Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT). Pemeriksaan NAAT SARS-CoV-2 merupakan pemeriksaan berbasis amplifikasi asam nukleat untuk mendeteksi dan mengidentifikasi materi genetik RNA virus SARS-CoV-

2. Metode NAAT untuk mendeteksi RNA virus SARS-CoV-2 antara lain *Reverse Transcription Polimerase Chain Reaction (RT-PCR)*, *Reverse Transcription Loop mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP)*, Tes Cepat Molekuler (TCM). Pemeriksaan yang direkomendasikan oleh CDC dan WHO untuk diagnosis COVID-19 adalah RT-PCR. (CDC., 2021)

Sensitivitas setiap metode NAAT dapat berbeda dalam mendeteksi materi genetik dalam spesimen. Sebagian besar NAAT mendeteksi dua atau lebih genom SARS-CoV-2 dan hanya 17,8% yang merupakan NAAT dengan target tunggal. Secara keseluruhan, gen N merupakan gen yang paling sering ditargetkan (66,9%), diikuti oleh Orf1ab (44,0%), E (22,3%), RdRp (16,6%), S (13,6%), M (0,6%), dan ORF8 (0,6%). (Yu et al., 2021)



Gambar 3: Pemeriksaan NAAT COVID-19 (Yu et al., 2021)

#### **4. Kultur virus**

Kultur virus adalah suatu teknik untuk mengisolasi dan propagasi (memperbanyak) virus. Propagasi virus SARS-CoV-2 dapat dilakukan dengan media kultur sel Vero. Salah satu tujuan penggunaan teknik ini adalah sebagai tahapan awal pre-sekuensing yang bertujuan untuk menambah jumlah atau konsentrasi virus yang akan dideteksi. Jumlah replikasi virus dapat dideteksi dengan titrasi virus menggunakan titrasi *end point dilution plaque assay*. Tujuan lain kultur virus adalah untuk memperbanyak virus dalam produksi vaksin, mempelajari patogenisitas virus, melakukan penelitian anti-virus dan stabilitas virus, serta penelitian lain yang memerlukan virus yang viable. (CDC.,2020)

#### **b. Pemeriksaan Radiologi**

Temuan radiologi dapat bervariasi terkait faktor usia pasien, perkembangan penyakit, status kekebalan, komorbiditas, dan intervensi medis awal. Salah satu penelitian menggambarkan 41 kasus awal infeksi COVID-19, semua pasien mengalami pneumonia dengan temuan abnormal pada tomografi dada (CT-scan). Data dari penelitian menunjukkan bahwa temuan CT-scan dada yang khas adalah *ground-glass* parenkim paru bilateral dan konsolidatif paru. Lesi paru terkonsolidasi terjadi antara lima hari atau lebih sejak onset penyakit dan paling banyak terjadi pada yang berusia 50 tahun. (Harapan H *et al.*, 2020)

## 7. Pengobatan

Pengobatan pasien dengan COVID-19 masih terus dikembangkan, pengetahuan tentang patofisiologi SARS-CoV-2, secara bertahap telah mendorong klinisi untuk meninjau strategi dalam penanganan pasien COVID-19, terapi yang diberikan antara lain:

### a. Pemberian O<sub>2</sub>

Pasien dengan SpO<sub>2</sub> <93-94% atau frekuensi pernapasan lebih dari 28-30/ menit atau dispnea, pemberian oksigen dengan masker *venturi* 40% harus dilakukan, setelah penilaian ulang 5 sampai 10 menit, jika gambaran klinis dan instrumental membaik, pasien melanjutkan pengobatan dan menjalani evaluasi ulang dalam 6 jam. Oksigenasi dapat dilakukan dengan berbagai cara antara lain *High Flow Nasal Oxygen* (HFNO) maupun *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP), intubasi dan ventilasi mekanis tergantung indikasi dan kondisi pasien. (Casella M, dkk., 2020)

### b. Pengobatan farmakologi

#### **Kortikosteroid**

Penggunaan kortikosteroid sistemik untuk pengobatan pneumonia virus atau ARDS sebenarnya tidak direkomendasikan, namun pada kasus yang parah obat ini bisa digunakan (misalnya, metilprednisolon 1mg/Kg/hari). Penelitian pada kelompok intervensi, 2.100 pasien menerima deksametason (6mg/hari selama 10 hari) sedangkan pada kelompok kontrol pasien 4.300 pasien menerima



perawatan standar, menunjukkan bahwa deksametason mengurangi kematian hingga sepertiga di antara pasien COVID-19 yang sakit kritis. (Cascella M, *et al.*, 2020)

### **Antiviral**

Pengobatan antivirus telah diusulkan seperti lopinavir 400mg/12jam atau ritonavir 100mg/12jam secara oral, namun demikian uji coba terbaru menunjukkan tidak ada manfaat dengan pengobatan lopinavir/ ritonavir dibandingkan dengan perawatan standar. (Cascella M, *et al.*, 2020)

### **Immunomodulator**

*Chloroquine* (500mg setiap 12 jam), dan *hydroxychloroquine* (200mg setiap 12 jam) diusulkan sebagai terapi imunomodulator. Uji coba non-acak, Gautret *et al* menunjukkan bahwa *hydroxychloroquine* secara bermakna dikaitkan dengan penurunan *viral load* dan efek ini diperkuat oleh azitromisin. Studi *in vitro* dan *in vivo*, menunjukkan bahwa *Chloroquine* dan azitromisin dapat mengurangi peradangan dengan mengurangi produksi sitokin proinflamasi, memodulasi sistem kekebalan, merangsang fagositosis oleh makrofag alveolar, dan menghambat aktivasi dan mobilisasi neutrophil. (Cascella M, *et al.*, 2020)

### **c. Terapi plasma konvalesen**

Terapi plasma konvalesen saat ini menjadi salah satu alternatif dalam penanganan COVID-19, merupakan terapi antibodi pasif yang

bersifat suportif, bertujuan mengurangi gejala dan angka kematian. Antibodi yang terkandung dalam plasma konvalesen dapat menetralkan virus dengan mencegah replikasi yaitu dengan adanya aktivasi komplemen, fagositosis atau dengan mengikat virus sehingga mencegah virus untuk berikatan dengan reseptor ACE-2 yang berujung pada *clearence virus*. (Dulipsingh *et al.*, 2020)

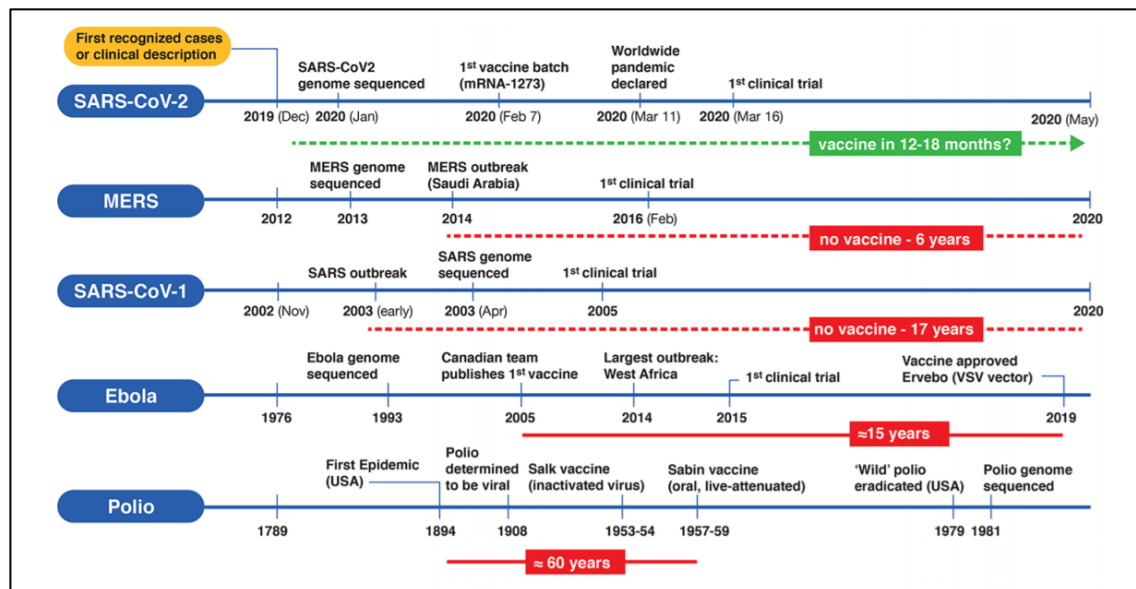
## **B. VAKSIN COVID-19**

### **1. Pengertian Vaksin**

Vaksin merupakan produk biologis yang diberikan kepada individu dengan maksud untuk menghasilkan kekebalan terhadap suatu penyakit dengan cara menstimulasi produksi antibodi. Umumnya vaksin mengandung suatu antigen yang mewakili kuman penyebab penyakit (virus atau bakteri), yang dilemahkan atau dimatikan. Antigen dalam vaksin akan merangsang sistem imun agar mengenalinya sebagai benda asing, yang selanjutnya akan merangsang pembentukan antibodi sehingga diharapkan dapat terhindar dari penyakit, selain itu juga memicu terbentuknya memori imunologis sehingga sistem imun dapat dengan mudah menangkal virus atau bakteri tersebut jika suatu saat di kemudian hari menginfeksi tubuh. Tujuan vaksinasi yaitu untuk mencegah terjadinya penyakit tertentu pada seseorang, masyarakat/populasi, bahkan menghilangkan penyakit tertentu dari dunia. Kondisi tertentu, vaksin belum dapat sepenuhnya mencegah

terjadinya infeksi, namun dapat diharapkan mencegah terjadinya penyakit dengan gejala yang parah atau kritis. Kebutuhan vaksin untuk COVID-19 adalah sesuatu yang mendesak. Kandidat vaksin untuk COVID-19 mengalami proses percepatan, meskipun demikian keamanan tetap merupakan syarat utama kandidat vaksin sebelum diuji lebih lanjut untuk menilai efektivitasnya. (Lurie Nicole et al., 2020)

