



# **PANDUAN VAKSINASI**

## **Untuk Penyakit Paru Dan Pernapasan Pada Orang Dewasa**

**PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA (PDPI)  
TAHUN 2025**

# **PANDUAN VAKSINASI UNTUK PENYAKIT PARU DAN PERNAPASAN PADA ORANG DEWASA**

## **TIM PENYUSUN**

Fathiyah Isbaniah, Agus Dwi Susanto, Dianiati Kusumo Sutoyo,  
Iin Noor Chozin, Heidy Agustin, Helmia Hasan, Bintang YM Sinaga,  
Erlina Burhan, Fariz Nur Widya, Fanny Fachrucha, Faiza Hatim,  
Muhmmad Taufik, Ibrahim Darmawan

**Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
(PDPI)**

# **PANDUAN VAKSINASI UNTUK PENYAKIT PARU DAN PERNAPASAN PADA ORANG DEWASA**

## **TIM PENYUSUN**

Fathiyah Isbaniah, Agus Dwi Susanto, Dianiati Kusumo Sutoyo,  
Iin Noor Chozin, Heidy Agustin, Helmia Hasan, Bintang YM Sinaga,  
Erlina Burhan, Fariz Nur Widya, Fanny Fachrucha, Faiza Hatim,  
Muhmmad Taufik, Ibrahim Darmawan

## **Hak cipta dilindungi Undang-Undang**

*Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apapun tanpa seijin penulis dan penerbit.*

## **Diterbitkan pertama kali oleh:**

*Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
Jakarta, Tahun 2022  
Edisi Revisi 1, Februari 2025*

## **Percetakan buku ini dikelola oleh:**

*Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
Jl. Cipinang Bunder No. 19 Cipinang Pulogadung Jakarta*

**ISBN: .....**

# **SAMBUTAN KETUA UMUM PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA**

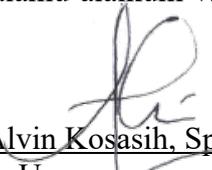
Assalamualaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh

Vaksinasi merupakan salah satu pilar utama dalam pencegahan penyakit menular, termasuk penyakit paru yang masih menjadi beban kesehatan masyarakat di Indonesia. Dengan hadirnya buku Panduan Vaksinasi Penyakit Paru dan Pernapasan Pada Orang Dewasa ini, diharapkan tenaga kesehatan dapat memperoleh informasi yang lebih sistematis dan berbasis bukti dalam memberikan edukasi dan pelayanan vaksinasi kepada masyarakat.

Sebagai organisasi yang berkomitmen dalam peningkatan kesehatan paru di Indonesia, kami menyambut baik hadirnya buku ini. Panduan ini tidak hanya memberikan gambaran tentang jenis-jenis vaksin yang tersedia, tetapi juga menyajikan rekomendasi terbaru yang dapat menjadi acuan dalam praktik klinis sehari-hari. Kami percaya bahwa dengan meningkatnya kesadaran dan cakupan vaksinasi, beban penyakit paru yang dapat dicegah akan semakin berkurang, dan kualitas kesehatan masyarakat akan meningkat.

Kami mengapresiasi seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan buku ini. Semoga buku ini dapat menjadi pegangan yang bermanfaat bagi tenaga medis, akademisi, serta pemangku kebijakan dalam upaya peningkatan cakupan vaksinasi dan pencegahan penyakit paru di Indonesia

Wasalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

  
Dr. Alvin Kosasih, Sp.P(K), MKM, FISR, FAPSR  
Ketua Umum



# KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh,

Puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas tersusunnya buku Panduan Vaksinasi Penyakit Paru dan Pernapasan Pada Orang Dewasa ini. Buku ini disusun sebagai referensi bagi tenaga medis, tenaga kesehatan dan masyarakat dalam memahami pentingnya vaksinasi sebagai langkah pencegahan terhadap berbagai penyakit paru yang dapat dicegah dengan imunisasi.

Penyakit paru, seperti pneumonia, tuberkulosis, influenza, dan infeksi saluran pernapasan lainnya, masih menjadi tantangan kesehatan yang signifikan di Indonesia. Vaksinasi terbukti sebagai salah satu intervensi pencegahan kesehatan yang efektif dalam menurunkan angka kejadian dan tingkat keparahan penyakit-penyakit tersebut. Oleh karena itu, pemahaman yang baik tentang jenis vaksin, indikasi, kontraindikasi, serta jadwal pemberiannya menjadi sangat penting bagi tenaga medis dalam memberikan pelayanan kesehatan yang optimal.

Buku panduan ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi yang komprehensif, berbasis bukti ilmiah, dan mudah dipahami oleh berbagai pihak yang berkepentingan. Kami mengucapkan terima kasih kepada seluruh tim penyusun yang telah berkontribusi dalam penyusunan buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat dalam meningkatkan cakupan vaksinasi dan menekan beban penyakit paru di Indonesia.

Selamat membaca, semoga buku ini menjadi inspirasi bagi kita semua untuk terus berperan dalam upaya pencegahan dan pengendalian penyakit paru melalui vaksinasi.

Wasalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

**Tim Penyusun**

## DAFTAR ISI

SAMBUTAN KETUA UMUM PDPI .....	i
KATA PENGANTAR .....	ii
DAFTAR ISI .....	iii
DAFTAR SINGKATAN .....	iv
DAFTAR GAMBAR .....	v
DAFTAR TABEL .....	vi
BAB I : PENDAHULUAN .....	1
BAB II : KONSEP IMUNOLOGI VAKSIN .....	2
BAB III : INFLUENZA .....	24
BAB IV : PNEUMOKOKUS .....	34
BAB V : <i>CORONAVIRUS DISEASE-19</i> .....	50
BAB VI : TUBERKULOSIS .....	73
BAB VII : RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV) .....	81
LAMPIRAN .....	92
DAFTAR PUSTAKA .....	101



## DAFTAR SINGKATAN

COVID-19 :	<i>CoronaVirus Disease 19</i>
CFR :	<i>Case Fatality Rate</i>
PRR :	<i>Pattern Recognition Receptor</i>
MHC :	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
NLV :	<i>Nonlive vaccine</i>
IIV :	<i>Inactivated Influenza Vaccine</i>
RIV :	<i>Recombinant Influenza Vaccine</i>
LAIV :	<i>Live attenuated Influenza Vaccine</i>
PPSV :	<i>Pneumococcal Polysaccharide Vaccine</i>
PCV :	<i>Pneumococcal Conjugate Vaccine</i>
OPA :	<i>Anti-pneumococcal opsonophagocytic activity</i>
RCT :	<i>Randomized Clinical Trial</i>
KIPI :	Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi
BCG :	<i>Bacile Calmette-Guerin</i>
POI :	<i>Prevention of Infection</i>
POD :	<i>Prevention of Disease</i>
POR :	<i>Prevention of Recurrence</i>



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Respons imun terhadap vaksin .....	3
Gambar 2.	Pembentukan respons antibodi pada imunitas nonspesifik .....	5
Gambar 3.	Kurva antibodi .....	6
Gambar 4.	Mekanisme aksi adjuvan .....	23
Gambar 5.	Struktur virus influenza .....	24
Gambar 6.	Struktur <i>Streptococcus</i> .....	34
Gambar 7.	Respons imun terhadap polisakarida dan vaksin konjugasi protein-polisakarida .....	39
Gambar 8.	Struktur virus korona .....	50
Gambar 9.	Struktur <i>Respiratory Syncytial Virus</i> (RSV) .....	82
Gambar 10.	Garis Silsilah <i>Paramyxoviridae</i> dan <i>Respiratory Syncytial Virus</i> .....	83



## DAFTAR TABEL

Tabel 1	:	Macam-Macam Adjuvan .....	22
Tabel 2	:	Perbandingan serotipe pada vaksin PPSV23 dan PCV .....	43
Tabel 3	:	Efikasi vaksin COVID-19 .....	59
Tabel 4.	:	Kelayakan pemberian vaksin sinovac pada penyakit paru .....	65
Tabel 5	:	Dosis dan interval pemberian vaksin COVID-19 .....	68



# BAB I

## PENDAHULUAN

Penyakit paru adalah salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Laporan dari *Forum of International Respiratory Societies* tahun 2013 menyoroti lima kondisi utama yang berkontribusi pada beban penyakit pernapasan: infeksi saluran pernapasan akut, penyakit paru obstruktif kronik, asma, tuberkulosis, dan kanker paru. Terlebih lagi, terdapat penyakit coronavirus 2019 (CoronaVirus Disease 19/COVID-19) telah memengaruhi puluhan juta orang di seluruh dunia sejak dinyatakan sebagai pandemi oleh Organisasi Kesehatan Dunia pada 11 Maret 2020 yang semakin menambah beban penyakit paru dan pernapasan.

Infeksi saluran pernapasan merupakan masalah kesehatan di negara berkembang dan menduduki sepuluh besar kesakitan dan kematian. *Global Burden of Disease Study* mengungkapkan kematian terkait infeksi saluran pernapasan bawah saat ini telah menurun dibandingkan 2 dekade yang lalu, namun masih banyak kasus yang meninggal, terutama bayi dan anak kecil yang merupakan kelompok dengan risiko tinggi. Data penemuan pneumonia pada balita di Indonesia berdasarkan Profil Kesehatan Indonesia tahun 2020, mencapai 34,8%. Sedangkan pada tahun 2010, pneumonia menduduki sepuluh besar penyakit rawat inap di rumah sakit dengan proporsi kasus 53,95% laki-laki dan 46,05% perempuan dan *case fatality rate* (CFR) mencapai 7,6% yang merupakan CFR paling tinggi dibandingkan penyakit rawap inap lainnya. Angka CFR yang tinggi menunjukkan pentingnya pencegahan terhadap infeksi saluran pernapasan bagian bawah, salah satunya melalui vaksinasi pada seluruh kelompok, tidak hanya pada kelompok rentan dan anak.

Program vaksinasi dewasa seringkali diabaikan. Padahal, vaksin dapat menurunkan peluang terkena penyakit tertentu dan menurunkan risiko penyebaran penyakit terutama penyakit pernapasan yang mudah menular. Terdapat beberapa vaksin untuk mencegah penyakit infeksi saluran pernapasan dan paru diantaranya adalah vaksin influenza, vaksin pneumokokus, vaksin COVID-19 dan vaksin tuberkulosis. Pada pedoman ini akan dibahas empat jenis vaksin tersebut.



