

NEUTRALIZING ANTIBODY TERJADI PADA MANUSIA DARI VIRUS SARS-COV-2 AKIBAT VAKSIN YANG BEREDAR DI INDONESIA

Nyai A.S.S.P. Helmi¹, Keri Lestari²

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

nyaiayusylfiasph@gmail.com

diserahkan 15/06/2021, diterima 01/02/2022

ABSTRAK

Kebutuhan akan vaksin untuk menanggulangi Covid-19 semakin meningkat. Penelitianpun digencarkan untuk mendapatkan vaksin yang lebih baik dari segi efektivitas dan keamanannya. Selain itu, dilihat pula respon yang terjadi didalam tubuh setelah diberikan vaksinasi. Antibodi penetral adalah penanda kekebalan tubuh terhadap infeksi berulang dari virus yang sama dan muncul sebagai respon tubuh setelah diberikan vaksinasi. Peneliti dari seluruh dunia berpacu dengan waktu mengembangkan vaksin dengan efek yang terbaik. Dari vaksin-vaksin tersebut pemerintah telah menetapkan beberapa vaksin yang akan digunakan di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk merangkum antibodi penetral dan sel yang berkontribusi terhadap kekebalan tubuh yang muncul setelah dilakukannya vaksinasi. Sehingga didapatkan informasi terkait antibodi penetral yang muncul dan efektivitas vaksin tersebut dalam menjaga kekebalan tubuh. Selain itu, didapatkan pula informasi terkait efek samping yang didapat setelah vaksinasi. Metode yang dilakukan pada *review* ini adalah pencarian literatur yang telah dipublikasi dari basis data *google scholar* dengan rentang tahun 2020-2021. Didapatkan 33 jurnal yang termasuk kedalam kriteria inklusi yang ditentukan. Vaksin yang beredar di Indonesia memiliki respon antibodi penetral setelah vaksinasi, kecuali produk vaksin COVID-19 produksi PT Bio Farma yang tidak ditemukan data terkait antibodi penetral.

Kata Kunci: Antibodi penetral, COVID-19, vaksin

ABSTRACT

The need for vaccines to cope with Covid-19 is increasing. Research was launched to get a better vaccine in terms of effectiveness and safety. In addition, it is also seen the response that occurs in the body after vaccination. Neutralizing antibodies are markers of the body's immunity against recurrent infections of the same virus and appear as a response of the body after vaccination. Researchers from around the world are racing against the clock to develop a vaccine with the best effects. From these vaccines the government has determined several vaccines that will be used in Indonesia. This study aims to summarize neutralizing antibodies and cells that contribute to the immunity that arises after vaccination. So that information related to neutralizing antibodies that appear and the effectiveness of the vaccine in maintaining immunity. The method used in this review is a literature search that has been published from the Google Scholar database with a range of 2020-2021. There were 33 journals that were included in the specified inclusion criteria. Vaccines circulating in Indonesia have a neutralizing antibody response after vaccination, except for the COVID-19 vaccine product produced by PT Bio Farma for which no data on neutralizing antibodies was found.

Keywords: Neutralizing antibody, COVID-19, vaccine

PENDAHULUAN

Pandemi *Coronavirus Disease* (COVID-19) yang melanda menggemparkan dunia. Covid-19 adalah penyakit yang disebabkan virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) (WHO, 2021) dengan gejala diantaranya seperti demam, batuk, bersin, dan sesak napas (Rothan HA dan Byrareddy SN, 2020). Dari World Health Organization (WHO) (2021) data update mingguan yang diposting pada 11 Mei 2021 disebutkan bahwa angka kasus COVID-19 di dunia adalah 5,5 juta kasus dengan jumlah 90.000 kematian. Indonesia pun tak terkecuali menjadi negara yang juga ikut terdampak akibat COVID-19 ini. Data update dari Komite Penanganan COVID-19 dan Pemulihan Ekonomi Nasional (KPCPEN) tanggal 15 Mei 2021 dinyatakan bahwa kasus konfirmasi COVID-19 yang tercatat adalah 1.736.670 kasus dengan 47.967 kematian (WHO, 2021). Angka ini dapat terus meningkat apabila protokol kesehatan tidak dilakukan dengan sebaik-baiknya dan himbauan untuk tidak berkerumun tidak dipatuhi.

