

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pandemi *coronavirus disease* 2019 (COVID-19) mulai mereda, namun kasus baru COVID-19 di dunia masih tetap terjadi yaitu 3.7 juta kasus baru dengan jumlah kematian akibat COVID-19 dalam 28 hari (terhitung sejak 20 Februari – 19 Maret 2023) mencapai 26.000 kasus. Jumlah kasus baru dan kematian akibat COVID-19 telah menurun signifikan dalam hitungan statistik sederhana, menjadi 31% dan 46% bila dibandingkan dengan 28 hari sebelumnya (terhitung sejak 23 Januari – 19 Februari 2023). Kecenderungan terkini kasus COVID-19 secara global yang dilaporkan lebih sedikit dibandingkan dari jumlah yang sesungguhnya (infeksi *de novo* maupun reinfeksi). Penurunan jumlah ini juga diakibatkan oleh penurunan pemeriksaan serta penundaan pelaporan dari banyak negara. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melaporkan perubahan tren epidemiologi dengan interval 28 hari untuk membantu mengevaluasi situasi saat ini terkait kasus COVID-19, dengan tujuan mengantisipasi keterlambatan dalam pelaporan kasus dari setiap negara (World Health Organization, 2023).

Penurunan kasus COVID-19 yang terjadi adalah hasil dari berbagai program dan kebijakan pencegahan penularan dan infeksi COVID-19 yang diterapkan oleh seluruh negara di seluruh dunia. Terlepas dari pembatasan pergerakan masyarakat, praktik jarak sosial, dan petunjuk untuk tetap di rumah telah diterapkan, pandemi COVID-19 masih menyebabkan dampak morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Kondisi ini disebabkan oleh fakta bahwa masyarakat masih rentan terhadap infeksi virus SARS-CoV-2 jika pencegahan hanya dilakukan melalui kebijakan terkait sosialisasi dan okupasi. Salah satu solusi yang dianggap untuk mengatasi masalah ini adalah vaksinasi COVID-19. Pertimbangan terkait solusi berupa vaksinasi tercermin dalam dua studi besar yang dilakukan oleh Pfizer-BioNTech dan Moderna yang menunjukkan tingkat keefektifan yang

inggi, yaitu lebih dari 90%, dalam mengurangi kasus COVID-19 dengan cepat (Moghadas et al., 2021).

Keefektifitas vaksinasi COVID-19 ini dapat dilihat dari dampak luasnya



cakupan vaksin terhadap penekanan jumlah kasus baru maupun kematian akibat COVID-19. Data di Amerika Serikat yang melakukan analisis hubungan antara vaksinasi lengkap dari 10.000 terhadap kejadian kasus baru maupun kematian akibat COVID-19 menunjukkan hasil yang signifikan. Kasus baru harian dari COVID-19 menurun sampai 24,43%. Kemudian kasus kematian harian akibat COVID-19 juga ikut menurun sebesar 13,32% (Li et al., 2021).

Penemuan solusi untuk mengatasi pandemi COVID-19 dan mencegah peningkatan kasus, khususnya kasus berat, masih menghadapi kendala yang rumit. Kendala ini disebabkan oleh keterbatasan produksi vaksin, yang menyebabkan ketersediaan vaksin di tingkat global masih belum mencukupi untuk mencakup seluruh populasi dengan vaksinasi yang luas. Kendala diungkapkan dalam sebuah penelitian yang menunjukkan bahwa banyak negara berkembang memiliki tingkat vaksinasi yang sangat rendah, bahkan hanya 0,94 per 100.000 penduduk, terutama di negara-negara di Afrika dan Oceania. Situasi ini awalnya mungkin dianggap terkait dengan jumlah penduduk yang relatif sedikit di negara-negara tersebut, yang menjelaskan keterbatasan ketersediaan vaksin, tetapi data lain menunjukkan bahwa bahkan negara-negara dengan populasi besar seperti Brazil memiliki 5,2% populasi yang telah divaksinasi penuh, yang jauh lebih rendah daripada Amerika Serikat, dengan perbandingan 5,4 kali lipat. Indonesia di sisi lain, telah melaporkan pemberian 204.913.735 dosis vaksin, yang telah diberikan kepada lebih dari setengah dari target vaksinasi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2022; Li et al., 2021).

Data yang diungkapkan penelitian yang sama memang menyebutkan bahwa Indonesia masuk dalam 10 negara dengan persentase penerima vaksinasi tertinggi, tetapi ternyata jumlahnya jauh di bawah Amerika Serikat, Tiongkok maupun India, yaitu hanya 1,81% (bahkan masih di bawah Brazil) (Li et al., 2021). Kondisi ini menjadi sebuah permasalahan meskipun sudah cukup banyak produksi vaksin COVID-19 yang beredar dengan berbagai jenis vaksin menggunakan berbagai tipe antigen seperti asam nukleat, vektor virus, virus

asi dan rekombinan.

ipe vaksin dengan subunit protein diketahui memberikan kelebihan keamanan dan stabilitas dari berbagai jenis vaksin COVID-19 yang telah



dan sedang dikembangkan. Mekanisme peningkatan imunitas terkait dengan pemberian vaksin dengan tipe tersebut dapat ditingkatkan dengan pemberian kombinasi adjuvan poten. Salah satunya adalah vaksin rekombinan subunit protein yang ditambahkan adjuvan berupa vaksin rekombinan 1018 yang telah dilakukan penelitian mengenai imunogenesitasnya. Vaksin ini mampu untuk memberikan efek netralisasi respon imun terhadap *spike protein* SARS-CoV-2, namun memang untuk imunogenesitasnya diperlukan dua kali pemberian bagi pasien yang belum pernah terpajan SARS-CoV-2 sementara butuh satu kali pemberian bagi yang pernah terpajan SARS-CoV-2 (Buntinx et al., 2023).