Pengembangan vaksin tradisional membutuhkan waktu bertahun-tahun, namun pengembangan vaksin sebagai respons terhadap pandemik mengalami percepatan karena fase-fase yang *overlap* dan adanya kemungkinan penggunaan secara emergensi jika hasil uji klinis memenuhi beberapa persyaratan tertentu. Terdapat sekitar 212 kandidat vaksin COVID-19 yang sedang dikembangkan hingga saat ini, dan uji klinis pertama untuk vaksin sudah dimulai pada bulan Maret 2020. Pertama kalinya terjadi dalam sejarah bahwa hanya dalam 60 hari setelah *sequencing* genom virus sudah dilakukan percepatan pengembangan vaksin, WHO memperkirakan bahwa vaksin yang efektif melawan COVID-19 baru akan tersedia paling cepat pada bulan Januari 2021. (Funk CD et al., 2020)



Gambar 4: Percepatan pengembangan vaksin COVID-19 (Funk CD, et al. 2020)

## 2. Platform Vaksin

Platform vaksin adalah bahan dasar utama yang digunakan dalam pembuatan vaksin. Terdapat berbagai macam platform untuk pembuatan vaksin COVID-19 antara lain berupa *Live attenuated virus*, *Whole inactivated virus*, *Recombinant viral vectors*, *Nucleic acid-based* (DNA or RNA), dan *Protein-based*. Beberapa platform telah lulus uji coba dan dilisensikan untuk digunakan, sementara beberapa di antaranya masih dalam uji coba. (WHO., 2020)

- a. Platform *inactivated virus* merupakan vaksin yang mengandung struktur virus utuh yang dihilangkan kemampuan untuk menginfeksi dan mereplikasi, namun masih memiliki kemampuan untuk bekerja sebagai immunogen sehingga dapat memicu respon tubuh membentuk antibodi. Virus dimatikan dengan menggunakan bahan kimia (misalnya

*formaldehyde*) atau dipanaskan, namun masih memiliki bentuk dan struktur yang utuh. Cara kerja vaksin ini terutama menginduksi antibodi netralisasi terhadap epitop pada glikoprotein di permukaan virus, cenderung menghasilkan respon imun yang lebih lemah dari pada vaksin *live attenuated virus*, oleh karena itu *adjuvant* diperlukan untuk memberikan respon imun yang efektif. Contoh vaksin *inactivated virus* COVID-19 yaitu vaksin Sinovac dan Sinopharm produksi Cina. (Kumar dan Meldgaard., 2018, WHO., 2020)

- b.** Platform *live attenuated virus*, merupakan vaksin yang dibuat dengan melemahkan virus dengan cara dipindahkan berkali-kali melalui sel hewan atau sel manusia hingga mengalami mutasi yang melemahkan daya infeksi (virulensi), tetapi mampu memicu respons imun karena meniru ciri-ciri infeksi alami. Vaksin ini mampu menginduksi respon imun humoral dan seluler, dan mampu menginduksi respon imun seumur hidup yang kuat dalam dua dosis, mudah diproduksi untuk beberapa virus, contoh paling umum adalah vaksin Polio oral. Terdapat 2 kandidat vaksin COVID-19 dalam tahap evaluasi praklinis yaitu *Codagenix*, *Indian Immunologicals Ltd.* (*World Health Organization*, 2020)
- c.** Platform *Nucleic acid vaccines*, vaksin dibuat dengan cara *reverse genetic* yaitu pembuatan kode genetik virus (mRNA atau DNA) yang menyandi spike protein virus. Asam nukleat disisipkan ke dalam sel agar membuat spike protein virus SARS-CoV-2. Vaksin berbasis asam nukleat (RNA/ DNA) diperkenalkan dua dekade lalu, mudah diproduksi






dalam durasi singkat dan stabil serta hemat biaya, pada saat yang bersamaan memberikan imunogenisitas jangka panjang kepada inang, namun sifat imunogeniknya buruk, mudah terdegradasi oleh enzim inang dan selalu ada risiko integrasi ke dalam DNA inang. Vaksin berbasis mRNA memiliki beberapa keunggulan dibandingkan vaksin berbasis DNA, mRNA secara langsung disuntikkan ke dalam sel inang, kemudian akan mengalami translasi dalam sitoplasma. Proses pembentukan sistem imun adaptif oleh vaksin mRNA COVID-19 dimulai dari injeksi vaksin ke dalam tubuh, biasanya melalui intramuscular, di otot mRNA yang terbungkus oleh lipid *nanoparticles* dari vaksin yang diinjeksikan akan masuk ke dalam miosit melalui endositosis, mRNA kemudian dilepaskan ke dalam sitoplasma dan menyandi protein S dalam ribosom, protein S kemudian dapat mengalami pemecahan menjadi peptida atau keluar dari sel melalui aparatus golgi (*exogenous*). Peptida yang telah keluar dari sel akan ditangkap oleh sel dendritik melalui endositosis dan didegradasi di dalam endosom dan dipresentasikan melalui MHC *class* I dan MHC *class* II yang kemudian akan dikenali oleh sel limfosit dan selanjutnya akan memicu respon imun dengan pembentukan antibodi. Terdapat 6 kandidat vaksin COVID-19 yang sedang dalam evaluasi klinis dan 19 kandidat pada tahap evaluasi praklinis yang dikembangkan menggunakan platform RNA antara lain vaksin Moderna (RNA), Inovio (DNA). (Haque, A et al, 2020, *World Health Organization*, 2020)

d. Platform vektor virus replikasi dan non-replikasi, platform ini dibedakan berdasarkan kemampuannya untuk bereplikasi dalam sel inang, dapat mereplikasi dan tidak dapat mereplikasi vektor virus rekombinan. Teknik ini sudah lama digunakan dalam terapi gen, vektor yang sering digunakan adalah adenovirus (Ad). Gen yang menyandi spike protein virus SARS-CoV-2 disisipkan pada gen adenovirus yang sebagian sudah diinaktivasi. Adenovirus akan mengekspresikan spike protein SARS-CoV-2 pada permukaannya. Imunitas terhadap adenovirus sebelumnya dapat mengganggu efikasi vaksin ini. Umur respon imun yang dihasilkan oleh vaksin tergantung pada jenis vektor virus yang digunakan. Keuntungan utama dari platform ini adalah kemampuan untuk menginduksi imunitas humoral dan seluler, meskipun produksi kompleks vaksin berbasis vektor virus, vaksin ini diketahui menginduksi respons imunologis yang kuat. Salah satu keterbatasan vektor Ad5 adalah hubungannya dengan prevalensi yang tinggi pada populasi manusia dan oleh karena itu percobaan tambahan menggunakan adenovirus yang diturunkan dari simpanse sedang dilakukan untuk mencegah kekebalan yang sudah ada sebelumnya. Vaksin Gamaleya (Sputnik V) menggunakan teknologi yang unik karena menggunakan dua vector adenovirus yang berbeda pada suntikan pertama dan kedua. Strategi ini dikembangkan untuk menghindari adanya gangguan oleh antibodi yang muncul terhadap adenovirus yang digunakan sebagai vector pada suntikan pertama. (WHO., 2020)

- e. Platform *Protein subunits*, vaksin ini dibuat dari beberapa protein virus corona tanpa material genetik (mengandung seluruh jenis protein virus atau hanya sebagian protein tertentu seperti *receptor binding domain* atau protein spike) dibungkus dalam *nano particles* rekombinan protein. Protein rekombinan yang dimurnikan dari agen etiologi yang berbeda adalah kandidat paling umum yang diteliti untuk vaksin. Gen yang berbeda dari partikel virus yang mengkode determinan antigenik telah diproses (dikloning, diekspresikan dalam berbagai sistem ekspresi dan dimurnikan) sebagai protein rekombinan dan ditetapkan sebagai vaksin. Jenis platform ini adalah yang paling umum dari semua platform yang digunakan untuk produksi vaksin karena memiliki beberapa keuntungan seperti profil keamanan dan biaya produksi yang efektif tetapi adjuvan diperlukan untuk menghasilkan respon imun yang tahan lama. Vaksin COVID-19 pada tahap evaluasi praklinis yang dikembangkan sebagai subunit protein rekombinan antara lain vaksin Novavax dan AdaptVac. (WHO., 2020)
- f. Platform *Virus-like particles* (VLPs), vaksin ini tidak mengandung material genetik virus, hanya mengekspresikan protein spike pada permukaannya. Platform VLPs adalah multimer protein yang meniru struktur virus asli tetapi kekurangan materi genetik dan karenanya bersifat tidak menular, dapat membentuk lebih dari satu jenis *chimera* protein pembentuk protein yang dikenal sebagai cVLP. Platform VLP bekerja dengan menstimulasi antigen yang mempresentasikan sel yang



dimediasi aktivasi respon imun sel B dan T, juga terlibat dalam sel T sitotoksik yang dimediasi CD8+ membunuh sel patogen. Formulasi VLP karena imunogenisitasnya yang buruk membutuhkan ajuvan pada sebagian besar kasus. Vaksin berbasis VLP adalah platform yang biasa digunakan untuk profilaksis. Waktu pembuatan vaksin ini lebih sedikit dan biaya produksi tergantung pada sistem ekspresi yang digunakan. Terdapat 2 kandidat vaksin COVID-19 yang dikembangkan sebagai VLP dalam evaluasi klinis dan 15 kandidat vaksin COVID-19 dalam tahap evaluasi praklinis. (WHO., 2020)

Types of vaccines	DNA and RNA	Live attenuated	Inactivated	Subunit	Viral vector
					
<b>How it works</b>	This vaccine uses DNA or RNA molecules to teach the immune system to target key viral proteins.	This is a weakened version of the actual virus.	An inactivated vaccine uses the whole virus after it has been killed with heat or chemicals.	This vaccine uses a piece of a virus' surface to focus your immune system on a single target.	This approach takes a harmless virus and uses it to deliver viral genes to build immunity.
<b>Advantages</b>	Easy and quick to design.	Stimulates a robust immune response without causing serious disease.	Safe because the virus is already dead and is easy to make.	Focuses the immune response on the most important part of the virus for protection and cannot cause infection.	Live viruses tend to elicit stronger immune responses than dead viruses or subunit vaccines.
<b>Disadvantages</b>	Never been done before. There are no licensed DNA or RNA vaccines currently in use.	May not be safe for those with compromised immune systems.	Not as effective as a live virus. Some previous inactivated vaccines have made the disease worse; safety for the novel coronavirus needs to be shown in clinical trials.	May not stimulate a strong response, other chemicals may need to be added to boost long-term immunity.	Important to pick a viral vector that is truly safe. An immune response to the viral vector could make the vaccine less effective.
<b>Existing examples</b>	• None	• Measles, Mumps and Rubella • Chickenpox	• Polio	• Pertussis • Hepatitis B • Human papillomavirus (HPV)	• Ebola • Veterinary medicine
<b>Group testing this approach for COVID-19</b>	• Moderna (RNA) • Inovio (DNA)	• Codagenix • Indian Immunologicals Ltd.	• Sinovac • Sinopharm	• Novavax • AdaptVac	• University of Oxford & AstraZeneca • CanSino Biologics • Johnson & Johnson

Gambar 5. Jenis-jenis Platform vaksin. (CDC, 2020)

### 3. Jenis vaksin COVID-19 di Indonesia

Pemerintah Indonesia telah menetapkan beberapa vaksin COVID-19 yang akan digunakan untuk tahap vaksinasi di tengah pandemi COVID-19, berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES/9860/2020 antara lain Sinovac, AstraZeneca, Sinopharm, Moderna, dan Pfizer.