Penerapan protokol kesehatan adalah langkah preventif untuk menanggulangi covid. Protokol kesehatan yang di sosialisasikan oleh pemerintah adalah 3M yaitu memakai masker, mencuci tangan dengan sabun atau *hand sanitizer*, dan menjaga jarak minimal 1 meter dengan orang lain. Bahkan program tersebut telah ditingkatkan menjadi 5M dengan tambahan menghindari kerumunan dan mengurangi mobilitas. Pemerintah juga terus aktif dengan gerakan 3T sebagai upaya untuk menekan penyebaran virus, yaitu *testing* (pengujian), *tracing* (pelacakan) dan *treatment* (tindak lanjut) yang dilakukan dan didukung oleh seluruh lapisan masyarakat. Selain itu langkah yang dilakukan pemerintah adalah dengan vaksinasi. Vaksin diharapkan dapat menjadi solusi dalam menghadapi pandemi covid-19 ini

(Kemenkes RI, 2020; Satgas COVID-19, 2021). Vaksin adalah produk biologi yang didalamnya berisi antigen yaitu zat yang dapat sistem imun untuk memproduksi antibodi. Vaksin terdiri dari produk biologi dari kuman yang telah dilemahkan, dimatikan atau direkayasa genetik. Cara kerja dari vaksin ini adalah ketika vaksin dimasukan ke dalam tubuh manusia maka akan meningkatkan sistem kekebalan tubuh manusia atau disebut juga sistem imunitas dengan memproduksi antibodi yang akan melawan antigen dari vaksin tersebut (Satgas COVID-19, 2021). Vaksin yang beredar di Indonesia diantaranya yaitu Sinovac Biotech Ltd, PT. Bio Farma, AstraZeneca, Sinopharm, Moderna, Pfizer-BioNTech dan Novavax (Satgas COVID-19, 2021). Setelah seseorang mendapatkan vaksinasi maka terjadi reaksi perlindungan tubuh terhadap infeksi virus tujuan vaksin. Antibodi penetral (Nabs) memiliki peran penting dalam hal ini. Selain itu antibodi penetral ini merupakan penanda kekebalan tubuh terhadap infeksi berulang dari virus yang sama. Durasi kekebalan tubuh ini akan berlangsung seumur hidup (Klasse dan Moore, 2012). Vaksin yang efektif dalam melawan Covid-19 membutuhkan antibodi penetral dan komponen seluler yang dirangsang oleh Th1 (Sel T Helper 1) (Ewer KJ *et al*, 2021). Respon sel T telah dibuktikan penting untuk pembersihan virus akut, perlindungan dari infeksi virus Corona selanjutnya (Zhao *et al*, 2015; Prompetchara *et al*, 2020). Namun terlepas dari manfaatnya perlu diwaspadai bahwa badai sitokin yang disebabkan respon sel T yang berlebihan merupakan patogenesis covid-19 maka respon sel T yang dihasilkan dari vaksin SARS-CoV-2 perlu dikontrol dengan baik untuk menghindari imunopatologi (Zheng *et al*, 2020). Masyarakat dunia saat ini masih terus berharap dengan semakin berkembangnya vaksin yang diteliti oleh peneliti di seluruh dunia maka semakin cepat pula

kondisi pandemi ini menemukan jalan keluarnya.