1.2 Rumusan Masalah

1. Faktor-faktor apakah yang mempengaruhi antibodi pada pemberian vaksin Recombinant IgG anti-SARS-CoV-2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menentukan pengaruh dari usia, jenis kelamin dan status nutrisi, mikrobiota usus, polimorfisme genetik, penyakit komorbid. Terhadap efikasi dari vaksin COVID-19 rekombinan subunit protein ditambah vaksin rekombinan.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Menentukan hubungan antara usia pemberian vaksin COVID-19 rekombinan subunit protein ditambah vaksin rekombinan terhadap kadar IgG anti-SARS-CoV-2
- Menentukan hubungan antara jenis kelamin individu yang diberikan vaksin COVID-19 rekombinan subunit protein ditambah vaksin rekombinan terhadap kadar IgG anti-SARS-CoV-2
- Menentukan hubungan antara status nutrisi individu yang diberikan vaksin COVID-19 rekombinan subunit protein ditambah vaksin rekombinan terhadap kadar IgG anti-SARS-CoV-2



1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Manfaat secara akademis dari penelitian ini adalah akan memberikan dasar pengetahuan yang memengaruhi efikasi dari vaksinasi COVID-19. Selain itu, dengan adanya penelitian ini, maka akan menjadi landasan untuk melakukan penentuan faktor-faktor lain yang mungkin berpengaruh terhadap efikasi vaksin COVID-19.

1.4.2 Manfaat Bagi Klinis

Secara klinis dengan adanya hasil dari penelitian ini dapat ditentukan individu yang mungkin memerlukan jenis vaksin lain yang tidak dipengaruhi oleh aspek usia, jenis kelamin maupun status nutrisi terkait dengan kemampuan efikasi vaksin COVID-19.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini akan dijadikan landasan dalam pembentukan kebijakan kesehatan terkait pemilihan vaksin COVID-19 yang akan diberikan kepada populasi. Seperti menentukan individu yang akan mendapatkan imunogenesitas lebih tinggi jika diberikan vaksin rekombinan subunit protein ditambah vaksin rekombinan.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Coronavirus disease (COVID-19) merupakan kondisi yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang pertama kali dilaporkan di Wuhan, Hubei, Tiongkok pada Desember 2019. Kemudian pada tanggal 31 Januari 2020, *World Health Organization* (WHO) menetapkan pandemi ini merupakan *public health emergency of international concern* (PHEIC) (Gesmalah & Hidajah, 2021). Setelah untuk pertama kali dilaporkan di tahun 2019, COVID-19 telah menyebar ke seluruh dunia dan menyebabkan lebih dari 208.470.375 kasus COVID-19 dan 4.377.979 kematian secara global sampai tahun 2021. Kasus pertama COVID-19 di Indonesia tercatat pada tanggal 2 Maret 2020, yang kemudian dalam 40 hari diikuti dengan pelaporan kasus COVID-19 di seluruh provinsi. Dalam waktu singkat di bulan Agustus 2021, Indonesia telah mencatatkan 3.892.479 kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan 120.013 kematian (Aisyah et al., 2020; Setiadi et al., 2022; Setiawaty et al., 2020).

Laporan-laporan mengenai epidemiologi COVID-19 terus diperbaharui oleh *World Health Organization* dengan data yang menunjukkan bahwa jumlah kasus baru semakin menurun. Secara global dalam 28 hari (sejak 20 Februari-19 Maret 2023) diketahui bahwa ada 3,7 juta kasus baru dengan 26.000 kematian yang turun sebesar 31% dan 46% bila dibandingkan periode 28 hari sebelumnya (23 Januari-19 Februari 2023). Akan tetapi masih terdapat perbedaan regional yang signifikan termasuk adanya peningkatan pada beberapa regio. Sampai tanggal 19 Maret 2023, diketahui bahwa telah terjadi 760 juta kasus terkonfirmasi dan 6,8 juta kematian di seluruh dunia akibat COVID-19.

Kecenderungan terkini terkait laporan-laporan kasus COVID-19 bersifat kurang representatif terhadap jumlah infeksi global maupun kejadian reinfeksi hnya. Hal ini mungkin berkaitan dengan adanya penurunan dalam aan dan keterlambatan dalam pelaporan di berbagai negara. Setelah 1 analisis lebih lanjut, WHO melaporkan bahwa ternyata masih ada



regio-regio yang mengalami peningkatan jumlah kasus COVID-19 di tahun 2023, yaitu regio Mediterania Timur (meningkat 89%), regio Asia Tenggara (meningkat 70%) dan regio Eropa (meningkat 9%). Sementara pada tiga regio lainnya terjadi penurunan, antara lain di Amerika (menurun 28%), regio Afrika (menurun 43%) dan regio Pasifik Barat (menurun 58%). Akan tetapi untuk jumlah kematian sudah menurun untuk lima regio yang antara lain regio Pasifik Barat (menurun 76%), regio Afrika (menurun 57%), regio Amerika (menurun 38%), regio Asia Tenggara (menurun 24%) dan regio Eropa (menurun 15%), sementara untuk regio Mediterania Timur terjadi peningkatan mortalitas (meningkat 68%).