## BAB II

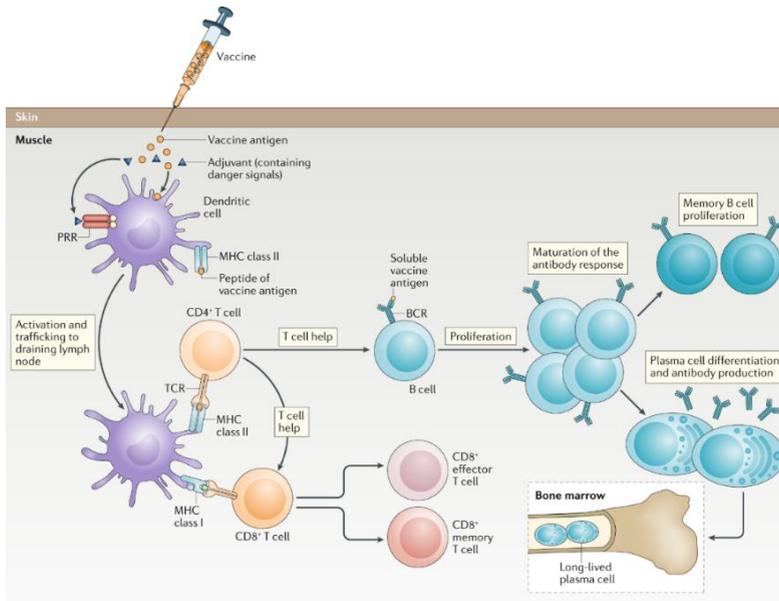
# KONSEP IMUNOLOGI VAKSIN

### 1. Proses Immunologi Normal

Vaksinasi atau imunisasi adalah pendekatan medik untuk pencegahan yang akan menimbulkan imunitas artifisial melawan antigen yang terdapat dalam vaksin tersebut. Vaksin membentuk respons imun adaptif melalui sel B untuk respons imun humoral dan sel T untuk respons imun seluler. Respons imun humoral berkaitan antigen dari patogen yang beredar bebas atau di luar sel yang terinfeksi. Respons imun seluler terjadi di dalam sel yang terinfeksi patogen dan dimediasi oleh limfosit T.

Ketika seseorang divaksinasi, protein antigen pada vaksin akan difagositosis oleh sel dendritik yang teraktivasi melalui ikatan antara *Pattern Recognition Receptors* (PRR) dengan zat yang ditangkap sebagai danger signal pada vaksin. Kemudian, sel dendritik yang teraktivasi ini akan ditranspor ke kelenjar getah bening dengan bantuan *Major histocompatibility complex* (MHC) pada sel dendritik. Protein antigen pada vaksin akan mengaktifkan sel T yang berbeda melalui *T cell receptor* (TCR). *Major histocompatibility complex* kelas I akan mempresentasikan protein antigen untuk berikatan dengan sel T CD8+, sedangkan MHC kelas II mempresentasikan antigen untuk berikatan dengan sel T CD4+. Sel B naif yang dihasilkan di sumsum tulang bersirkulasi hingga bertemu dengan antigen. Sel T CD4+ kemudian akan memicu proliferasi sel B di kelenjar getah bening dengan bantuan ikatan antara protein antigen dengan reseptor sel B (BCR). Selanjutnya, sel B (*T cell-dependent*) akan mengalami maturasi untuk memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap antigen dan menghasilkan isotype yang berbeda-beda (Gambar 1).





Gambar 1. Respons imun terhadap vaksin

Dikutip dari (7)

Reaksi ektrafolikular di kelenjar getah bening membuat sel B dengan cepat berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi berafinitas rendah (dari isotipe IgM +/- IgG/IgA). Antibodi tersebut terdeteksi pada kadar rendah dalam serum beberapa hari setelah imunisasi. Pada proses ektrafolikular, aktivasi sel B dan produksi antibodi tidak melibatkan sel T.

Reaksi folikular terjadi ketika antigen yang bersifat imunogenik mengaktifkan sel dendritik untuk kemudian mengaktifkan sel T *helper*. Sel T *helper* folikular (Tfh) diinduksi oleh subset DC, sitokin, TLR ligan, molekul kostimulatori, dan lain-lain. Sel T *helper* spesifik antigen yang telah diaktifkan memicu beberapa sel B spesifik antigen untuk bermigrasi menuju daerah folikular (FDC), memulai reaksi pusat germinal/*germinal center* (GC) di area folikular (gambar 2.2). *Germinal Center* adalah struktur dinamis yang berkembang di limpa/nodus sebagai respons terhadap rangsangan antigenik dan luruh setelah 3-6 minggu.

Induksi GC diinisiasi ketika ekspresi CXCR5 dari sel B spesifik-antigen aktif meningkat dan bermigrasi menuju folikular karena tertarik oleh FDC yang mengekspresikan CXCL13 dan menjadi sel B folikular.