Tabel 1: Jenis vaksin COVID-19

Vaksin	Formula	Efikasi	Efektivitas	Respon antibodi
<b>Platform mRNA</b>				
<b>BNT162b2 mRNA (BioNTech/ Pfizer) 30µg mRNA, 2 dosis, interval 21 hari</b>	mRNA lipid nanopartikel encoding protein S	95% setelah 2 dosis, 52% setelah 1 dosis, data melaporkan efikasi 93% setelah 14 hari dosis pertama, 91% 6 bulan setelah dosis 2	Infeksi simptomatik: 94-96% (2 dosis) dan 46-80% (1 dosis)  Infeksi asimtomatik: 79% (1 dosis), dan 90% (2 dosis)  Perawatan RS: 87% (2 dosis), 71-85% (1 dosis)	S1 binding antibody terdeteksi setelah suntikan dosis pertama, respon meningkat setelah suntikan dosis kedua. Nab signifikan setelah suntikan dosis ke 2
<b>mRNA-1273 (Moderna) 100 µg mRNA, 2 dosis, interval 28 hari</b>	mRNA lipid nanopartikel encoding protein S	95% setelah 2 dosis, 92% setelah 1 dosis	Infeksi dengan gejala: 90% (2 dosis) dan 80% (1 dosis)	S binding antibody terdeteksi 14 hari setelah suntikan dosis 1, dan meningkat 28 hari setelah dosis 2. Minimal Nab terdeteksi setelah suntikan 1 dan mencapai puncak 14 hari setelah dosis 2.
<b>Platform Whole cell inactivated virus</b>				
<b>CoronaVac (Sinovac Biotech) 3 µg protein, 2 dosis, interval 14-28 hari</b>	SARS-CoV-2 ditanam pada Vero cells, di inaktivasi dengan β-propiolactoe dan absorbed dengan aluminium hydroxide	50-84% setelah 2 dosis	-	Spesific RBD binding antibody terdeteksi 99-97% pada partisipan yang mendapatkan suntikan dengan interval 14 hari, dan 99-100% dengan interval 28 hari. Nab terdeteksi 94-100% pada hari ke 28 setelah suntikan dosis ke 2

<b>BBIBP-CorV (Sinopharm)</b> 4 µg protein, 2 dosis, interval 21 hari	SARS-CoV-2 ditanam pada Vero cells, di inaktivasi dengan β-propiolactoe dan absorbed dengan aluminium hydroxide	86% setelah suntikan dosis 2	-	S-binding antibody 46-87% terdeteksi 14 hari setelah suntikan dosis ke-2 dan meningkat 92-100% pada hari ke 28. Nab terdeteksi hari 21 setelah suntikan dosis 2
Platform Viral Vector				
<b>ChAdOx1 nCoV-19 (Aztra-Zaneca)</b> 2,5-5 x 10 <sup>10</sup> viral particles 2 dosis, interval 21 hari	Recombinan replication adenovirus vector, ekspresi protein S	62-67% setelah dosis 2, 76% setelah dosis	Perawatan RS: 80-94% setelah suntikan dosis 1.	S-binding antibody terdeteksi 14 hari setelah suntikan dosis 1 dan meningkat pada hari ke 28. Puncak level antibodi pada hari ke 14 setelah dosis ke 2 dominasi IgG3 dan IgG1. Nab signifikan meningkat pada hari ke 14 setelah dosis 2. IgG avidity meningkat pada 28-56 hari setelah dosis 1, puncak IgM dan IgA pada hari ke 14-28

Sumber: Sadarangani M et al., 2021

#### 4. Vaksin SINOVAAC (CoronaVac)

Vaksin Sinovac merupakan vaksin dengan *platform inactivated virus* produksi Cina. Kemasan dalam satu dos berisi 40 vial tutup orange, tiap vial berisi bahan vaksin 0.5 mL untuk 1 kali suntik. Kandungan/komponennya adalah SARS-CoV-2 antigen 600 SU/0.5 mL, *Aluminium hydroxide*, *disodium hydrogen phosphate*, *sodium dihydrogen phosphate*, dan *sodium chloride*. Kampanye vaksinasi dengan menggunakan vaksin Sinovac telah dilakukan di beberapa negara di tengah lonjakan kasus COVID-19 di seluruh dunia. Sebanyak 22 negara terutama berpenghasilan rendah dan menengah telah menyetujui vaksin Sinovac untuk penggunaan darurat.

Keamanan vaksin ini sudah diteliti sejak uji klinis fase 1 dan 2 yang dikerjakan di Jiangsu & Hebei Cina. (CDC, 2020)

Uji klinis fase 1-2 vaksin Sinovac dilakukan di antara peserta 18-59 tahun dan pada peserta  $\geq 60$  tahun. Temuan menunjukkan bahwa vaksin Sinovac aman dan imunogenik pada kebanyakan pasien 14 hari setelah menerima dosis kedua. Uji klinis fase 3 vaksin Sinovac berlangsung di Brasil, Chili, Indonesia, dan Turki (dengan uji coba klinis nomor gov, NCT04456595, NCT04651790, NCT04508075, dan NCT04582344). Uji klinis fase 3 di Bandung dilakukan terhadap 1620 subyek, dan Turki 13.000 subyek yang adalah individu sehat dengan usia 18-59 tahun, di Brazil (13.060 subyek) melibatkan subyek usia  $>60$  tahun tanpa atau dengan penyakit komorbid. Uji klinis fase 3 di Chile (3000 subyek) melibatkan subyek usia 18-65 tahun. Turki melaporkan efikasinya 91.25%, sedangkan Brasil efikasinya sebesar 78%, dan di Indonesia (Bandung) efikasinya 65,3%. Keamanan vaksin untuk efikasi WHO mensyaratkan efikasi  $> 50\%$ . Laporan interim uji klinis di Bandung melaporkan bahwa imunogenisitas hingga 3 bulan setelah vaksinasi adalah 99.23%, pada kelompok vaksin dari 810 subyek terjadi 7 kasus infeksi COVID-19, pada kelompok plasebo dari 810 subyek terjadi 18 kasus infeksi COVID-19, efikasi dapat dihitung sebesar 65.3%. Berdasarkan hal tersebut maka untuk gelombang pertama, vaksinasi di Indonesia akan diberikan kepada semua Sumber Daya Manusia Kesehatan (SDMK) di seluruh propinsi di Indonesia berusia 18-59 tahun, sehat dan tanpa penyakit komorbid, memiliki penyakit komorbid yang

oleh tim dokter ahli yang berkompeten dinyatakan aman untuk mendapatkan vaksin jenis Sinovac. Laporan BPOM mendapatkan bahwa efek samping vaksin Sinovac umumnya ringan hingga sedang, frekwensinya hanya 0.1% hingga 1%, tidak ada satupun subjek yang mengalami efek samping serius. Efek samping lokal antara lain nyeri pada tempat suntikan, kemerahan (eritema), bengkak pada tempat suntikan, gatal, Indurasi. Efek samping sistemik antara lain nyeri otot, demam >38°C, rasa lelah (fatigue), mual muntah, nyeri kepala. (CDC, 2020, BPOM 2020)

Pemerintah Indonesia sejak awal telah menggandeng Majelis Ulama Indonesia (MUI) untuk mengawal dan memeriksa pembuatan vaksin COVID-19 yang akan digunakan di Indonesia untuk memastikan bahwa vaksin tersebut halal. Komisi Fatwa MUI, Lembaga Pengkajian Pangan Obat-obatan dan Kosmetika, Biopharma dan BPOM sejauh ini disimpulkan bahwa produk vaksin yang akan digunakan di Indonesia tersebut tidak mengandung bahan yang haram, dan dalam proses produksinya tidak terkontaminasi oleh bahan haram. Wakil presiden RI menyatakan bahwa label halal untuk vaksin Sinovac dan sudah dikeluarkan oleh MUI pada tanggal 11 Januari 2021. Pihak Majelis Ulama di Uni Emirat Arab juga sudah meloloskan sertifikat halal untuk penggunaan vaksin yang sama di negara tersebut. Hingga tanggal 10 Mei 2021, Kementerian Kesehatan telah memberikan 13,98 juta dosis vaksin Sinovac (7,62 juta dosis pertama dan 6,36 juta dosis kedua). Penerbitan EUA oleh BPOM untuk vaksin

Sinovac, didasarkan pada hasil uji klinis fase 1/2 di Cina (Jiangsu & Hebei) dan uji klinis fase 3 di Bandung, Turki, dan Brazil. (BPOM, 2020)



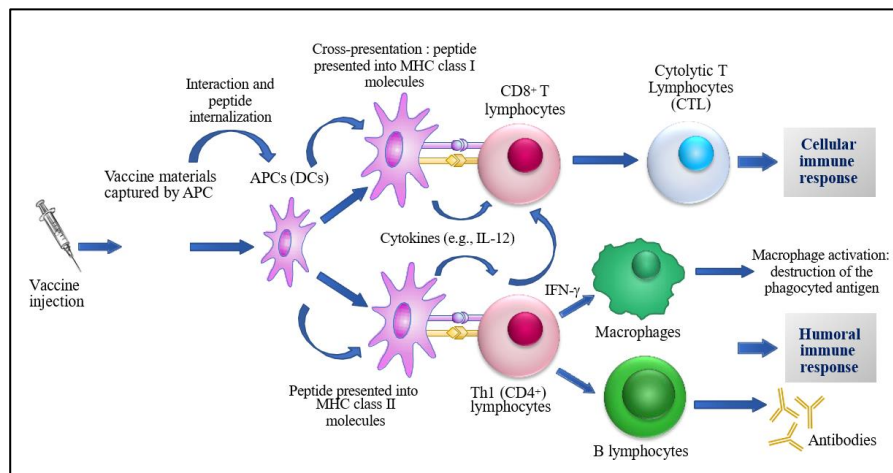
Gambar 6: Vaksin Sinovac / “CoronaVac” (BPOM RI)