Kumula

Tabel 2. 1 Kasus Baru dan Kematian tif COVID-19 per Tanggal 19 Maret 2023 Berdasarkan Data dari World Health Organization (WHO)

WHO Region	New cases in last 28 days (%)	Change in new cases in last 28 days *	Cumulative cases (%)	New deaths in last 28 days (%)	Change in new deaths in last 28 days *	Cumulative deaths (%)
Europe	1 516 637 (41%)	9%	274 323 490 (36%)	9607 (37%)	-15%	2 202 559 (32%)
Americas	1 195 582 (32%)	-28%	191 176 559 (25%)	11 706 (45%)	-38%	2 939 344 (43%)
Western Pacific	966 810 (26%)	-58%	201 888 145 (27%)	4289 (16%)	-76%	407 958 (6%)
Eastern Mediterranean	28 236 (1%)	89%	23 281 781 (3%)	366 (1%)	68%	349 821 (5%)
South-East Asia	18 745 (1%)	70%	60 782 274 (8%)	156 (1%)	-24%	803 958 (12%)
Africa	12 565 (<1%)	-43%	9 509 869 (1%)	23 (<1%)	-57%	175 315 (3%)
Global	3 738 575 (100%)	-31%	760 962 882 (100%)	26 147 (100%)	-46%	6 878 968 (100%)

Dalam beberapa penelitian diungkapkan bahwa pada kondisi pandemi seperti pandemi COVID-19, maka vaksinasi menjadi jalan paling efektif untuk melawan pandemi (Moghadas et al., 2021). Vaksin COVID-19 pertama yang diujikan dalam uji klinis dimulai tanggal 8 Desember 2020. Kemudian, pada tanggal 8 Desember 2021 sebesar 55,9% populasi dunia telah mendapatkan vaksin COVID-19 dosis pertama, 45,5% telah mendapatkan dosis ke-2 serta 4,3% telah mendapatkan dosis *booster*. Dalam sebuah model matematika dampak dari

COVID-19 telah dilaporkan oleh Watson O, dkk. (2022). Pada 1 dengan model matematika tersebut memperkirakan bahwa vaksinasi 19 telah mencegah 14,4 juta kematian akibat COVID-19 yang artinya



menurunkan 79% kematian secara global (menyelamatkan sebesar 14,4 juta dari 18,1 juta yang diperkirakan meninggal bila tidak ada vaksinasi) (Watson et al., 2022). Terdapat sebuah meta analisis yang dilaporkan oleh Wu N, dkk. (2023) untuk membahas efikasi jangka panjang dari vaksin COVID-19 terhadap infeksi, perawatan rumah sakit dan mortalitas pada individu dewasa. Pada meta analisis ini disebutkan bahwa efikasi dari vaksin COVID-19 untuk mencegah infeksi adalah 83% (turun menjadi 62% dalam 112-139 hari, mencegah perawatan rumah sakit sebesar 92% dan mencegah mortalitas sebesar 79% (Wu et al., 2023). Secara lebih rinci, dalam meta analisis dari Soheili M, dkk. (2023) diketahui bahwa efikasi dari vaksin pasca dosis ke-2 mencapai 91% (Soheili et al., 2023).

COVID-19 tidak hanya berdampak pada fase akut infeksi, melainkan > 200 juta orang telah terdampak secara aglobal oleh efek jangka panjang dari COVID-19 yang disebut sebagai *post-COVID-19* (atau *long COVID*). Pada tahun ke-3 dari pandemi COVID-19, individu masih tetap berisiko untuk mengalami COVID-19. Berbagai penelitian telah menunjukkan kemampuan vaksin dalam memproteksi individu terhadap infeksi asimtomatik, perawatan rumah sakit, reinfeksi maupun kematian. Namun memang berdasarkan sebuah tinjauan sistematis dari Marra, dkk. (2022) telah diketahui bahwa prevalensi *long COVID-19* untuk individu yang tidak mendapatkan vaksinasi dengan yang divaksinasi masing-masing adalah 39,1% dan 37,6%. Secara lebih jelas juga didapatkan bahwa efikasi dari satu dosis vaksin COVID-19 (terutama vaksin mRNA yang dilaporkan) untuk mencegah *long COVID-19* masih sangat rendah yaitu hanya 39% (Marra et al., 2022).

2.2 Jenis Vaksin COVID-19

Secara virologi, telah diketahui bahwa *spike proteins* (protein S) yang ditemukan pada permukaan dari SARS-CoV-2 merupakan fenomena antigenik sentral dan merupakan partikel virus yang menginisiasi patogenesis dari infeksi SARS-CoV-2. Diketahui bahwa terdapat lima tipe utama dari vaksin yang telah



igkan dan digunakan untuk vaksinasi, yang antara lain: *whole virus* (*live d* dan *terinaktivasi*), vektor virus (*replikasi* dan *non-replikasi*), subunit asam nukleat (DNA dan RNA), dan partikel seperti virus (*virus-like*

particles, VLP) (Rahman et al., 2022).

2.2.1 *Whole Virus Vaccine*

Merupakan vaksin yang dibuat dari virus yang dilemahkan atau terinaktivasi sehingga memicu imunitas protektif pejamu tanpa menyebabkan penyakit. Terdapat dua jenis dari *whole virus vaccine* seperti *live attenuated* dan *inactivated vaccines*. Pada kasus COVID-19, SARS-CoV-2 yang dilemahkan telah digunakan sebagai vaksin teratenuasi sehingga dapat bereplikasi seperti SARS-CoV-2 namun tidak menyebabkan sakit. Sementara untuk vaksin terinaktivasi memiliki materi genetik yang bersifat non-infeksius dan tidak bisa bereplikasi namun dapat memicu respon imun. Kedua vaksin tersebut akan mengandung seluruh atau bagian dari SARS-CoV-2, namun dapat memulai respon imun yang berbeda. *Live attenuated vaccines* dapat menstimulasi respon imun seluler dan humoral. Sebagai pembeda, vaksin terinaktivasi hanya dapat memicu respon humoral terhadap SARS-CoV-2. Berbagai vaksin tipe ini yang telah digunakan antara lain adalah CoronaVac, CoviVac, Sinopharm-Wuhan, dan lain-lain. Masih ada beberapa vaksin lain yang masih dikembangkan dalam fase pre-klinik maupun klinik (Rahman et al., 2022).