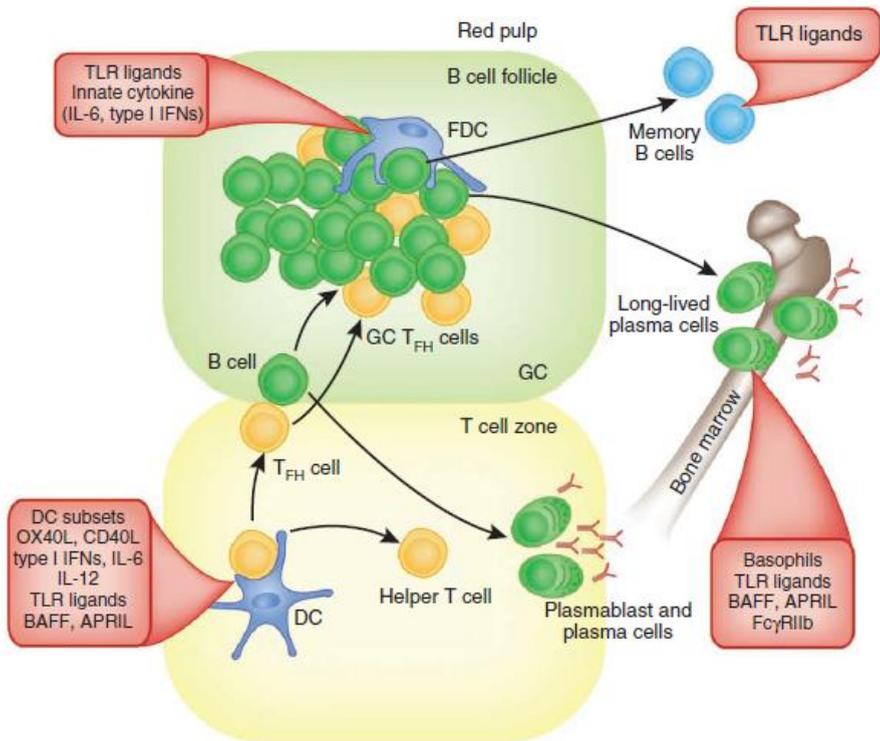
Sel B pada GC menerima sinyal dari Tfh dan mengalami proliferasi klon masif, menyebabkan peralihan (*switching*) kelas imunoglobulin dari IgM menjadi IgG, IgA atau IgE, melalui pematangan afinitas dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang mampu memproduksi antibodi dengan jumlah lebih banyak dan kapasitas pengikatan antigen lebih baik.

Pada *germinal center*, sel B teraktivasi oleh Tfh dan menghasilkan sel B memori dan sel B efektor. Sel B memori dihasilkan selama reaksi GC, paralel dengan diferensiasi sel plasma. sel B memori keluar dari GC dan bermigrasi melalui darah menuju area ektrafolikular, bertahan di sana sebagai *resting cell* hingga terpapar dengan antigen. Pada paparan antigen berikutnya, sel B memori berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang mensekresi sejumlah besar antibodi berafinitas tinggi yang dapat dideteksi dalam serum dalam beberapa hari. Sel B memori yang tidak berdiferensiasi menjadi sel plasma dapat masuk kembali ke GC dan mengalami hipermutasi somatik untuk pematangan afinitas lebih lanjut. Diferensiasi sel B memori menjadi sel plasma jauh lebih cepat dibandingkan diferensiasi sel B naif sehingga sel B memori dapat menghasilkan respons imun sekunder yang lebih efisien. Efisiensi dan akumulasi respons sel B memori adalah dasar untuk vaksin dan suntikan *booster*.

Pada akhir reaksi GC, GC mengalami regresi dan sel plasma dengan afinitas tinggi bermigrasi ke sumsum tulang (Gambar 2) dan menetap. Respons antibodi berafinitas tinggi dapat berlangsung lama disebabkan oleh kelangsungan hidup sel plasma yang berumur panjang di sumsum tulang serta keberadaan sel B memori yang dikendalikan oleh ligan TLR, basofil, Faktor aktivasi sel B dari keluarga *tumor necrosis factor* (BAFF) atau



ligan yang menginduksi proliferasi (A *proliferation-inducing ligand/APRIL*).



Gambar 2. Pembentukan respons antibodi pada imunitas nonspesifik  
Dikutip dari (8)

Sel B juga dapat teraktivasi tanpa melalui pusat germinal. Antigen yang mengaktifkan sel B tanpa bantuan sel T dikenal sebagai antigen *T cell-independent* (TI). Sel B terhadap antigen ini bersifat cepat, meskipun antibodi yang dihasilkan cenderung memiliki afinitas yang lebih rendah dibandingkan yang dihasilkan dari aktivasi yang bergantung pada sel T. Sel B yang diaktifkan oleh antigen TI terus berproliferasi di luar folikel limfoid tetapi masih dalam organ limfoid (tidak di dalam pusat

germinal), sel B menjalani pergantian kelas imunoglobulin dan berdiferensiasi menjadi plasmablas berumur pendek yang menghasilkan antibodi awal yang lemah sebagian besar dari kelas IgM.