## 5. Respon imun terhadap vaksinasi

Tujuan utama dari vaskinasi adalah tercapainya imunogenitas yaitu kemampuan suatu vaksin untuk merangsang timbulnya antibodi yang bersifat netralisasi. Vaksin yang diberikan diharapkan mampu menurunkan risiko terinfeksi atau menurunkan risiko mengalami infeksi dengan gejala yang berat, jika dibandingkan dengan kelompok yang tidak divaksin. Vaksin diharapkan mampu menginduksi sistem imun tubuh dan menstimulasi sel limfosit T dan limfosit B untuk membentuk pertahanan terhadap mikroorganisme penyebab penyakit tersebut. Vaksin harus dapat memicu sintesis antibodi yang spesifik melawan patogen tertentu pada konsentrasi tertentu (titer), dan selanjutnya antibodi tersebut dapat memberikan efek perlindungan untuk jangka waktu tertentu. Reaksi yang diharapkan dari vaksinasi COVID-19 adalah meningkatnya produksi *neutralizing antibody* (Nab) yaitu antibodi yang mempunyai efek netralisasi virus secara alami

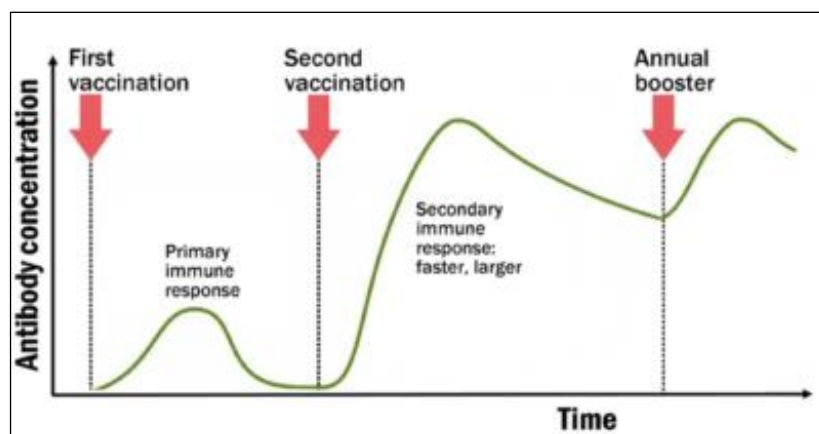
oleh tubuh, sehingga dapat mencegah terjadinya infeksi COVID-19. (Barnes C.O et al., 2020)

Komponen virus yang masuk ke dalam tubuh melalui vaksinasi akan ditangkap oleh APC yaitu sel dendritik atau makrofag. Pemrosesan antigen dalam sel dendritik menyebabkan peptida kecil ditampilkan di permukaan sel pada alur *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I dan kelas II. Sel T sitotoksik (CD8+) mengenali kompleks peptida MHC kelas I dan berdiferensiasi menjadi sel efektor sitotoksik yang kemudian menghasilkan *perforin*, *lymphotoxin* dan TNF- $\alpha$  yang mampu membunuh sel atau patogen yang terinfeksi, selain berdiferensiasi menjadi sel efektor sel T sitotoksik juga sebagian akan menjadi sel T memori. Sel T helper (CD4+) mengenali kompleks peptida MHC kelas II yang selanjutnya akan mengaktivasi sel B yang kemudian akan mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi sel plasma (yang akan menghasilkan antibodi) dan sel B memori. Antibodi yang dihasilkan oleh sel plasma sebagai repon terhadap vaksin dapat berupa *neutralizing antibodies* (S-spesifik antibodi), dan juga dapat bersifat *non-neutralizing antibodies* seperti N-spesifik antibodi, M-spesifik antibodi, ORF antibodi dan S-spesifik antibodi lainnya. S-spesifik antibodi dapat berikatan dengan spike protein spesifiknya S-RBD dari virus SARS CoV-2 sehingga mencegah ikatan antara spike protein dengan reseptor ACE-2 yang berefek pada *clearance* dari virus. Sel B memori yang terbentuk dapat mempercepat pembentukan antibodi jika terjadi paparan selanjutnya. (Colbert J.D et al., 2020)



Gambar 7: Respon imun terhadap vaksinasi (Salvador et al., 2019)

Umumnya vaksin harus diberikan dalam 2 kali atau 3 kali suntikan agar dapat merangsang terbentuknya titer antibodi yang tinggi. Suntikan pertama dapat memicu respon imun primer, belum menghasilkan titer antibodi yang protektif (titernya masih rendah). Suntikan kedua atau ketiga disebut suntikan *booster*, akan merangsang respon imun sekunder yaitu IgG yang tinggi dengan afinitas yang lebih kuat, diharapkan hal ini akan memberikan perlindungan yang lebih baik dan dalam jangka waktu yang lebih lama. (Salvador et al., 2019)



Gambar 8: Respon imun primer dan sekunder (Sushil Humagain., 2018)



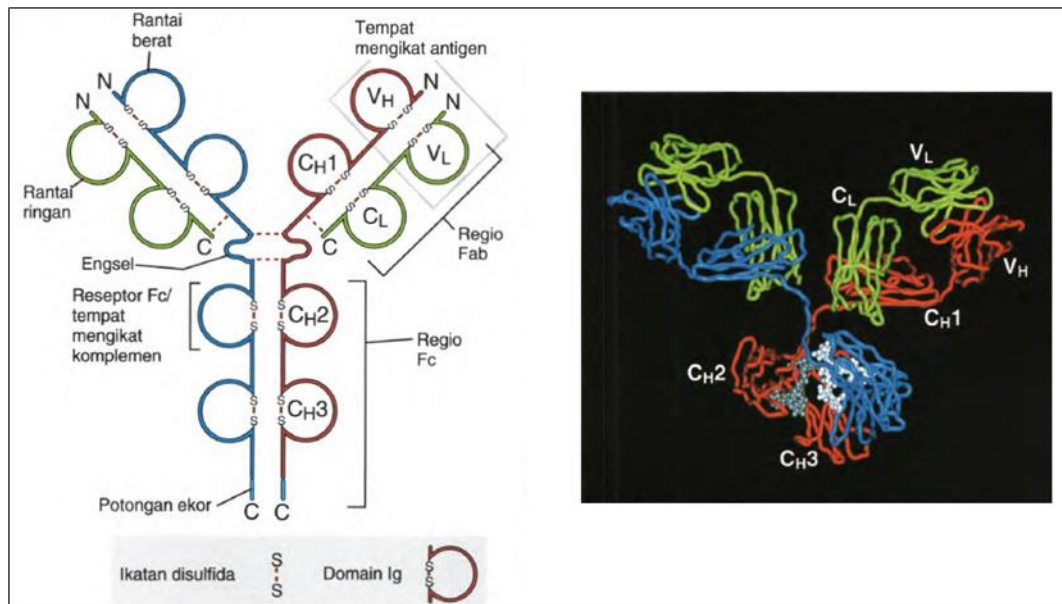
## C. ANTIBODI

### 1. Definisi

Antibodi (Ab) juga dikenal sebagai immunoglobulin (Ig) adalah protein berukuran besar yang berat molekul 150 kilodalton (kDa) dengan ukuran sekitar 10 nm, menyerupai bentuk huruf Y yang bersirkulasi dalam darah, dihasilkan oleh sel limfosit B dan sel plasma sebagai respon terhadap paparan antigen asing seperti bakteri dan virus. Ujung "Y" dari antibodi berisi paratop (dianalogikan dengan gembok) yang spesifik untuk satu epitop tertentu (dianalogikan dengan kunci) pada antigen, yang memungkinkan kedua struktur ini berikatan secara tepat. Mekanisme pengikatan ini menyebabkan antibodi dapat mengenali mikroorganisme atau sel yang terinfeksi untuk diserang oleh komponen sistem imun lainnya maupun dapat menetralkan antigen secara langsung. (Abbas., 2018)

### 2. Struktur antibodi

Molekul antibodi terdiri dari empat rantai yaitu dua polipeptida rantai berat (*Heavy chain*) yang identik dan dua rantai ringan yang identik (*Light chain*) pada setiap rantai terdapat *variable regions* (V) dan *constant regions* (C). Keempat rantai dirakit untuk membentuk molekul menyerupai bentuk Y. Setiap rantai ringan melekat pada satu rantai berat, dan dua rantai berat melekat satu sama lain, dengan ikatan disulfida. Satu rantai ringan terdiri dari satu domain V dan satu domain C, dan rantai berat memiliki satu domain V dan tiga atau empat domain C. Setiap domain terlipat menjadi bentuk tiga dimensi, yang disebut domain immunoglobulin. (Abbas. 2016)



Gambar 9: Struktur molekul antibody (Abbas., 2018)