2.2.2 **Vaksin Vektor Virus**

Vaksin jenis ini menggunakan hasil translasi sel-sel pejamu untuk memproduksi antigen dibandingkan menggunakan antigen sendiri. Dengan adanya metode ini, vektor (virus termodifikasi) digunakan untuk membawa gen pengode antigen (SARS-CoV-2) yang mengodekan protein permukaan (protein S) pada virus menuju sel-sel manusia melalui virus termodifikasi lain. Terdapat dua tipe dari jenis vaksin ini, yaitu vaksin vektor virus yang bereplikasi dan tidak bereplikasi. Setelah memasuki sel, vektor virus yang bereplikasi akan memproduksi *whole viral particles* di sel pejamu dan membentuk antigen vaksin (SARS-CoV-2 *spike protein*). Sebagai pembanding, pada vaksin vektor virus non-

maka tidak membentuk *whole viral particles* di sel pejamu namun dapat uk antigen vaksin saja. Vaksin vektor virus untuk SARS-CoV-2 yang adalah tipe non-replikasi seperti *Sputnik Light*, *Covishield*, *Ad26.COV2.S*



dan lain-lain. Untuk vaksin vektor virus bereplikasi masih dikembangkan dalam fase klinik (Rahman et al., 2022).

2.2.3 Vaksin Subunit Protein

Vaksin subunit protein mengandung bagian antigenik yang dipurifikasi dari virus yang dituju (bukan *whole virus* yang memicu respon imun). Terdapat dua tipe yaitu vaksin polisakarida dan konjugata. Vaksin polisakarida berasal dari dinding sel virus sementara vaksin konjugata berasal dari ikatan polisakarida dengan protein karier untuk meningkatkan respon imun. Contoh vaksin subunit protein antara lain adalah EpiVacCorona, Abdala/CIGB-66, ZF2001 dan MVC-COV1901 serta beberapa vaksin lain yang sedang dikembangkan dalam fase pre-klinik dan fase klinik (Rahman et al., 2022).

2.2.4 Vaksin Asam Nukleat

Vaksin asam nukleat dibentuk dengan mendayagunakan material genetik dari berbagai virus untuk menyediakan imunitas terhadap partikel virus dengan mengodekan antigen virus. Vaksin asam nukleat memiliki dua tipe seperti vaksin DNA dan RNA. Pada vaksin berbasis DNA, bagian-bagian DNA mengodekan antigen virus (antigen spesifik) akan dilekatkan pada plasmid bakteri dan kemudian diinjeksikan ke sel pejamu melalui elektroporasi, *gene gun* atau enkapsulasi nanopartikel untuk memproduksi antigen virus yang dituju. Pada vaksin RNA, antigen virus (antigen spesifik) akan mengodekan *messenger RNA* (mRNA) atau *self-amplifying RNA* (saRNA) yang nantinya akan mengodekan antigen virus melalui proses seluler. Komponen RNA (mRNA atau saRNA) di dalam vaksin RNA dapat diinjeksikan melalui nanopartikel mengikuti enkapsulasi atau diberikan menuju sel menggunakan metode yang mirip untuk penggunaan vaksin DNA. Ketika sudah sampai sel, DNA atau RNA mulai mengodekan antigen di dalam sitoplasma sel, kemudian akan melihat permukaan sel, di mana dapat bertemu oleh sel-sel imun dan memicu respon imun. Tipe-tipe dari respon

umum adalah sel T CD8⁺ termediasi imun dan imunitas termediasi oleh produksi sel B dan sel T *helper*. Vaksin DNA maupun RNA akan memicu imunitas termediasi sel B dan sel T walaupun memiliki struktur



berbeda. Vaksin-vaksin DNA memiliki risiko adanya integrasi DNA dengan DNA pejamu, di mana vaksin RNA tidak memberikan risiko tersebut. Lebih lanjutnya, vaksin RNA membutuhkan temperatur penyimpanan yang lebih dingin dibandingkan vaksin DNA. Sebagian besar vaksin asam nukleat masih dalam pengembangan (Rahman et al., 2022).

2.2.5. *Virus-like Particles (VLP)*

Virus-like particles (VLP) memiliki multimer protein yang mengimitasi virus asli, di mana tidak memiliki materi genetik dan tidak infeksius. Partikel-partikel sintesis dapat saling konsolidasi antar lebih dari satu tipe protein yang berperan dalam pembentukan VLP. VLP akan menstimulasi respon imun termediasi sel B dan sel T dengan *antigen-presenting cells (APC)*. Sistem imun akan mengenali VLP sebagai virus-virus asli di mana akan meningkatkan respon imun. Vaksin sebagian besar berbasis adjuvan karena buruknya imunogenesitas dari VLP. Vaksin-vaksin yang tergolong VLP masih dalam pengembangan (Rahman et al., 2022).