Gambar 3. Kurva antibodi

Dikutip dari (16)

Semua antibodi yang diproduksi oleh sel B akan mengikat antigen, menetralkannya atau menyebabkan lisis (penghancuran sel oleh lisin) atau fagositosis. Sel B plasma yang berumur pendek akan secara aktif mensekresi antibodi yang spesifik terhadap protein antigen vaksin, sehingga selama 2 minggu setelah vaksinasi akan ada peningkatan cepat kadar antibodi. Sel B memori juga diproduksi dan memediasi memori imun. Sel plasma yang berumur panjang memiliki kemampuan untuk terus menerus memproduksi antibodi selama bertahun-tahun dan tinggal di sumsum tulang. Antigen yang gagal mengaktifkan sel T tidak memicu pusat germinal, sehingga menghasilkan respons antibodi yang lebih lemah, lebih pendek, dan tidak memiliki memori. Antibodi atau imunoglobulin yang diproduksi sel B dapat menetralkan patogen dengan cara, antara lain: (1) netralisasi, yaitu antibodi penetral memblokir bagian permukaan sel bakteri atau virion untuk membuat serangannya tidak efektif, (2) aglutinasi, yaitu antibodi "merekatkan" sel-sel asing menjadi gumpalan untuk fagositosis, (3) pengendapan, yaitu antibodi "mengelem" antigen yang larut dalam serum, memaksa untuk mengendap dari larutan dalam gumpalan fagositosis, (4) aktivasi komplemen (fiksasi), yaitu antibodi yang menempel pada sel asing mendorong komplemen untuk menyerangnya dengan kompleks membran yang mengarah pada lisis atau inflamasi.

## 2. Usia Tua (*Aging*) dan Penuaan Imun (*Immunosenescence*)

Menjadi tua adalah suatu proses fisiologis natural, yang mendatangkan berbagai tantangan baru dikaitkan dengan hilangnya homeostasis dalam organisme yang menimbulkan konsekuensi negatif bagi kesehatan. Secara umum, penuaan sel terjadi saat sel mengalami kelelahan kapasitas memperbaiki diri dan jaringan sekitar, dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain genetik, metabolisme dan ekstrinsik. Penuaan sistem imun dikenal dengan istilah *immunosenescence*, adalah suatu proses menjadi tua (*aging*) pada respons imun yang juga berdampak sekunder penuaan jaringan sekitar; dapat terjadi karena proses usia atau karena kondisi/lingkungan/penyakit, atau timbal balik keduanya. Proses inflamasi yang menimbulkan *inflammaging*, meningkatkan SASP (*senescence associate secretory phenotype*) mencetuskan proses inflamasi kronik dan kondisi *senescence*; dan juga sebaliknya sel *senescence* menghasilkan SASP dan konsekuensinya. Komorbiditas (kardiovaskular, kanker, autoimun) dapat merupakan penyebab dan/atau konsekuensi dari proses *inflammaging* dan *senescence*.

Perubahan yang terjadi pada *immunosenescence* merupakan disregulasi sistem imun, termasuk memendeknya respons memori, defek/cacat pada pengenalan antigen baru, peningkatan deposit autoimun dan inflamasi kronik sistemik walau dalam kadar rendah. Perubahan tersebut yang berdampak pada peningkatan risiko infeksi, penyakit non-infeksi, autoimun, serta penyakit/gangguan degeneratif lainnya. Selain itu kondisi *immunosenescence* menyebabkan penurunan respons stimulasi imun pada vaksinasi.

Dampak *immunosenescence* pada respons imun *innate* antara lain, penurunan sirkulasi sel dendritik, penurunan kemampuan fagositosis (makrofag, netrofil, dendritik), penurunan kemampuan migrasi dan/atau kemotaksis (makrofag, neutrofil, dendritik), penurunan pelepasan mediator inflamasi dari makrofag, peningkatan apoptosis neutrofil, penurunan kemampuan proses *healing* dari makrofag, penurunan proliferasi, penurunan sitotoksik dan produksi sitokin dari sel NK (*Natural Killer*). Sedangkan dampak *immunosenescence* pada respons



imun *adaptive* antara lain penurunan berbagai fungsi dari sel T limfosit yaitu penurunan kapasitas memori, kapasitas proliferasi, variabilitas reseptor sehingga berakibat penurunan pengenalan antigen, peningkatan risiko infeksi dan peningkatan pengeluaran mediator inflamasi. Pada sel limfosit B, kondisi *immunosenescence* mengakibatkan berbagai perubahan fungsi sel B yaitu penurunan respons pembentukan antibodi dan afinitas antibodi, penurunan pembentukan prekursor, dan penurunan ekspresi molekul-molekul *co-stimulator*, yang berdampak pada penurunan respons antibodi, dan peningkatan kondisi anergi karena penurunan produksi antibodi yang berafinitas tinggi.