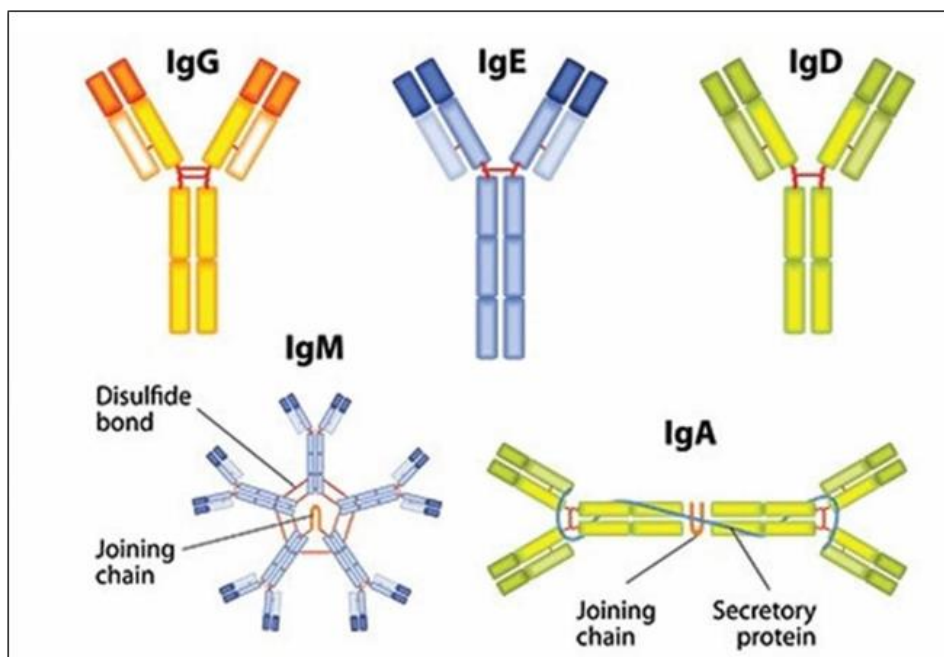
Tempat mengikat antigen (*antigen binding site*) suatu antibodi terdiri dari daerah V rantai berat dan rantai ringan, dan struktur utama antibodi mengandung dua tempat mengikat antigen yang identik. Daerah rantai berat disebut  $V_H$  dan rantai ringan disebut  $V_L$  berisi tiga regio hipervariabel atau *Complementarity Determining Region* (CDR). Satu domain Ig terdiri dari dua lapis lembaran terlipat ( *$\beta$ -pleated sheet*) yang diikat oleh sebuah jembatan disulfida dan setiap helai lembaran-P yang berdekatan dihubungkan dengan loop yang pendek dan menonjol, loop ini membentuk tiga CDR yang berfungsi untuk pengenalan antigen. Dari ketiga daerah tersebut, variabilitas terbesar terdapat pada CDR3, yang terletak pada pertemuan daerah V dan C sehingga CDR3 merupakan bagian dari molekul Ig yang paling berperan dalam mengikat antigen. Bagian yang berbeda secara fungsional dari molekul antibodi, pertama kali diidentifikasi

berdasarkan fragmen yang dihasilkan oleh proteolisis. Fragmen antibodi yang berisi sebuah rantai ringan utuh (dengan domain V dan C tunggal) melekat pada domain V dan C pertama rantai berat merupakan bagian dari antibodi yang diperlukan untuk pengenalan antigen dan dengan demikian disebut *fragmen antigen-binding* (Fab). Domain C rantai berat yang masih tersisa membentuk daerah *fragmen crystalline* (Fc). Setiap molekul Ig terdapat dua daerah Fab identik yang mengikat antigen dan satu daerah Fc yang bertanggung jawab terhadap sebagian besar kegiatan biologis dan fungsi efektor antibodi. Di antara daerah Fab dan Fc pada sebagian besar molekul antibodi terdapat bagian yang fleksibel yang disebut wilayah engsel (*hinge region*). Hinge region ini memungkinkan dua daerah Fab pada masing-masing molekul antibodi untuk bergerak bebas satu sama lain, memungkinkan untuk secara bersamaan mengikat epitop antigen yang terpisah dari satu sama lain dengan jarak yang bervariasi (Abbas. 2018)

### **3. Jenis Antibodi**

Terdapat lima jenis rantai berat, yaitu  $\mu$  (mu),  $\delta$  (delta),  $\gamma$  (gamma),  $\epsilon$  (epsilon),  $\alpha$  (alpha), sedangkan rantai ringan terdiri dari  $\kappa$  (kappa) dan  $\lambda$  (lamda). Rantai  $\gamma$  mempunyai empat subtipe dan rantai  $\alpha$  mempunyai dua subtipe. Antibodi yang mempunyai rantai berat yang berbeda, termasuk dalam kelas atau isotipe yang berbeda, dan diberi nama sesuai dengan rantai beratnya (IgM, IgD, IgG, IgE, dan IgA). Setiap isotipe memiliki sifat fisik dan biologis dan fungsi efektor yang berbeda. Rantai ringan  $\kappa$  (kappa)

dan  $\lambda$  dapat membentuk kompleks dengan semua jenis rantai berat dalam molekul antibodi, tetapi tidak seperti rantai berat, kedua jenis rantai ringan ini tidak memiliki perbedaan fungsional. Kelas rantai ringan (K atau A.) juga tidak akan berubah sepanjang kehidupan setiap klon sel B, terlepas dari apakah ada atau tidak perubahan (*switching*) kelas rantai berat. (Abbas. 2018)

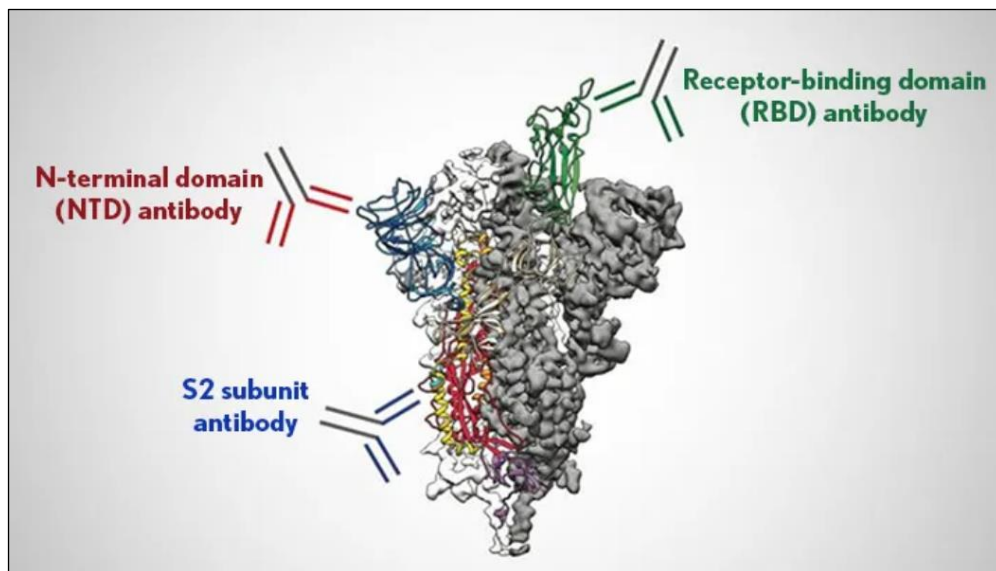


Gambar 10: Lima jenis rantai berat antibodi (Abbas., 2018)

#### 4. Antibodi S-RBD SARS-CoV-2

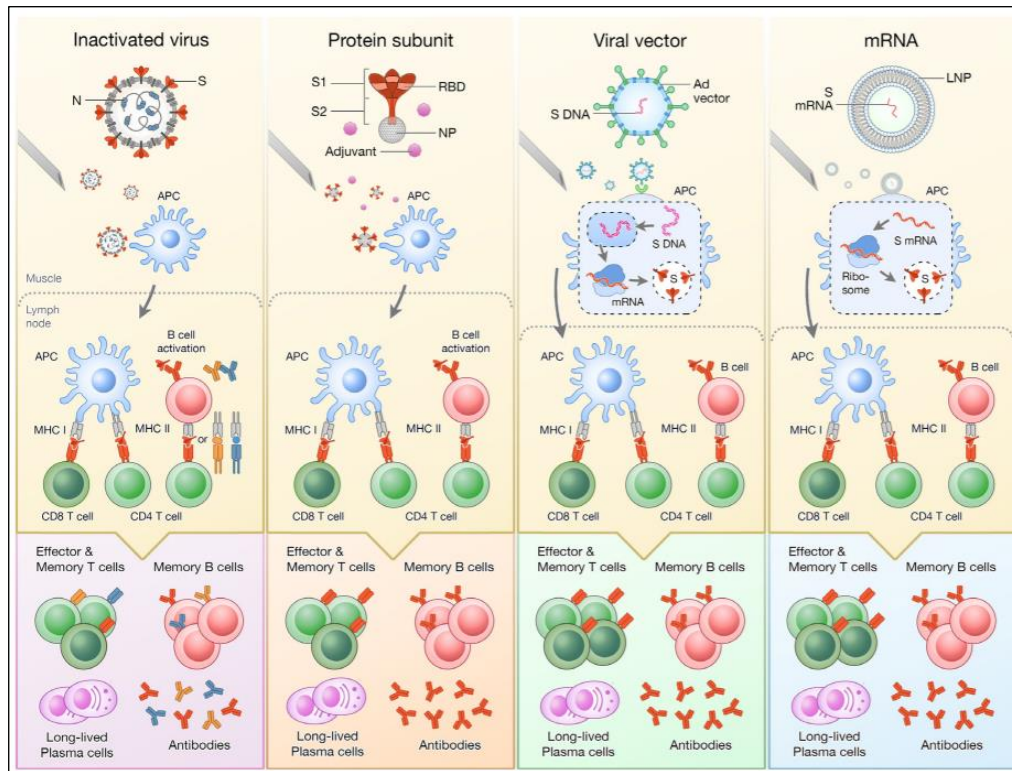
Antibodi yang dihasilkan oleh sel plasma sebagai respon terhadap vaksin dapat bersifat *neutralizing antibodies* (S-spesifik antibodi), dan juga dapat bersifat *non-neutralizing antibodies* seperti N-spesifik antibodi, M-spesifik antibodi, ORF (*Open Reading Frame*) antibodi dan S-spesifik antibodi lainnya. S-spesifik antibodi dapat berikatan dengan spike protein

spesifiknya S-RBD dari virus SARS CoV-2 sehingga mencegah ikatan antara spike protein dengan reseptor ACE-2 yang berefek pada *clearance* dari virus. (Collins F., 2021)



Gambar 11: Antibodi terhadap SARS-CoV-2 (Collins F., 2021)

Terdapat perbedaan antibodi yang dihasilkan tiap platform vaksin, *inactivated virus* umumnya menghasilkan antibodi multivalent meliputi antibodi netralisasi dan non-netralisasi, sedangkan mRNA, viral vector dan protein subunit menghasilkan antibodi monovalent yaitu S spesifik antibodi. Terdapat beberapa kelas antibodi yaitu, IgM, IgA, IgG, dan IgE terlibat dalam respon imun yang dimediasi antibodi terhadap infeksi virus. Kelas antibodi dicirikan berdasarkan sifat biofisik intrinsik, fungsi, distribusi jaringan, dan waktu paruh. (Ophinni Y et al., 2020)