2.3 Vaksin Rekombinan Subunit Protein COVID-19 Ditambahkan Vaksin Rekombinan

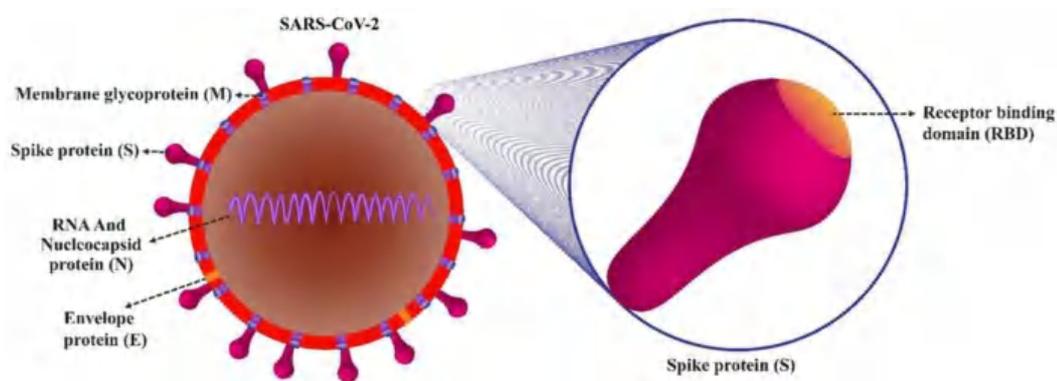
Vaksin subunit berbasis fragmen mikroorganisme memiliki kemampuan untuk memberikan efek proteksi tanpa efek samping inflamasi, alergi dan respon autoimun. Vaksin subunit hanya mengandung komponen antigenik patogen yang dibutuhkan untuk memicu respon imun efektif. Sebuah polisakarida, asam nukleat atau protein dapat digunakan sebagai antigen (Heidary et al., 2022).

Subunit protein yang mengandung produk spesifik dari virus dibandingkan partikel virus yang lengkap dapat digunakan untuk memicu respon imun. Sebagai tambahan terhadap protein aksesoris, SARS-CoV-2 memiliki protein struktural maupun non-struktural. Protein S, protein M dan protein E merupakan protein-protein yang menyusun utama SARS-CoV-2. Protein-protein tersebut berada di



osfolipid bilayer dari virus dan di protein nukleokapsid (N) yaitu inti
oprotein. Protein S dengan berikatan pada *angiotensin-converting*
(ACE2) akan memfasilitasi pelekatan sel pejamu dan masuknya virus.

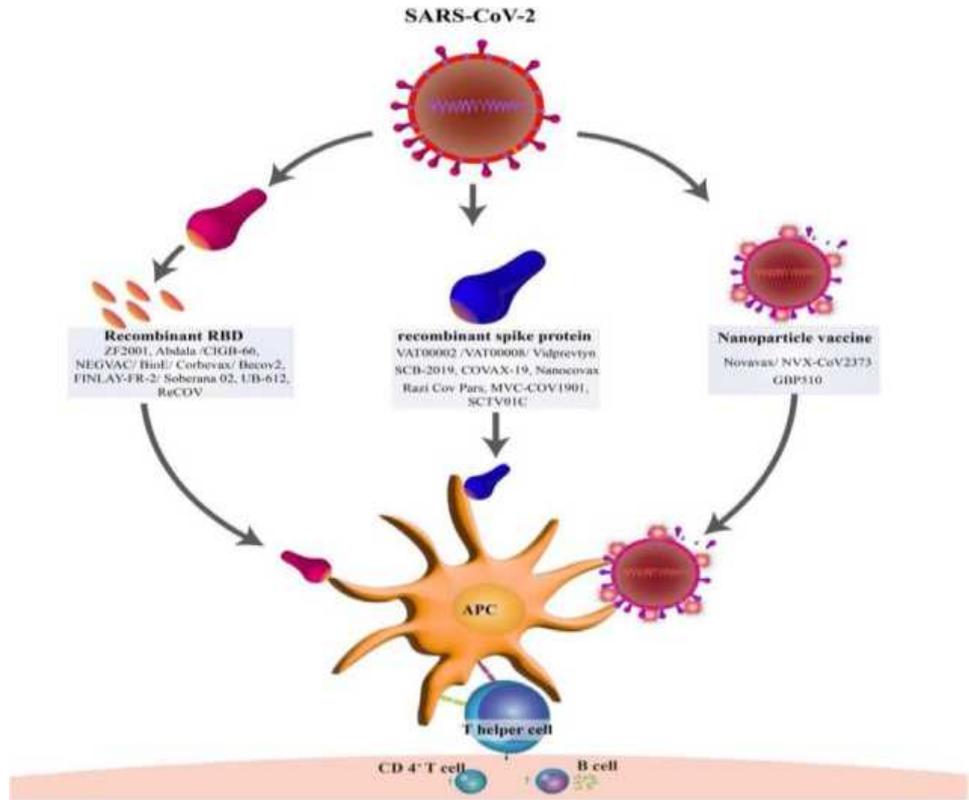
Protein S tersusun oleh dua subunit (S1 dan S2). Subunit S1 merupakan *C-terminal receptor-binding domain (RBD)* yang mendeteksi reseptor, dan subunit S2 digunakan untuk fusi membran yang dibutuhkan untuk masuk ke dalam sel pejamu. Protein M berperan penting dalam pembentukan *virion envelope*. Antibodi akan menetralkan komponen dari vaksin SARS-CoV-2. Protein E sangat penting untuk infeksi SARS-CoV-2 dan protein N akan berikatan pada genom RNA virus dan membentuk heliks (Heidary et al., 2022).