Berbagai strategi diupayakan untuk meningkatkan stimulasi respons imun pada vaksinasi pada usia tua atau pada orang dengan *immunosenescence*, antara lain (1) peningkatan dosis antigen, yaitu melalui pemberian dosis tinggi atau penambahan frekuensi pemberian/beberapa kali, atau dalam bentuk pemberian variasi antigen lebih banyak, seperti pada vaksinasi influenza, pada orang tua lebih dianjurkan pemberian vaksin *quadrivalent* daripada *trivalent*; (2) pemberian injeksi intradermal lebih baik responsnya daripada intramuskular, jika ada bentuk (*platform*) pemberian mukosal atau subkutan diyakini lebih baik daripada intramuskular; (3) pemberian vaksin yang mengandung adjuvan yang meningkatkan sifat imunogenik dan menimbulkan stimulasi respons sel T dan B lebih baik, seperti pada vaksin pneumokokus, pemberian vaksin yang mengandung *conjugate* sebagai adjuvan menimbulkan stimulasi sel T dan B limfosit lebih baik, respons memori dan mempunyai efikasi yang lebih baik daripada vaksin tanpa *conjugate*.

### 3. Tipe Vaksin

Vaksin virus hidup (*live vaccine*) memicu aktivasi sistem imunitas nonspesifik melalui sinyal dari patogen seperti materi genetik dari virus. Setelah diinjeksi, partikel virus dengan cepat menyebar ke seluruh jaringan vaskular dan mencapai jaringan targetnya. Setelah vaksin menyebar, sel dendritik yang diaktifkan

di beberapa tempat bermigrasi ke kelenjar getah bening dan mengaktivasi sel T dan B di beberapa tempat. Hal ini menjelaskan mengapa imunogenisitas dari vaksin hidup umumnya lebih tinggi dari vaksin tidak hidup. Tempat dan rute injeksi vaksin virus hidup tidak terlalu bermakna karena penyebarannya yang cepat. Sebagai contoh, vaksin campak (vaksin hidup) menghasilkan respons yang sama baik injeksi intramuskular atau subkutan.

*Non live vaccine* (NLV) dapat berupa protein, polisakarida, glikokonjugat atau mikroorganisme yang tidak aktif. Komponen NLV masih memiliki PRR yang dapat memicu respons imun. Namun, karena tidak ada replikasi aktif dari patogen, aktivasinya terbatas secara waktu dan tempat. *Non live vaccine* biasanya memicu respons imun di lokasi penyuntikan, sehingga perbedaan cara dan lokasi penyuntikan menyebabkan respons yang berbeda. Sebagai contoh, dosis antigen tidak perlu terlalu banyak pada suntikan intradermal karena sel dendritik berjumlah banyak di lapisan dermal. Sel dendritik terdapat banyak di daerah otot sehingga beberapa vaksin mati diberikan secara intramuskular. Namun, sel dendritik jumlahnya lebih sedikit di lapisan adiposa sehingga injeksi vaksin NLV subkutan kurang efektif daripada injeksi intramuskular.

Pengukuran respons imun setelah vaksinasi dapat menggunakan beberapa cara. Pengukuran pertama adalah dengan mengukur kadar antibodi spesifik terhadap antigen tertentu. Pengukuran dapat secara kualitatif maupun secara kuantitatif. Pengukuran kedua adalah dengan mengukur kemampuan antibodi dalam menetralkan patogen. Pengukuran ini umumnya dilakukan dengan menggunakan *assay* yang terstandarisasi untuk melihat apakah antibodi dapat menetralkan patogen. Pengukuran terakhir adalah kapasitas opsonofagositosis setelah divaksinasi. Opsonisasi / fagositosis adalah pengikatan antibodi terhadap patogen untuk memediasi pengambilan oleh sel fagosit atau pengikatan faktor komplemen yang mengakibatkan penghancuran patogen baik melalui lisis yang dimediasi komplemen atau pengikatan dengan reseptor komplemen sel imun. Opsonofagositosis adalah



mekanisme utama untuk pembersihan pneumokokus dari inang dan pengukuran antibodi opsonofagositosis yang berkorelasi dengan perlindungan yang diinduksi vaksin. Uji *opsonophagocytic killing* (OPK) digunakan sebagai korelasi perlindungan untuk mengukur kapasitas fungsional antibodi yang dikembangkan kandidat vaksin.

Imunisasi dapat terjadi secara aktif melalui pajanan langsung dari lingkungan atau secara pasif melalui intervensi medis. Vaksinasi merupakan jenis imunisasi pasif. Hal ini menyebabkan seseorang membentuk antibodi melalui pajanan materi yang dibentuk secara artifisial. Ada beberapa tipe vaksin yang telah dikembangkan saat ini, antara lain:

- a. Vaksin inaktif (*inactivated vaccines*)  
Vaksin inaktif terdiri patogen yang dibuat tidak aktif (dimatikan) melalui proses pemanasan, paparan bahan kimia dan radiasi sebelum dipajankan kepada individu. Inaktivasi dengan bahan kimia formaldehida dan Beta-Propiolakton adalah metode yang paling banyak digunakan. Imunitas yang ditimbulkan oleh vaksin jenis ini umumnya tidak permanen sehingga memerlukan beberapa dosis dan *booster*. Vaksin inaktif yang tersedia saat ini antara lain vaksin polio, rabies, influenza dan hepatitis A.
  