Gambar 12: Respon imun humoral berbagai platform vaksin (Ophinni Y et al., 2020)

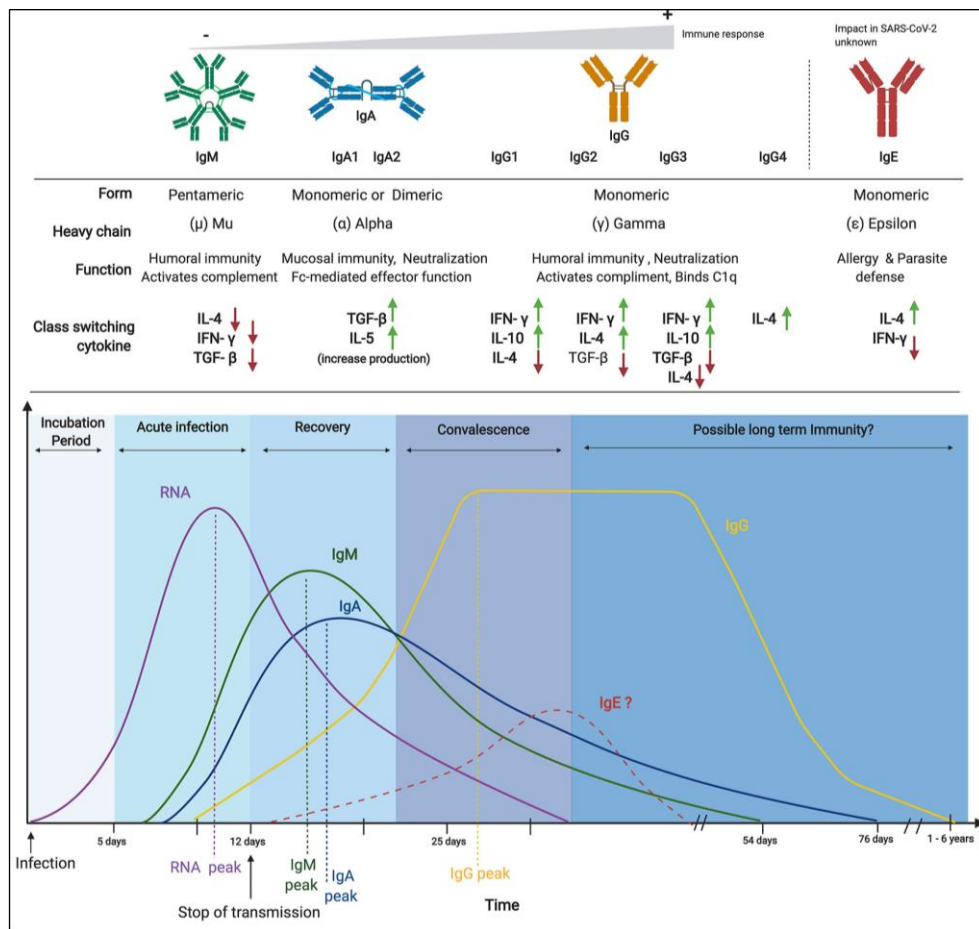
Imunoglobulin-M merupakan antibodi yang paling pertama diekspresikan selama perkembangan sel B naif, terkonsentrasi sekitar 10% dari semua antibodi dalam serum, mempunyai aviditas yang tinggi terhadap target antigen karena bentuk pentamers yang memanfaatkan interaksi multimerik dengan antigen target dalam memfasilitasi netralisasi. Imunoglobulin-A terdapat dua *subclass* yaitu IgA1 dan IgA2, konsentrasinya melebihi kadar IgM dalam serum dan secara signifikan lebih banyak terdapat pada permukaan mukosa dan sekresi (yaitu, air liur, ASI, dll.). Bentuk imunoglobulin IgA adalah dimer, berfungsi dalam kekebalan mukosa melalui netralisasi patogen, dengan proses yang memfasilitasi

agregasi dan mencegah infeksi awal sel inang. Immunoglobulin-G mulai muncul kemudian dalam respons imun karena mengalami pematangan melalui mutasi somatik, memiliki afinitas tinggi terhadap antigen target dan efek netralisasi, struktur monomer dan mewakili sekitar 75% dari semua antibodi di serum. Immunoglobulin-G dikaitkan dengan kekebalan jangka panjang karena adanya mekanisme dari sel B memori, IgG juga dapat mengikat C1q dan mengaktifkan jalur komplemen klasik dari sistem imun adaptif, perannya dalam menetralkan antigen. Immunoglobulin-G dibagi lagi menjadi beberapa subtipe (IgG1, IgG2, IgG3, dan IgG4), masing-masing dengan peran yang sedikit berbeda dalam kekebalan humoral, misalnya, IgG1, IgG3, dan IgG4 disekresikan sebagai respon terhadap antigen protein, sedangkan IgG2 hanya menanggapi antigen polisakarida. Subtipe IgG, bisa jadi digunakan sebagai profil karakteristik untuk memantau kemanjuran desain vaksin berkaitan dengan korelasi perlindungan tubuh. Dukungan data yang dipublikasikan saat ini yang diinduksi oleh SARS-CoV-2 menjelaskan pola respons virus klasik, di mana IgM adalah isotipe pertama muncul, diikuti oleh IgA yang memuncak pada 2-3 minggu pasca gejala onset, dan akhirnya IgG tetap terdeteksi selama beberapa bulan, namun beberapa penelitian juga melaporkan pendeteksian respons IgA spesifik virus mendahului IgM, meskipun implikasi dari pola baru ini tidak sepenuhnya dipahami. Beberapa penelitian melaporkan tingkat antibodi netralisasi yang terdeteksi terhadap SARS-CoV-2 telah terbukti mulai

menurun dalam tiga bulan sejak infeksi, terutama di antara kasus ringan dan asimtomatik. (Jain., *et al.*, 2020)

Respon tubuh dalam pembentukan antibodi dapat mempengaruhi beberapa kondisi antara lain penggunaan obat immunosupresan (kortikosteroid), kondisi penyakit immunodefisiensi dan keganasan. Obat immunosupresan bekerja dengan cara mengurangi produksi sequestrasi dari sel limfosit T (CD4+), akibatnya jumlah CD4+ menurun yang akan berefek dalam proses pembentukan antibodi, selain itu juga obat immunosupresan bekerja dengan menginhibisi transkripsi dari sitokin yang ikut berperan dalam aktivasi sel B. Penyakit keganasan seperti leukemia, lymphoma, kanker payudara maupun kanker lainnya dapat menyebabkan supresi dari sumsum tulan. Sel kanker dapat menyebar ke sumsum tulang yang mempunyai peran penting pada pembentukan sel-sel darah yang membantu tubuh dalam melawan infeksi. Akibat dari supresi sel kanker menyebabkan produksi sel-sel darah menurun termasuk sel limfosit, hal ini akan berdampak pada pembentukan antibodi dalam tubuh. (Barshes. *et al*, 2014)





Gambar 13. Karakteristik isotype antibodi (Galipeau *et al*, 2020)

Imunogenisitas vaksin merupakan kemampuan antigen atau vaksin, untuk memicu respons kekebalan tubuh pada manusia atau hewan. Sebelum vaksin di ujicobakan kepada manusia, vaksin harus melalui berbagai tahapan uji. Tahapan yang harus dilewat antara lain uji preklinis (pada hewan seperti tikus dan kera), uji klinis fase 1 (subjek puluhan orang untuk menilai keamanan dosis dan stimulasi sistem imun), uji klinis fase 2 (kepada subjek ratusan orang merupakan lanjutan fase 1), uji klinis fase 3 (subjek ribuan orang untuk menilai efikasi), dan approval (vaksin dapat diberikan secara luas). (Jain *et al.*, 2020, Galipeau *et al*, 2020)

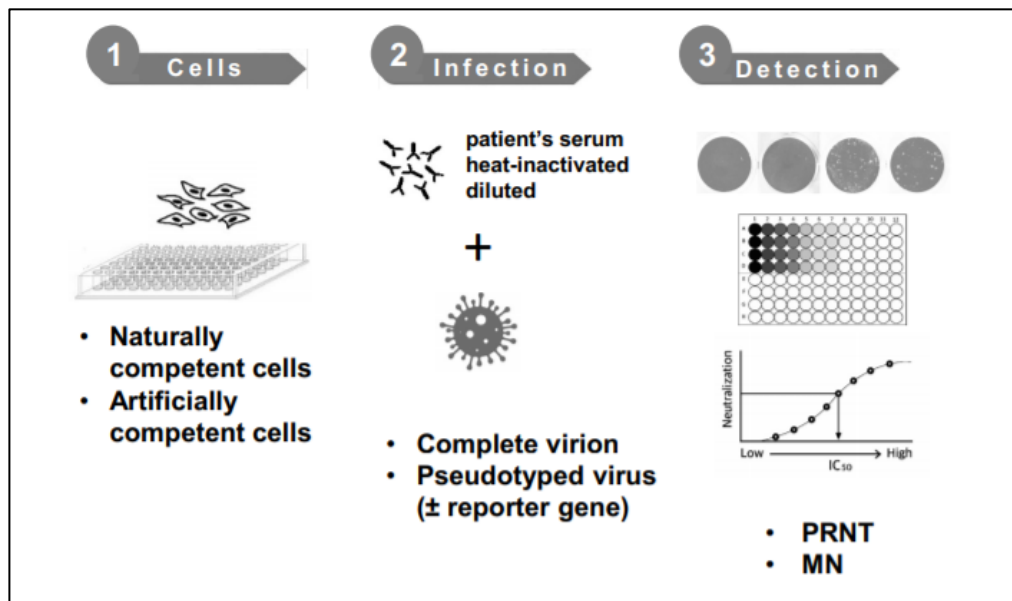
Shane Crotty, seorang peneliti di La Jolla *Institute for Immunology* di California menyatakan bahwa imunitas COVID-19 berumur pendek, menempatkan jutaan penyintas pada risiko infeksi ulang. Studi ini mempelajari sampel darah dari 185 pria dan wanita yang telah pulih dari COVID-19, sebagian besar dari infeksi ringan, meskipun 7 persen diantaranya dirawat di rumah sakit. Sampel darah diperiksa antara enam hari dan delapan bulan setelah gejala awal mereka, dan 43 sampel diambil setelah enam bulan. Peneliti menemukan bahwa antibodi dalam tubuh menurun setelah delapan bulan, meskipun kadarnya sangat bervariasi antar individu, tetapi jumlah sel-T hanya berkurang sedikit, dan jumlah sel-B tetap stabil dan terkadang bertambah meski sulit diukur. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun ada penurunan antibodi, komponen yang dapat memulai kembali produksi antibodi dan mengkoordinasikan serangan terhadap virus corona bertahan pada tingkat yang cukup tinggi, mekanisme yang sama mengarah pada memori kekebalan setelah infeksi juga membentuk pondasi bagi kekebalan setelah vaksinasi. Kekurangan dalam studi ini mengatakan akan lebih baik jika mengambil beberapa sampel darah dari setiap peserta dengan pemantauan yang ketat, karena kekebalan berbeda setiap orangnya, dan individu dengan memori kekebalan yang lemah masih mungkin rentan terhadap infeksi ulang. (Grifoni, Alba, *et al.*, 2020)