METODE

Metode yang dilakukan dalam menyusun *literature review* ini adalah dengan meninjau literatur yang telah dipublikasi. Peninjauan literatur ini termasuk peninjauan data, pengumpulan data, dan menganalisis data yang dipilih secara seksama. Literatur didapatkan dengan melakukan pencarian dari basis data *google scholar* dengan rentang tahun publikasi artikel 2020-2021 menggunakan kata kunci "*neutralizing antibody*", "*AZD1222 neutralizing antibody*", "*vaksin adenovirus*", "*PiCoVacc*" *neutralizing antibody*, *mRNA-1273 neutralizing antibody*, *BBIBP-CorV neutralizing antibody*, "*BNT162*" *neutralizing antibody*, *KIPI*, *COVID-19 Post-vaccinated incidents, side effects after vaccination*. Diperoleh 33 jurnal yang digunakan dalam artikel ini dan termasuk kedalam kriteria inklusi yang ditentukan oleh penulis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Setelah proses vaksinasi terdapat beberapa sel yang berkontribusi dalam respon imun tubuh. Efektor dari sistem imun adaptif memiliki peran yang saling melengkapi dalam pertahanan infeksi virus. Sementara antibodi penetralisir adalah garis pertahanan pertama, limfosit T sitotoksik CD8⁺ (CTLs) berkontribusi pada pembersihan virus dari kompartemen intraseluler yang tidak dapat diakses oleh antibodi penetral. Sel T CD4⁺ spesifik antigen memiliki fungsi pengaturan kekebalan, termasuk penyediaan bantuan serumpun untuk sel B dan sel T CD8⁺, dukungan generasi memori, serta tidak langsung (misalnya melalui IFN γ) atau langsung (melawan MHC kelas II mengekspresikan sel target) aktivitas sitotoksik (Sahin *et al*, 2020).

Covid-19 yang merajalela perlu untuk segera ditanggulangi. Peneliti dari seluruh dunia sedang berusaha memproduksi vaksin

yang aman dan efektif terhadap virus SARS-CoV-2. Penelitian dilakukan diantaranya yaitu respon yang terjadi setelah dilakukan vaksinasi dan efektivitas dari masing-masing vaksin. Vaksin yang ditujukan untuk menanggulangi Covid-19 di Indonesia yaitu *Sinovac Biotech Ltd*, *PT. Bio Farma*, *AstraZeneca*, *Sinopharm*, *Moderna*, *Pfizer-BioNTech*, dan *Novavax*. Vaksin tersebut terdiri dari jenis vaksin mRNA, vaksin protein subunit, vaksin Adenovirus, dan vaksin *inactivated virus* (Kemenkes, 2020).

Sinovac Biotech Ltd

Vaksin yang dikembangkan oleh Sinovac dengan nama CoronaVac (sebelumnya bernama PiCoVacc) merupakan vaksin yang mengandung virus yang tidak aktif dan *adjuvant* tawas (alum) (Gao *et al*, 2020). Vaksin ini memiliki kelebihan yaitu aman dikarenakan patogennya sudah mati. Selain kelebihan metode vaksin ini memiliki kerugian pula seperti rusak antigen sehingga terjadi imunogenitas suboptimal akibat dari proses inaktivasi, memerlukan *adjuvant* untuk meningkatkan kapasitas memicu kekebalan tubuh dan memerlukan dosis dorongan (*booster doses*). Pada percobaan fase 2 didapatkan data antibodi penetral sebesar 92,4% dan 97,4% dari peserta yang mendapatkan dua dosis (3 mcg vaksin) masing-masing dengan jarak pemberian 2 atau 4 minggu. Selain itu didapatkan pula data bahwa titer antibodi penetral menurun dengan bertambahnya usia, hal ini sejalan dengan kondisi pasien COVID-19. Sehingga pada manula mungkin perlu dilakukan peningkatan dosis atau dosis ekstra dari *CoronaVac* (Zhang *et al*, 2020). Dari penelitian Gao Q, *et al* (2020) didapatkan bahwa *CoronaVac* yang diberikan kepada mencit, tikus dan primata bukan manusia (kera) terbukti aman, dengan tidak menimbulkan perubahan penting pada evaluasi analisis hematologi dan

biokimia dan tidak menunjukkan patologi yang berarti pada evaluasi histopatologis.