- b. Vaksin hidup yang dilemahkan (*live-attenuated vaccines*).  
Jenis vaksin ini dibuat dari patogen hidup yang dilemahkan melalui *sequential passaging* yaitu proses pertumbuhan patogen berulang di inang atau kondisi yang tidak natural sehingga mengubah sekuens gen yang mengarah pada pelemahan galur patogen. Metode lainnya adalah mutagenesis melalui radiasi ultraviolet atau paparan bahan kimia. Vaksin hidup lebih sulit dibuat karena harus melemahkan faktor virulensi yang menyebabkan hilangnya kemampuan penyebab penyakit namun tetap mempertahankan kemampuan patogen untuk menginduksi respons imun yang kuat. Vaksin ini dapat memberikan imunitas yang kuat dan bertahan lama. Namun, vaksin ini



memiliki beberapa kelemahan antara lain tidak dapat digunakan pada orang dengan sistem imun yang lemah seperti penderita HIV atau pasien dengan riwayat transplantasi organ. Vaksin ini juga perlu disimpan dalam suhu tertentu agar patogen tidak mati. Beberapa vaksin ini yang tersedia antara lain vaksin MMR, vaksin rotavirus dan vaksin *varicella-zoster virus*.

c. Vaksin toksoid

Vaksin ini mengandung toksin atau produk yang dihasilkan oleh patogen dan menghasilkan respons imun terhadap bagian spesifik dari patogen yang menyebabkan penyakit bukan keseluruhan patogen. Jenis vaksin toksoid yang telah dikembangkan antara lain vaksin difteri dan vaksin tetanus.



- d. **Vaksin subunit**  
Vaksin yang berisi protein atau asam amino yang berasal dari patogen. Vaksin subunit dapat dibagi lagi menjadi tiga kategori yaitu:
- e. **Vaksin protein**  
Vaksin protein merupakan fragmen yang diekstraksi dari patogen seperti toksoid bakteri yang tidak aktif pada vaksin tetanus dan difteri. Vaksin protein juga dapat berasal dari rekayasa di laboratorium tanpa patogen menjadi partikel mirip virus contohnya vaksin *human papilloma virus* dan hepatitis B. Vaksin protein juga mengandung molekul gula atau polisakarida bakteri yang terkonjugasi dengan protein contohnya vaksin *Haemophilus influenza* tipe b (Hib) dan vaksin konjugat pneumokokal.
- f. **Vaksin polisakarida**  
Vaksin ini hanya mengandung molekul gula/karbohidrat yang berada pada permukaan patogen. Contoh vaksin ini antara lain vaksin tifoid atau pneumokokal. Jenis vaksin ini dapat menghasilkan respons imun protektif pada anak-anak dan orang tua dan tidak dapat menyebabkan penyakit.
- g. **Vaksin berbasis asam nukleat**  
Vaksin yang mengandung asam nukleat dari patogen. Vaksin berbasis asam nukleat menggunakan respons imun dari individu untuk membuat antigen yang kemudian dipresentasikan ke sistem imun. Vaksin *Ribonucleic acid* (RNA) menggunakan RNA yang dienkapsulasi menjadi nanopartikel lipid dan disuntikkan, sedangkan vaksin *Deoxyribonucleic acid* (DNA) ditembakkan langsung ke sel inang
- h. **Vaksin vektor virus (*viral vector vaccines*).**  
Vaksin ini menggunakan versi modifikasi dari virus yang berbeda untuk memberikan perlindungan. Beberapa virus yang telah digunakan sebagai vektor antara lain virus



influenza, virus campak, dan adenovirus. Adenovirus adalah salah satu vektor virus yang digunakan pada beberapa vaksin COVID-19.

#### 4. Upaya Peningkatan Imunogenisitas Vaksin

Respons imunogenisitas (kemampuan antigen untuk memicu respons imun tubuh) dapat dipengaruhi oleh vaksin dan *host*/pejamunya. Pada sisi vaksin terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi respons imunogenisitas yaitu (1) Antigen yang digunakan; (2) *Platform* atau teknologi yang digunakan untuk mengantarkan vaksin. Sedangkan dari sisi pejamu atau bergantung kondisi pejamu sebagai si penerima vaksin yang terdapat berbagai faktor yang mempengaruhi respons imun pejamu antara lain usia tua (*aging*), kondisi *immunosenescence*, komorbiditas, pengguna obat immunosupresan, imunodefisiensi, dan sebagainya.

#### Jenis Vaksin berdasarkan strategi/teknologi yang digunakan untuk memberikan vaksin (Platform vaksin)

##### 1. Vaksin dengan teknologi konvensional

##### *Live-attenuated* atau *replication-competent attenuated vaccine* (vaksin yang menggunakan antigen yang dilemahkan)

Vaksin ini dipersiapkan dari patogen yang dilemahkan sehingga virulensinya berkurang secara bermakna, walau pathogen tetap memiliki sifat infeksi secara natural dalam kemampuan menginfeksi, replikasi dan pelepasannya di pejamu, sehingga menimbulkan respons imun yang kuat, tanpa menimbulkan penyakit.