## 5. Pengukuran antibodi SARS-CoV-2

Pengukuran antibodi SARS-CoV-2 dapat dilakukan dengan beberapa metode antara lain:

### a. *Plaque reduction neutralization test* (PRNT)

Pemeriksaan PRNT merupakan *gold standard* untuk mendeteksi dan mengukur kadar antibodi yang dapat menetralkan virus. Tes PRNT adalah tes serologi yang memanfaatkan kemampuan antibodi spesifik untuk menetralkan virus yang diamati dengan adanya pembentukan plak pada sel monolayer. Pengujian ini dilakukan dengan cara mencampurkan virus hidup pada jumlah tertentu dengan spesimen serum uji yang diencerkan pada konsentrasi tertentu, kemudian permukaan lapisan sel ditutupi lapisan agar-agar atau *karboksimetil selulosa* untuk mencegah virus menyebar. Pewarnaan spesifik ditambahkan untuk mempermudah visualisasi plak. Pemeriksaan PRNT merupakan pengukuran titer antibodi netralisasi didefinisikan sebagai pengenceran serum tertinggi dengan 50% pengurangan jumlah *plaque* yang dibandingkan dengan kontrol negatif (*plate* dengan virus SARS-CoV-2 tanpa adanya penambahan antibodi). Metode PRNT memiliki sensitivitas dan spesivitas yang tinggi, namun memiliki kekurangan yaitu tidak praktis digunakan untuk evaluasi serodiagnosis dari vaksin skala besar, memerlukan waktu yang lama, membutuhkan tenaga ahli, memerlukan biaya besar, dan harus dikerjakan dalam laboratorium dengan standar *Biosafety Level 3* (BSL-3) (Focosi, Daniele, *et al.* 2021).

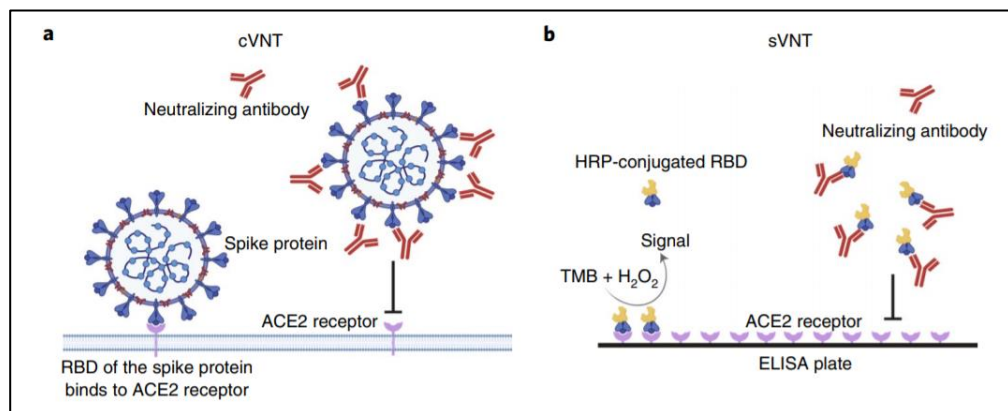


Gambar 14: Pemeriksaan PRNT (Focosi et al. 2020)

## 2. Virus Neutralization Test

Deteksi Nab dengan meniru interaksi virus-*host* pada plate *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Terdapat dua jenis tes yaitu *conventional virus neutralization test* (cVNT) dan *Surrogate Virus Neutralization Test* (sVNT). Pemeriksaan cVNT menggunakan virus hidup sehingga memerlukan BSL-3 dan waktu pengerjaan berkisar 2-4 hari, sedangkan sVNT dapat mendeteksi Nab tanpa menggunakan virus hidup, dan dapat dikerjakan dalam waktu 1-2 jam dengan standar BSL-2. *Conventional* VNT menggunakan ikatan RBD dari protein S dan ACE-2 reseptor dari sel inang. Interaksi RBD-ACE-2 ini dapat dinetralkan (diblokir) oleh NAb spesifik pada serum pasien dalam darah pasien. *Surrogate* VNT mendeteksi NAbs, tanpa memerlukan virus atau sel hidup, prinsip pemeriksaan menggunakan pengikatan reseptor murni

RBD dari protein S dengan ACE-2 reseptor. Plate mengandung ACE-2 reseptor dan *horseradish peroxidase* (HRP) yang merupakan protein konjugasi SARS CoV-2. *Neutralizing antibodies* akan memblokir ikatan HRP-RBD berikatan dengan protein ACE-2 yang tertanam pada plate ELISA. Penelitian Valcourt *et al* melaporkan terdapat korelasi antara sVNT dengan PRNT-50 ( $r=0,73$ ) serta dengan PRNT-90 ( $r=0,65$ ), namun dikatakan kelemahan sVNT dapat mendeteksi antibodi non netralisasi juga. (Valcourt *et al* 2021)

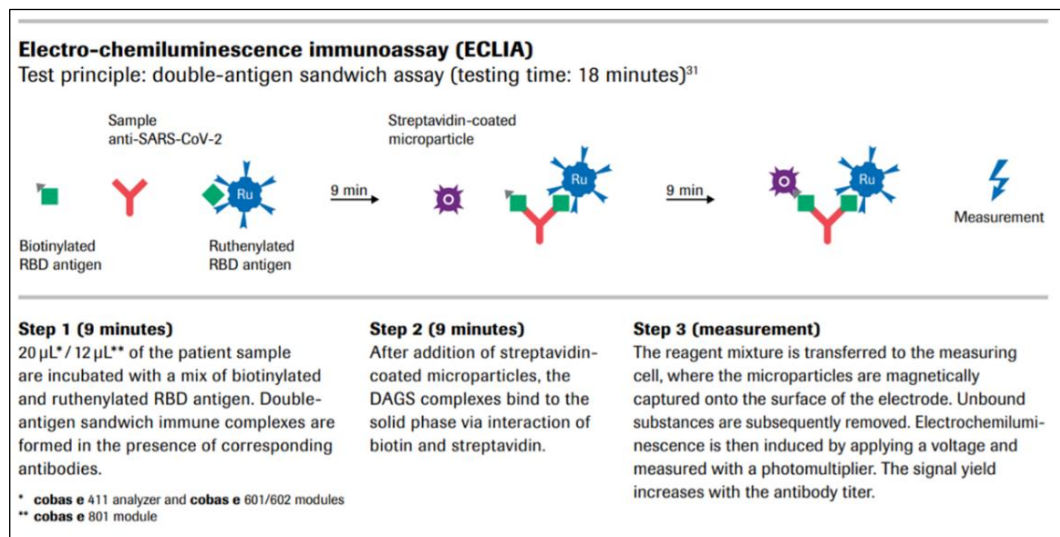


Gambar 15: *Virus Neutralization Test* (Tan *et al.* 2020)

### 3. Antibodi kuantitatif

Pengukuran antibodi kuantitatif dapat dilakukan dengan metode *Elektrochemiluminescence immunoassay* (ECLIA), maupun dengan metode *Chemiluminescent microparticle immunoassay* (CMIA). Antibodi yang dideteksi dapat berupa total antibodi S-RBD maupun antibodi IgG spesifik RBD. Antibodi S-RBD adalah antibodi dominan karena menjadi titik ikatan virus dengan sel tubuh manusia. Bila ikatan ini dicegah,

berarti dapat mencegah terjadinya infeksi. Antibodi S-RBD terdiri dari IgM, IgA, IgG dan juga IgE dan IgD (IgG yang dominan dan bertahan lama dan berdaya netralisasi). *Electrochemiluminescence Immunoassay* adalah suatu metode pemeriksaan kuantitatif yang bergantung pada reaksi kimia untuk mengukur konsentrasi suatu zat yang akan diperiksa. Metode ini menggunakan ruthenium sebagai labelnya kemudian bereaksi dengan *tripopylamine* (TPA) pada permukaan elektroda. *Ruthenium* akan bereaksi dengan TPA melalui proses oksidasi yang memicu terbentuknya cahaya. Cahaya hasil reaksi akan diukur pada panjang gelombang 620 nm. Prinsip pemeriksaan ini adalah *double antigen sandwich*, antigen pada reagen dominannya bereaksi terhadap antibody SARS-Cov-2 IgG, namun bereaksi pula pada IgA dan IgM. (Abboth Diagnostics., 2020)



Gambar 16: Pemeriksaan antibodi kuantitatif dengan metode ECLIA (Abboth Diagnostics., 2020)