Oxford-AstraZeneca

Vaksin yang dikembangkan oleh peneliti dari Oxford-AstraZeneca dengan nama ChAdOx1-S (AZD1222) merupakan vaksin yang dibuat dengan metode non-replikasi dengan basis vektor virus adeno. Vaksin ini digolongkan menjadi jenis vaksin adenovirus (Mullard, 2020). Virus yang digunakan dalam vaksin jenis ini telah dimodifikasi agar tidak mampu bereplikasi tetapi tetap dapat membawa materi genetik yang disisipkan ke dalam sel (Lauer, Borrow, & Blanchard, 2017). Kelebihan dari vektor virus adalah tidak membutuhkan *adjuvant* tambahan untuk pemerianannya seperti vaksin sub-unit protein, karena vektor virus mampu menginduksi respon imun non-spesifik yang memiliki efek *adjuvant* (Rollier *et al*, 2011). Menurut penelitian Ewer, KJ., *et al* (2021) setelah vaksinasi dengan pemberian dosis tunggal vaksin ChAdOx1-S (AZD1222) diamati terjadinya aktivasi dan proliferasi dari sel B yang kuat, terdeteksinya antibodi anti-IgA dan Ig G, Respon IgG pada puncak respon menunjukkan respon IgG1 serta IgG3. IgG3 ini bertugas mengkoordinasi beberapa fungsi dari efektor antibodi dan mungkin dapat berpengaruh terhadap pemulihan pasca infeksi SARS-COV2. Selain itu vaksinasi dengan ChAdOx1-S (AZD1222) menginduksi respon Th1 (IFN- γ , IL-2 dan TNF- α) lebih kuat daripada Th2 (IL-5 dan IL-13).

Moderna and NIAID

Vaksin yang dikembangkan oleh Moderna Inc dan bekerja sama dengan Institut Nasional Alergi dan Penyakit Menular (NIAID) memiliki nama vaksin mRNA-1273. Vaksin ini merupakan vaksin jenis mRNA dengan pembawa *template*

mRNANYa adalah nanopartikel lipid sintesis (Mullard, 2020). Kelebihan vaksin jenis mRNA adalah respon imun yang meningkat, perkembangannya yang cepat, dan tidak adanya integrasi genom (Nicole *et al*, 2020). Dari penelitian Anderson, E. J., *et al* (2020) didapatkan adanya aktivitas serum penetral pada pasien setelah diberikan imunisasi kedua. Selain itu vaksin ini menghasilkan titer penetral virus yang tinggi pada fase 1 (Jackson *et al*, 2020; Anderson *et al*, 2020). Dari penelitian Jackson *et al* (2020) dilaporkan bahwa vaksin mRNA-1273 memiliki profil keamanan yang dapat diterima dan bersifat imunogenik sehingga antigen pada vaksin dapat merangsang respon imun pada pasien berusia 18 sampai 55 tahun. Vaksin mRNA-1273 akan menimbulkan respon sitokin CD4 yang kuat dan melibatkan sel Th1 dan respon sel Th2 yang minimal. Ketika diberikan dua suntikan vaksin ini dengan jarak 28 hari, pada tubuh pasien dihasilkan antibodi penetral yang memiliki respon serupa dengan serum penyembuhan diperoleh dari pasien yang telah pulih infeksi COVID-19. Pada tikus dan kera rhesus yang diberi vaksin mRNA-1273 kemudian diberi dosis tinggi SARS-CoV-2 intranasal didapatkan hasil virus dibersihkan dengan cepat dari saluran udara atas dan bawah (Corbett *et al*, 2020; Corbett dan Edward, 2020).

Novavax

Vaksin yang dikembangkan oleh Novavax dan bernama NVX-CoV2373 termasuk kedalam vaksin protein subunit. Vaksin jenis ini terdiri dari beberapa antigen yang memiliki immunogenisitas kuat sehingga mampu merangsang sistem imun inangnya secara efisien. Kelebihan dari vaksin protein subunit adalah aman dan mudah diproduksi. Namun seperti vaksin dengan virus yang dilemahkan, vaksin ini juga memerlukan penambahan bahan pembantu agar diperoleh