Gambar 2. 1 Protein Struktural dari SARS-CoV-2 (Heidary et al., 2022)

Protein S pada SARS-CoV-2 menjadi target ideal untuk pengembangan vaksin pada berbagai modalitas karena antigenesitas dan potensinya yang tinggi dalam menginduksi respon imun yang besar. Akan tetapi, oleh karena beberapa komponen virus termasuk dalam vaksin subunit protein yang tidak memberikan kompleksitas lengkap dari antigen virus, efek protektifnya mungkin terbatas dan memicu respon imun yang tidak seimbang (Heidary et al., 2022).





Gambar 2. 2 Tipe Vaksin Subunit Protein terhadap SARS-CoV-2 (*Heidary et al., 2022*)

Seperti yang telah dijelaskan dalam sub-bab sebelumnya mengenai beberapa tipe vaksin yang ada, ternyata vaksin subunit protein diketahui memberikan manfaat lebih besar dalam aspek keamanan dan stabilitasnya. Sebagai tambahan, imunogenesitas dari antigen berbasis protein dapat ditingkatkan melalui kombinasi dengan adjuvan poten. Banyak vaksin berbasis protein telah dikembangkan untuk melawan infeksi SARS-CoV-2. Salah satu vaksin yang tengah dikembangkan adalah vaksin yang menggunakan trimer protein S sebagai antigen dengan vaksin rekombinan sebagai adjuvan (Yang et al., 2023).

Vaksin ini mengombinasikan versi trimerik dari *spike protein* SARS-CoV-2 (S-Trimer) dengan adjuvan (dapat berupa AS03 atau CpG/Alum). *Spike protein*



an dalam bentuk alamiah di dalam vaksin sehingga memberikan respon yang lebih efektif. S-trimer adalah rekombinan dari gabungan protein SARS-CoV-2 yang diproduksi di dalam sel-sel ovarium hamster menggunakan

teknologi *Trimer-Tag*. S-Trimer akan mempertahankan struktur trimerik dari protein S alami di kondisi prefusi dari epitop antigenik, yang dibutuhkan untuk netralisasi virus dan strukturnya akan berikatan pada ACE2 dengan afinitas yang tinggi.

Pada penelitian pre-klinik, diketahui bahwa vaksin ini dapat memicu respon imun humoral maupun seluler di berbagai spesies hewan. Selain itu ada peran untuk imunitas protektif terhadap infeksi SARS-CoV-2 pada primata non-manusia. Hal ini juga disertai oleh tidak adanya indikasi dari perburukan penyakit.

Pada penelitian uji klinis fase 1 yang telah dilakukan, diketahui bahwa sebagian besar populasi yang dilakukan uji klinis dengan vaksin rekombinan subunit protein COVID-19 ditambah vaksin rekombinan memberikan efek samping ringan yang mirip bahkan tidak ada yang mengalami demam. Efikasi dari vaksin dinilai dengan pengukuran IgG spesifik untuk *spike protein* SARS-CoV-2 setelah dosis ke-2 yang bersifat *dose-dependent* (semakin tinggi dosis maka akan semakin tinggi kadar IgG). Aktivitas netralisasi juga terdeteksi. Bahkan untuk respon imun seluler telah terbukti efektif dengan tingginya kadar sel-sel yang menghasilkan IFN- γ . Secara garis besar, vaksin rekombinan subunit protein COVID-19 ditambah vaksin rekombinan memiliki aspek keamanan yang ditoleransi dengan baik oleh penerima vaksin dan memicu respon imun yang tinggi (S.-M. Hsieh et al., 2021).

Lebih lanjut pada uji klinis fase 2/3 menilai imunogenesitas dan kemampuan netralisasi antibodi dari vaksin rekombinan subunit protein COVID-19 ditambah vaksin rekombinan. Hasilnya menunjukkan pada kelompok tanpa riwayat pajanan SARS-CoV-2 didapatkan bahwa antibodi netralisasi terhadap prototipe virus akan meningkat 2 minggu pasca dosis ke-2 (hari ke-36) dibandingkan dengan data awal dengan laju serokonversi sebesar 82,5%. Sementara pada kelompok dengan riwayat pajanan SARS-CoV-2 didapatkan peningkatan antibodi netralisasi sebesar 48,3 kali lipat dibandingkan data awal dengan laju serokonversi 92,4%. Bahkan diketahui juga vaksin ini memberikan

is netralisasi silang terhadap sembilan varian SARS-CoV-2 termasuk micron (Buntinx et al., 2023).



2.4 Faktor-Faktor Individu yang Memengaruhi Efikasi dari Vaksin COVID-19

Efikasi dari vaksin akan bervariasi untuk setiap individu dan populasi di mana imunogenesitas dari vaksin akan dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya adalah faktor pejamu (individu). Faktor pejamu yang sering dikaitkan dengan efikasi dari vaksin COVID-19 antara lain usia, jenis kelamin, status nutrisi, peran mikrobiota saluran cerna, polimorfisme genetik dan sistem imun pejamu (Falahi & Kenarkoohi, 2022).

2.4.1 Usia

Usia diketahui menjadi faktor penting yang memengaruhi respon vaksin, terutama pada usia ekstrem (bayi dan usia lanjut). Bayi memiliki respon imun termediasi sel yang lemah dan tidak memiliki sistem imun yang matur sehingga produksi antibodinya rendah. Sebagai perbandingan, antibodi-antibodi maternal dapat berinteraksi dengan respon vaksinasi pada bayi. Imunisasi maternal selama kehamilan dapat memproteksi bayi di satu bulan pertama kehidupan, tetapi bisa memberikan efek samping yang dipertimbangkan bahwa antibodi maternal melekat pada epitop vaksin di bayi dan mencegah adanya presentasi epitop vaksin ke sel B dan aktivasi sel B sehingga menurunkan produksi antibodi. Untuk kondisi ini, neonatus mungkin memberikan respon lemah terhadap vaksin (Falahi & Kenarkoohi, 2022).