Tabel 2. Penelitian mengenai antibodi pasca vaksinasi COVID-19

No	Peneliti	Tahun/Negara	Sampel penelitian	Resume
1	Zang Yanjun, et al	2020/China	144 partisipan, tanpa riwayat terkonfirmasi COVID-19. Vaksinasi CoronaVac 2 dosis dengan interval 14 hari, dosis 3µg, 6 µg	Nab terdeteksi pada 14 hari pasca vaksinasi dosis kedua (pemeriksaan PRNT) dengan titer antibodi netralisasi >1/160
2	Shengli Xia, et al	2020/China	320 partisipan mendapatkan vaksinasi CoronaVac 2 dosis dengan interval 14 hari dan 21 hari, dosis 2,5µg, 3µg, dan 10µg	Pengukuran antibodi netralisasi dengan PRNT menunjukkan 50% <i>plaque reduction neutralisasi</i> , setelah 14 hari setelah suntikan terakhir
3	Bayram et al	2021/Turki	1072 partisipan, pemeriksaan antibodi S-RBD kuantitatif dilakukan H+28 setelah suntikan dosis pertama dan H+21 setelah suntikan dosis kedua	Titer antibodi SARS-CoV2 IgG signifikan lebih tinggi pada partisipan dengan riwayat terkonfirmasi COVID-19 dibandingkan tanpa riwayat terkonfirmasi COVID-19 (p<0,001)
4	Bueno et al	2020-2021/Chile	434 partisipan, 270 mendapat vaksin Sinovac 3µ, 164 mendapat placebo. pemeriksaan antibodi S1-RBD SARS-CoV-2, Anti N IgG diperiksa dengan metode ELISA menggunakan alat RayBio Covid-19, dan Neutralizing anti S1-RBD dengan metode sVRNT pada H0, H14, H28 dan H42	Serokonversi spesifik IgG anti-S1-RBD adalah 47,8% untuk kelompok usia 18-59 tahun 14 hari paska imunisasi dan 95,6% 28 dan 42 hari.
5	Wu Z et al	2020/Cina	72 partisipan lansia usia ≥ 60thn dibagi 3 kelompok masing-masing diberikan vaksin Sinovac dosis 3 µg dan 6µg	Serokonversi dari antibodi netralisasi SARS-CoV-2 dilaporkan pada hari 28 hari setelah penyuntikan tiap dosis
6	Binali et al	2021/Turki	75 Partisipan, pemeriksaan antibodi IgG/IgM SARS-CoV-2metode ELFA menggunakan alat VIDAS (BioMerieux, Marcy-l) pada hari ke 14 dan 21 setelah suntikan 2 dosis vaksin Sinovac	Level IgG SARS-CoV-2 positif setelah suntikan dosis ke 2 dengan rerata 10.81 ± 8.04. level IgM ditemukan negative.

## 8. Persyaratan vaksinasi COVID-19

Kebijakan pemberian vaksin di Indonesia diatur dalam Keputusan Direktur Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Nomor hk.02.02/4/1/2021, tentang petunjuk teknis pelaksanaan vaksinasi dalam rangka penanggulangan pandemi COVID-19 khusus untuk vaksin Sinovac berdasarkan rekomendasi PAPDI (Kemenkes Dirjen P2P., 2021)

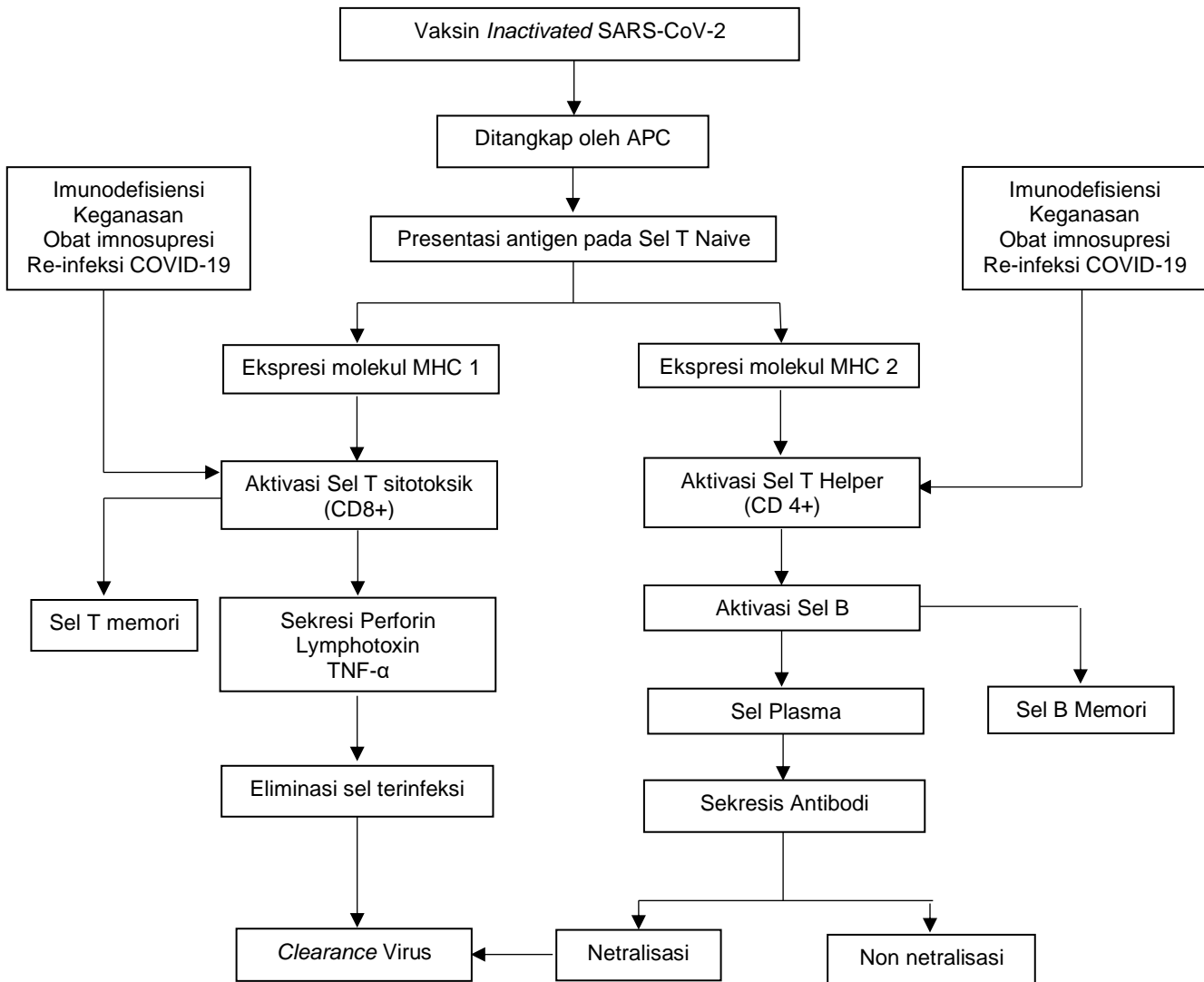
1. Apabila berdasarkan pengukuran suhu tubuh calon penerima vaksin sedang demam ( $\geq 37,5$  0C), vaksinasi ditunda sampai pasien sembuh dan terbukti bukan menderita COVID-19.
2. Apabila berdasarkan pengukuran tekanan darah didapatkan hasil  $\geq 140/90$  maka vaksinasi tidak diberikan.
3. Jika terdapat jawaban Ya pada salah satu pertanyaan nomor 1 – 13, pada table format Skrining Sebelum Vaksinasi COVID-19 maka vaksinasi tidak diberikan. (Lampiran.4)
4. Untuk pertanyaan nomor 14, Penderita DM tipe 2 terkontrol dan HbA1C di bawah 58 mmol/mol atau 7,5% dapat diberikan vaksinasi. Untuk pertanyaan nomor 15, bila menderita HIV, tanyakan angka CD4 nya. Bila CD4  $< 200$  atau tidak diketahui maka vaksinasi tidak diberikan. (Lampiran.4)
5. Jika terdapat jawaban Ya pada salah satu pertanyaan nomor 16, vaksinasi ditunda sampai kondisi pasien terkontrol baik. Pasien TBC dalam pengobatan dapat diberikan vaksinasi, minimal setelah dua minggu mendapat Obat Anti Tuberkulosis



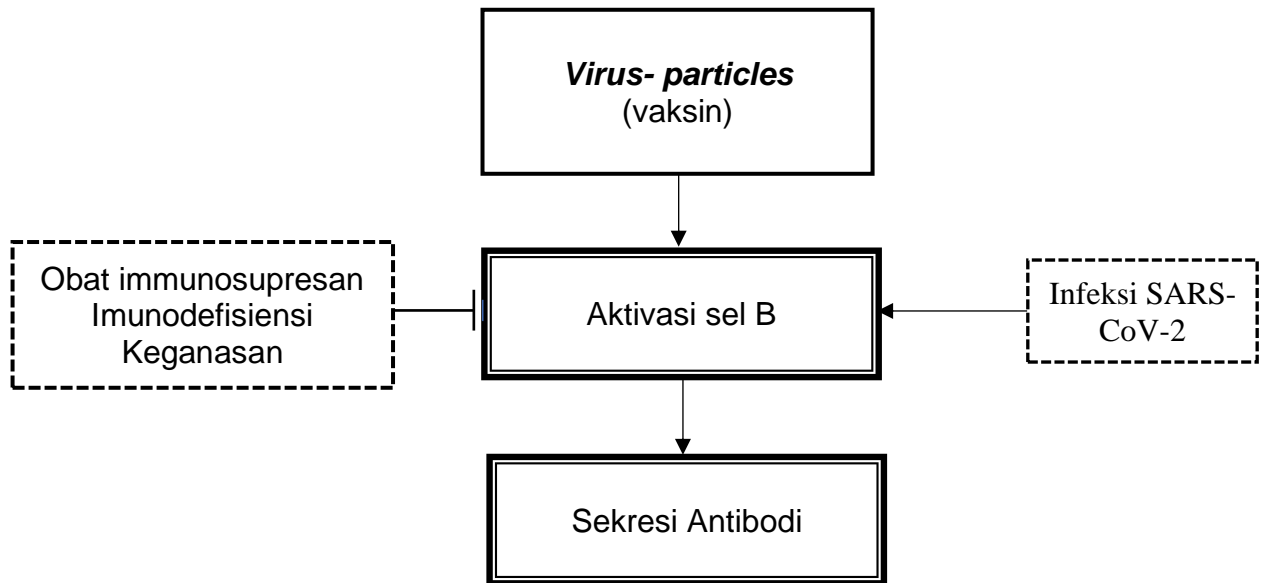
# BAB III

## KERANGKA PENELITIAN

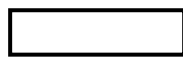
### A. Kerangka Teori



## B. Kerangka Konsep



Keterangan:



= Variabel bebas



= Variabel perancu



= Variabel tergantung