respon imun protektif yang kuat (Chen *et al*, 2020). Dari uji coba fase 1-2 yang dilakukan kepada orang dewasa sehat, didapatkan data vaksin NVX-CoV2373 memiliki profil keamanan yang baik dan berkaitan dengan antibodi penetral yang kuat dan adanya respon antigen spesifik CD4+ juga sel T (Shinde *et al*, 2021). Dari penelitian Jung-Hui Tian *et al* (2020) didapatkan bahwa NVX-CoV2373 dengan *adjuvant* berbasis saponin Matrix-M anti spike igG titer tinggi sehingga menghalangi virus SARS-CoV-2 spike protein berikatan dengan reseptor hACE2 manusia. Keadaan ini akan menetralkan virus dan melindungi tikus yang berperan sebagai hewan uji sehingga tidak adanya peningkatan penyakit pernapasan. Vaksin NVX-CoV2373 juga menginduksi respon sel-T CD4 + multifungsi IFN- γ , IL-2, dan TNF- α yang bias terhadap fenotipe Th1, dan menghasilkan sel B pusat germinal antigen-spesifik di limpa. Pada penelitian Guebre-Xabier *et al* (2020) diketahui potensi vaksin NVX-CoV2373 untuk melindungi jalur pernapasan atas dari replikasi virus dan jalur pernapasan bawah dari penyakit paru. Hal ini dilihat dari monyet *cynomolgus* yang divaksinasi dengan vaksin NVX-CoV2373 dan adjuvan Matrix-M memiliki sedikit dan bahkan tidak ada replikasi virus (sgRNA) yang dideteksi pada jalur pernapasan atas dan bawah. Vaksin NVX-CoV2373 pada hari ke 35 menghasilkan respon kekebalan tubuh melebihi tingkat pada serum pemulihan pasien covid-19 dan tidak ada efek samping serius yang terjadi, sehingga vaksin NVX-CoV2373 tampaknya aman digunakan pada manusia. Penambahan *adjuvant* menimbulkan efek peningkatan respon imun, hemat dosis antigen dan dapat memicu respon T helper 1 (Th1).

BioNTech and Pfizer

Vaksin yang diberi nama BNT162 adalah

vaksin yang dikembangkan oleh BioNTech dan Pfizer Inc. Vaksin BNT162 memformulasikan lipid nano partikel (LNP) dengan mRNA (Pardi *et al*, 2018). Vaksin ini dapat diklasifikasikan menjadi jenis vaksin mRNA seperti vaksin mRNA-1273 dari Moderna Inc. dan NIAID. BNT162b2 menghasilkan konsentrasi imunoglobulin G (IgG) pengikat S1 yang kuat dan titer penetral SARS-CoV-2. Dari penelitian yang dilakukan oleh Ugur Sahin *et al* (2020) disebutkan bahwa vaksinasi dengan BNT162b2 dosis terendah 1 g dapat menunjukkan ekspansi sel T CD4+ dan CD8+ yang kuat. Respon sel T menunjukkan pengenalan kekebalan dari beberapa epitop MHC I dan II independen, hal ini merupakan kelebihan dari BNT162b2 daripada variasi BNT162b1. Selain itu terdapat ekspresi dari Th1 dan tidak adanya respon imun Th2 yang berpotensi merusak (Liu *et al*, 2017; Lu R *et al*, 2020)

Sinopharm

Vaksin yang dikembangkan oleh peneliti dari *Beijing Institute of Biological Products and Sinopharm* bernama *b-propiolactone-inactivated virus vaccines* (BBIBP-CorV) merupakan vaksin dengan virus yang dibuat menjadi tidak aktif. Pada penelitian yang dilakukan oleh Shengli Xia *et al* (2020) didapatkan bahwa bahwa vaksin SARS-CoV-2 yang tidak aktif BBIBP-CorV dapat ditoleransi dan imunogenik pada orang sehat. Respon humoral yang cepat terhadap SARS-CoV-2 dicatat dari hari ke 4 setelah inokulasi pertama dan 100% serokonversi ditemukan pada semua peserta pada hari ke 42. Hari ke 0 dan 21 dan hari ke 0 dan 28 jadwal dua imunisasi menghasilkan antibodi penetral yang lebih besar secara signifikan titer dari jadwal hari 0 dan 14 dan jadwal imunisasi tunggal. Imunisasi dua dosis menggunakan dosis rendah (2 mg/dosis) dari vaksin BBIBP-CorV memberikan perlindungan

yang sangat efisien terhadap SARS-CoV-2 pada kera rhesus. Hal ini akan bermanfaat bagi penggunaan klinis lebih lanjut dari jenis vaksin tidak aktif dengan efek samping yang lebih sedikit. Pada kera pada kelompok dosis rendah dan tinggi tidak menunjukkan adanya virus yang terdeteksi di lobus paru setelah 7 hari di inokulasi (Wang *et al*, 2020).