Dengan adanya penuaan, sistem imun menurun. Populasi usia lanjut memiliki respon imun yang lebih lemah dan diketahui memiliki respon lebih rendah terhadap berbagai vaksin (termasuk vaksin flu musim) dibandingkan populasi usia menengah. Perubahan sistem imun pada usia lanjut menyebabkan *immunosenescence* di mana dipengaruhi oleh penurunan kekuatan sistem imun secara signifikan. *Immunosenescence* dapat memicu untuk respon imun yang lebih rendah terhadap vaksin. Inflamasi meningkat dengan usia, fenomena ini disebut sebagai *inflammaging*. Mekanisme *inflammaging* berkaitan dengan usia yang

merupakan kondisi inflamasi derajat rendah (Falahi & Kenarkoohi,

ada penelitian terkini diketahui bahwa adanya heterogenesitas dari respon



imun dependen usia terhadap vaksin SARS-CoV-2 BNT162b2 pasca dosis pertama. Kadar antibodi lebih rendah pada usia lanjut dibandingkan dengan usia yang lebih muda pasca dosis pertama vaksin, terutama yang berusia > 80 tahun. Pada penelitian lain, titer netralisasi lebih tinggi pada kelompok usia muda dibandingkan usia lanjut dari pemberian dosis pertama vaksin mRNA (Falahi & Kenarkoohi, 2022).

2.4.2 Jenis Kelamin

Respon imun bervariasi antar dua jenis kelamin di mana memberikan disparitas jenis kelamin terhadap respon vaksin. Perempuan memiliki titer antibodi inhibisi hemaaglutinasi dibandingkan laki-laki pasca vaksin influenza. Contoh lain adalah pada pemberian vaksin H1N1 terinaktivasi pada mencit jantan dan betina di mana menginduksi imunitas melalui antibodi. Pasca vaksinasi, mencit betina memiliki respon antibodi yang lebih tinggi. Bila dibandingkan dengan antibodi dari mencit jantan, antibodi-antibodi dari betina yang divaksinasi lebih efektif dalam memproteksi jantan tanpa riwayat pajanan dan betina selama pajanan akan virus H1N1, dan proteksi ini berkaitan dengan spesifisitas dan afinitas yang lebih tinggi dari antibodi-antibodi terhadap virus H1N1 pada mencit betina (Falahi & Kenarkoohi, 2022).

Penelitian yang menganalisis hubungan jenis kelamin dengan efikasi vaksin COVID-19 masih belum ada. Akan tetapi berdasarkan sebuah meta analisis dari vaksin COVID-19 menunjukkan bahwa efikasinya lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan, di mana risiko infeksi baru pada laki-laki lebih rendah dibandingkan perempuan pasca vaksinasi (33% lebih jarang terinfeksi). Hal ini mungkin diperankan oleh hormon seks dan kromosom X yang berperan dalam gen pengatur imunitas maupun gen Tlr7 yang berlokasi pada kromosom seks. Tingginya kadar testosteron akan merepresi respon vaksin pada laki-laki namun pernyataan ini masih bersifat kontroversial (Falahi & Kenarkoohi, 2022).



Status Nutrisi

Respon imun yang efektif dibentuk oleh pejamu dengan adanya status gizi yang optimal. Bukti yang menunjukkan bahwa vaksin sering kurang efektif

di negara-negara pendapatan rendah-menengah dibandingkan negara dengan pendapatan tinggi. Svitamin dan mineral dibutuhkan untuk membentuk respon imun yang efektif. Defisiensi mikronutrien mungkin memicu gangguan respon imun sehingga terjadi respon vaksin yang lemah. Salah satu hal yang penting adalah terkait defisiensi zat besi. Defisiensi zat besi sangat umum di mana hal ini menyebabkan buruknya respon vaksin. Defisiensi zat besi dan anemia pada waktu vaksinasi anak di Kenya dilaporkan sebagai faktor prognostik dari rendahnya respon terhadap beberapa vaksin termasuk difteri, pneumococcal dan pertusis. Sebagai tambahan, penggunaan suplementasi zat besi di waktu vaksinasi measles memperkuat imunogenesitas vaksin (Falahi & Kenarkoohi, 2022).

Hubungan antara status besi dan sistem imun masih belum dimengerti secara jelas. Akan tetapi, defisiensi besi akan memberikan efek negatif terhadap sistem imun adaptif dan menyebabkan respon vaksin yang buruk. Besi dibutuhkan untuk perkembangan limfosit dan mutasi homozigot dari *transferrin receptor protein 1* menyebabkan imunodefisiensi dan penurunan hitung sel B memori pada anak (Falahi & Kenarkoohi, 2022).

Kemudian obesitas juga memberikan pengaruh pada respon imun di mana individu dengan obesitas berkaitan dengan peningkatan akan kerentanan terhadap penyakit infeksi. Obesitas akan memicu inflamasi kronik dan disregulasi respon imun termasuk gangguan dalam produksi sitokin, penurunan fungsi dari sel *natural killer*, perubahan keseimbangan sel $CD8^+/CD4^+$ dan penurunan respon terhadap vaksin virus (Falahi & Kenarkoohi, 2022).