PT Bio Farma

Vaksin produksi dari PT Bio Farma diberi nama Vaksin COVID-19,. PT Bio Farma mendapatkan bahan baku vaksin (*bulk vaccine*) dari Sinovac perusahaan asal China, kemudian mengolahnya menjadi vaksin yang siap pakai. Penggunaan bahan mentah ini dimaksudkan untuk mempercepat proses perkembangan vaksin. Vaksin COVID-19 ini telah mendapatkan izin penggunaan darurat (EUA), dan selanjutnya akan digunakan dalam program vaksinasi tahap kedua (BPOM,2021). Penulis tidak dapat menemukan data terkait antibodi penetral yang muncul setelah vaksinasi menggunakan Vaksin COVID-19 ini.

Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) terhadap Vaksin yang beredar di Indonesia

KIPI dapat diartikan sebagai kejadian yang tidak diinginkan atau merugikan, terjadi setelah menerima imunisasi diduga dikarenakan oleh imunisasi namun tidak selalu akibat penggunaan vaksin (Watson, 1997; WHO, 2012). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Safira dkk (2021) dari 124 responden didapatkan data KIPI vaksin CoronaVac yaitu derajat KIPI paling besar adalah saat pemberian vaksin tahap II dengan derajat gejala sedang sebanyak 54 reponden (43,54%). Gejala sedang yang dimaksud adalah gatal, demam, nyeri kepala, nyeri otot atau pegal-pegal, lesu, batuk/pilek, diare, muntah, dan kebas seluruh tubuh. Lalu diikuti dengan gejala ringan

sebesar 16,12% pada 20 responden dan gejala berat sebesar 3,41% pada 3 responden. Gejala ringan yang dimaksud adalah mengantuk, dan gejala berat yaitu mata bengkak dan ruam tersebar diare sebagian/seluruh lokasi dibagian tubuh.

Vaksin Astrazeneca dapat menyebabkan KIPI diantaranya demam selama 1-3 hari, bengkak, lemas, muntah, pusing, mual, kemerahan pada bekas suntikan, dan yang paling tidak dikehendaki adalah pembekuan darah yang dapat menyebabkan kematian. Dilaporkan pula satu hari setelah menerima vaksin dirasakan mengigil/gemetar disertai dengan kenaikan suhu, berkeringat, nyeri otot, merasa tidak enak badan dan berlangsung selama 1 atau 2 hari (Linda dan Estri, 2021; GOV, 2022).

Pada penelitian Miloslav *et al* (2021) dikategorikan vaksin Pfizer-BioNTech dan Moderna kedalam vaksin berbasis mRNA dan juga AstraZeneca-Oxford kedalam vaksin berbasis vektor virus. Pada vaksin berbasis mRNA (78,35) didapatkan paling banyak efek samping lokal daripada vaksin berbasis vektor virus (70,4%). Efek samping lokal tersebut adalah nyeri tempat bekas suntikan (75,6%), pembengkakan tempat suntikan (18%) dan tempat bekas suntikan kemerahan (10,4%). Pada efek samping sistemik terjadi sebaliknya lebih banyak vaksin berbasis vektor virus (87,2%) daripada vaksin berbasis mRNA (61%). Efek samping sistematik tersebut paling umum adalah sakit kepala/kelelahan, nyeri otot, malaise, menggigil dan nyeri sendi. Dilaporkan efek samping yang dirasakan terjadi paling banyak selama 1-3 hari. Efek samping oral terjadi paling umum pada penerima vaksin berbasis vektor virus dengan efek samping yang dimaksud adalah vesikel, perdarahan gingiva, halitosis, paranestesia oral, gangguan pengecap, pembengkakan mukosa dan bisul. Vaksin dari PT Biofarma, Sinopharm, Novavax

penulis tidak mendapatkan literatur terkait efek samping setelah vaksinasinya.