Obesitas berkaitan dengan respon imun yang rendah terhadap hepatitis B. Hasilnya penelitian menunjukkan bahwa indeks massa tubuh (IMT) yang lebih dari 25 memberikan respon imun terhadap vaksinasi hepatitis B lebih rendah dibandingkan individu yang memiliki $IMT < 25$. Respon humoral pasca vaksinasi COVID-19 menjadi kurang efektif pada individu dengan obesitas dibandingkan individu tanpa obesitas. Sehingga obesitas merupakan faktor risiko untuk keparahan infeksi COVID-19 dan obesitas merupakan variabel yang

ruhi efikasi dari vaksin. Intervensi seperti penurunan berat badan diperlukan untuk meningkatkan efektivitas dari vaksin COVID-19 (Falahi & Kenarkoohi, 2022).



2.4.4 Mikrobiota Saluran Cerna

Mikrobiota saluran cerna manusia membentuk simbiosis mikroba yang berperan sebagai rintangan dan memiliki banyak aktivitas dalam saluran cerna. Umumnya diisi oleh anaerob obligat. Dua filus bakteri utama sebagai flora normal antara lain adalah *Bacteroidetes* dan *Firmicutes*. Mikrobiom saluran cerna terlibat dalam digesti dan absorpsi nutrisi dan memproduksi sejumlah metabolit di saluran cerna (Falahi & Kenarkoohi, 2022).

Sebanyak 70% sel-sel imun berlokasi di saluran cerna, flora normal saluran cerna memiliki efek regulasi yang luas dalam sistem imun. Dalam kata lain, terdapat peran aktif antara mikrobiota dan imunitas saluran cerna, di mana respon imun *innate* dan adaptif dipengaruhi oleh mikrobiota saluran cerna di mana berperan sebagai efek imunomodulasi. Mekanisme mikrobiota untuk memengaruhi respon vaksinasi masih dalam pencarian walaupun hubungan antara komposisi mikrobiota individu dan respon vaksin telah dilaporkan. Tingginya prevalensi dari *Firmicutes* berkaitan dengan respon selular dan humoral kuat terhadap vaksin oral. Tingginya *Proteobacteria* berkaitan dengan respon imun yang lebih rendah. Kemampuan untuk manipulasi mikrobiota (seperti intervensi nutrisi, probiotik dan rasionalisasi antibiotik oral) akan memodulasi respon imun (Falahi & Kenarkoohi, 2022).

2.4.5 Polimorfisme Genetik

Genetika dari pejamu merupakan satu faktor yang memengaruhi luaran vaksin. Penelitian-penelitian yang ada telah menunjukkan bahwa ada asosiasi antara polimorfisme HLA dan respon vaksin. Satu penelitian menunjukkan bahwa HLA-DPB1*02:02, DPB1*03:01 dan DPB1*14:01 berkaitan dengan peningkatan respon antibodi terhadap vaksin HBV. Sebuah penelitian melaporkan juga adanya peran polimorfisme genetik pejamu terhadap serokonversi dari vaksin influenza. Hubungan antara polimorfisme faktor genetik pejamu dan luaran vaksin sudah dilaporkan namun masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Falahi & Kenarkoohi, 2022).



2.4.6 Penyakit Komorbid

Respon imun SARS-CoV-2 *Spike-specific* baik selular dan adaptif meningkat setiap pemberian dosis vaksin dan secara progresif menurun pada individu usia lanjut dan individu dengan komorbiditas yang lebih banyak. Temuan ini berkontribusi terhadap pemahaman respon vaksin pada individu yang memiliki resiko tinggi COVID-19 berat dan rawat inap (Dietz et al., 2023).

Amraotkar dkk menemukan bahwa <1% populasi gagal memberikan respons yang adekuat terhadap vaksin terutama pada populasi diabetes (10,7%), hipertensi (33,7%), dan kanker (6,8%) tinggi (Amraotkar et al., 2022). Huang dkk melaporkan bahwa subjek dengan komorbiditas yang lebih banyak memiliki respon serologis yang buruk terhadap 3 dosis vaksinasi COVID-19 (Huang et al., 2023).

Temuan dalam penelitian pada hewan menunjukkan kontribusi respons imun humoral dan seluler terhadap perlindungan dari infeksi SARS-CoV-2. Oleh karena itu, penting untuk memahami kedua bagian tersebut setelah vaksinasi terhadap SARS-CoV-2. Sel B dan antibodi merupakan komponen penting dari memori imunologis terhadap infeksi saluran pernapasan. Oleh karena itu, sebagian besar penelitian vaksin mRNA SARS-CoV-2 berfokus pada karakterisasi respons humoral pasca imunisasi. Penelitian sebelumnya menemukan korelasi antara tingkat antibodi dan perlindungan terhadap COVID-19 yang disebabkan oleh strain asli Wuhan-B serta varian Alpha dan Delta. Selain itu, penelitian observasional menunjukkan bahwa vaksin mRNA SARS-CoV-2 menginduksi imunitas seluler yang dibuktikan dengan sel T CD4+ dan CD8+ spesifik SARS-CoV-2 Spike yang bertahan setidaknya selama 6 bulan pasca imunisasi, dengan besaran CD4+ sel melebihi sel T CD8+. Pada individu dalam masa pemulihan, respons sel T CD4+ dan CD8+ yang kuat terhadap SARS-CoV-2 Spike juga telah dilaporkan. Respons seperti ini dikaitkan dengan penurunan derajat keparahan penyakit. Berkurangnya respons imun bawaan karena aktivasi *antigen presenting cell* (APC) yang tidak mencukupi atau

respons imun bawaan dan adaptif pada keadaan imunokompromais (Amraotkar et al., 2022).





Optimized using
trial version
www.balesio.com