SIMPULAN

Dari data yang dikumpulkan penulis didapatkan bahwa vaksin-vaksin yang beredar di Indonesia memiliki respon antibodi penetral setelah dilakukannya vaksinasi, hal ini terkecuali dengan produk vaksin produksi PT Bio Farma bernama Vaksin COVID-19 dikarenakan penulis tidak menemukan data terkait antibodi penetral. Begitu pula terkait informasi efek samping dari vaksin yang beredar di Indonesia rata-rata bergejala selama 1-3 hari. Hal ini mendukung faktor keamanan dari vaksin itu sendiri. Namun masih perlu dilakukan penelitian komprehensif lebih lanjut terkait hal ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis sangat bersyukur dan mengucapkan terima kasih kepada Bapak Apt. Rizky Abdulah, PhD., sebagai dosen mata kuliah metodologi penelitian dan biostatistik. Serta tidak lupa penulis juga mengucapkan terima kasih kepada pihak lainnya yang membantu dalam pembuatan *review* jurnal ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Anderson, E. J., Roupahel, N. G., Widge, A. T., Jackson, L. A., Roberts, P. C., Makhene, M., Beigel, J. H. et al (2020). Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *New England Journal of Medicine*, 383(25), 2427-2438.
- AstraZeneca UK Ltd. COVID-19 Vaccine AstraZeneca Solution for Injection. Regulation 174 Information for UK recipients. Dapat diakses online di <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca/information-for-uk-recipients-on-covid-19-vaccine-astrazeneca> (accessed Januari 28,2022).
- BPOM. 2021. Penerbitan Emergency Use Authorization Vaksin COVID-19 Produksi PT.Bio Farma. Dapat diakses secara online di <https://www.pom.go.id/new/view/more/pers/589/Penerbitan-Emergency-Use-Authorization-Vaksin-COVID-19-Produksi-PT-Bio-Farma.html> [Diakses pada tanggal 05 Juni 2021]
- Chen, W. H. et al. (2020) 'The SARSCoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview', *Current Tropical Medicine Reports*. *Current Tropical Medicine Reports*, pp. 1–4. doi: 10.1007/s40475-020-00201-6
- Corbett KS, Edwards D, Leist SR, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine development enabled by prototype pathogen preparedness. June 11, 2020 (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.11.145920v1>). preprint.
- Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2024671.
- Ewer, K. J., Barrett, J. R., Belij-Rammerstorfer, S., Sharpe, H., Makinson, R., Morter, R., & Lambe, T. (2021). T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nature medicine*, 27(2), 270-278.
- Gao, Q. et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* 369, 77–81 (2020).
- Guebre-Xabier, M., Patel, N., Tian, J. H., Zhou, B., Maciejewski, S., Lam, K., & Smith, G. (2020). NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge.

- Vaccine*, 38(50), 7892-7896.
- Jackson, L.A., Anderson, E.J., Roupheal, N.G., Roberts, P.C., Makhene, M., Coler, R.N., McCullough, M.P., Chappell, J.D., Denison, M.R., Stevens, L.J., *et al.* (2020). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*.
- Jing-Hui Tian, Nita Patel, Robert Haupt, Haixia Zhou, Stuart Weston, Holly Hammond, *et al.* SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVXCoV2373 elicits immunogenicity in baboons and protection in mice. *bioRxiv* 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.178509>.
- Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, Plested JS, Zhu M, Cloney- Clark S, Zhou H, Smith G, Patel N, Frieman MB, Haupt RE, Logue J, McGrath M, Weston S, Piedra PA, Desai C, Callahan K, Lewis M, Price-Abbott P, Formica N, Shinde V, Fries L, Lickliter JD, Griffin P, Wilkinson B, Glenn GM. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026920>.
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/ MENKES/12758/2020 tentang Penetapan Jenis Vaksin Untuk Pelaksanaan Vaksinasi Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). 28 Desember 2020. Jakarta
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/382/2020 Protokol Kesehatan Bagi Masyarakat Di Tempat dan Fasilitas Umum dalam Rangka Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). 19 Juni 2020. Jakarta.
- Klasse, P.J., Moore, J.P., 2012. Good CoP, bad CoP? Interrogating the immune responses to primate lentiviral vaccines. *Retrovirology* 9: 80.
- Lauer, K. B., Borrow, R., & Blanchard, T. J. (2017). Multivalent and Multipathogen Viral Vector Vaccines. *Clinical and Vaccine Immunology*, 24(1), e00298-00216. doi:10.1128/CVI.00298-16
- Liu, W. J. *et al.* T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res.* 137, 82–92 (2017).
- Lu, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England)* 395, 565-574 (2020).
- Mullard A. COVID-19 vaccine development pipeline gears up. *Lancet*. 2020;395:1751–2.
- Nicole Lurie, M.D, *et al* (2020) ‘*New england journal*’, Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed, 1, pp. 1–5
- Pardi, N. *et al.* Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses. *J. Exp. Med.* 215, 1571–1588 (2018).
- Promptchara, E., Ketloy, C., & Palaga, T. (2020). Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 38(1), 1-9.
- Rollier, C. S., Reyes-Sandoval, A., Cottingham, M. G., Ewer, K., & Hill, A. V. S. (2011). Viral vectors as vaccine platforms: deployment in sight. *Current Opinion in Immunology*, 23(3), 377-382. doi:<https://doi.org/10.1016/j.coi.2011.03.006>
- Rothan HA, Byrareddy SN. 2020. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak.

- Journal of Autoimmunity*.109:1-4
- Safira, M., Peranginangin, M., & Saputri, G. A. R. (2021). Evaluasi Monitoring Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) Vaksin Covid-19 (Coronavac) pada Tenaga Kesehatan di Rumah Sakit Imanuel Bandar Lampung. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 7(2), 251-262.
- Sahin, U., Muik, A., Vogler, I., Derhovanessian, E., Kranz, L. M., Vormehr, M., & Türeci, Ö. (2020). BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans. *medRxiv*.
- Satgas COVID-19. 2021. *Pengendalian COVID-19 dengan 3M, 3T, Vaksinasi, Disiplin, Kompak dan Konsisten Buku I.Maret*. Satuan Penanganan COVID-19. Jakarta
- Shinde, V., Bhikha, S., Hoosain, Z., Archary, M., Bhorat, Q., Fairlie, L., & Madhi, S. A. (2021). Efficacy of NVX-CoV2373 covid-19 vaccine against the b. 1.351 variant. *New England Journal of Medicine*.
- Wang, H., Zhang, Y., Huang, B., Deng, W., Quan, Y., Wang, W., & Yang, X. (2020). Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. *Cell*, 182(3), 713-721.
- WHO.2012. Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance, Council for International Organizations of Medical Sciences.
- WHO.2021. Data Vaksinasi COVID-19 (Update per 15 Mei 2021) <https://covid19.go.id/berita/data-vaksinasi-covid-19-update-15-mei-2021> [Diakses pada 16 Mei 2021]
- WHO.2021. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that cause it. Dapat diakses secara online di [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) [Diakses pada 16 Mei 2021].
- WHO. 2021. Weekly Epidemiological Update On COVID-19 – 11 May 2021. Dapat diakses secara online di <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---11-may-2021> [Diakses pada 16 Mei 2021]
- Watson C. 1997. National Immunisation Program: The Australian Immunisation Handbook. Edisi ke-6 Commonwealth of Australia: National Health and Medical Research Council.
- Widayanti, L. P., & Kusumawati, E. (2021). Hubungan persepsi tentang efektifitas vaksin dengan sikap kesediaan mengikuti vaksinasi Covid-19. *Jurnal Hearty: Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 9(2), 78-85
- Xia, S., Zhang, Y., Wang, Y., Wang, H., Yang, Y., Gao, G. F., ... & Yang, X. (2021). Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(1), 39-51.
- Zhang, Y. J., Zeng, G., Pan, H. X., Li, C. G., Kan, B., Hu, Y. L., ... & Zhu, F. C. (2020). Immunogenicity and safety of a SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18-59 years: report of the randomized, double-blind, and placebo-controlled phase 2 clinical trial. *medrxiv*.
- Zhao, J., Perera, R. A., Kayali, G., Meyerholz, D., Perlman, S., & Peiris, M. (2015). Passive immunotherapy with dromedary immune

- serum in an experimental animal model for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Journal of virology*, 89(11), 6117-6120.
- Zheng, H. Y., Zhang, M., Yang, C. X., Zhang, N., Wang, X. C., Yang, X. P., ... & Zheng, Y. T. (2020). Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cellular & molecular immunology*, 17(5), 541-543.