2. ***Whole-Inactivated vaccine / killed vaccine*** (vaksin yang menggunakan patogen yang sudah diinaktifkan/ dimatikan)

Vaksin ini dipersiapkan dari patogen virulen yang sudah dimatikan dan tetap memiliki kemampuan stimulasi untuk terbentuknya respons imun antibodi. Strategi menginaktivasi patogen tersebut melalui proses kimia (pemberian formaldehid, glutaraldehid, hidrogen peroksida, asam askorbat, dan lain-lain), atau inaktivasi secara fisik (melalui pemanasan atau denaturasi pH, sinar ultraviolet, radiasi gamma, dan lain-lain); atau kombinasi keduanya (secara kimia dan fisik).

Vaksin Inaktivasi lebih aman dibandingkan vaksin hidup yang dilemahkan karena mencegah terjadinya replikasi, mutasi dan kembalinya virulensi patogen. Vaksin inaktivasi juga mampu menimbulkan respons imun yang luas terhadap berbagai target mengingat vaksin ini menggunakan seluruh bagian patogennya (*whole pathogen*). Kekurangannya vaksin ini adalah kemampuan yang terbatas dalam mencetuskan respons imun seluler (untuk patogen-patogen yang intra selular); maka untuk meningkatkan efikasi vaksin ini dapat dilakukan peningkatan dosis antigen atau penambahan zat adjuvant dalam formulasi vaksin.

3. ***Virus-like Particles (VLPs) Vaccine***

Vaksin VLP menggunakan makromolekular yang didesain sedemikian sehingga menyerupai morfologi virus alamiah (besar, bentuk dan epitop-epitop permukaan sel). Vaksin-vaksin yang menggunakan VLP diproduksi di bioreaktor setelah transfeksi dengan serangga, atau jamur, bakteri, sel tanaman atau sel mamalia dengan 1 atau multipel konstruksi genetik. Kemampuan imunogenisitas VLP dapat diatur/disesuaikan saat fase desain dan saat fase produksi (manufacturing) dengan modifikasi bahan kimia, menambahkan sifat imunogenik atau peptida dominan dan/atau penambahan adjuvant. Vaksin VLP didesain untuk sel B limfosit sebagai target, produksi antibodi yang poten sebagai hasil

aktivasi *antigen presenting cells* (APC) melalui MHC-II dan aktivasi sel CD4+.

Studi *in vivo* menunjukkan bahwa VLP secara aktif diinternalisasi oleh berbagai sel (dendritik, dendritic folikular, makrofag, sel B limfosit). Dibandingkan vaksin konvensional lainnya, vaksin VLP lebih mampu meningkatkan imunogenisitas, akan tetapi tantangannya pada produksi (desain, purifikasi, proses penyimpanan, teknologi) dan biaya produksi keseluruhan.

#### 4. **Vaksin Peptida Sintetik**

Dasar berpikirnya adalah respons imun terhadap patogen didominasi oleh sel-sel efektor yang mengenali 1 atau multipel epitope pada suatu antigen. Identifikasi dan sintesis peptid-peptida yang dominan menimbulkan respons imun digunakan untuk mengembangkan vaksin. Vaksin-vaksin peptide disintesis dengan menggunakan teknik kondensasi fragmen atau sintesis *solid-phase*, dan dilakukan purifikasi dan karakterisasi. Peptida-peptida digunakan berukuran kecil, maka umumnya ditambah dengan zat tambahan (adjuvan) atau dikonjugasi (konjugat) untuk meningkatkan respons imun dan pengenalan dan pengambilan antigen oleh APC. Vaksin peptide lebih aman dibandingkan vaksin yang dilemahkan (*live-attenuated vaccine*) ataupun inaktivasi vaksin (*killed vaccine*), serta menunjukkan efikasi yang baik pada penyakit infeksi dan non-infeksi (kanker, Alzheimer, dll); walau disadari proses produksi dan kontrol merupakan tantangan tersendiri.

#### 5. ***Fractional Inactivated Vaccine* (Vaksin Inaktivasi fraksional)** yaitu Vaksin toksoid

Vaksin toksoid berasal dari toksin-toksin (zat-zat yang berbahaya yang dihasilkan/disekresi bakteri) dan diinaktifkan, menimbulkan respons imun terhadap penyakit, lebih dari sekedar respons imun terhadap patogen tersebut. Imunisasi dengan toksin



yang sudah di-inaktifkan menimbulkan respons imun antibodi yang mencegah dan netralisasi efek sitopatologik toksin bakteri pada jaringan, menurunkan invasi bakteri dan membuat mikroorganisme tidak berbahaya, karena respons anti-toksin tidak hanya kepada bakteri, tetapi juga terjadi dekolonisasi (eliminasi bakteri penyebab). Contoh vaksin ini, adalah vaksin DPT, vaksin toksoid.

## 6. **Vaksin Polisakarida dan Vaksin Konjugat Polisakarida**

Vaksin ini berasal dari polimer-polimer karbohidrat seperti glikoprotein, peptidoglikan, asam tekoik, yang merupakan bagian dari struktur kapsul bakteri patogen. Polisakarida dari kapsul bakteri-bakteri ini (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*) mampu menimbulkan infeksi yang mengancam jiwa (meningitis, sepsis, pneumonia). Polisakarida menjadi target yang potensial untuk pengembangan vaksin, akan tetapi karena polisakarida tidak diproses dan tidak dipresentasikan pada molekul MHC, maka respons imun yang terjadi tidak melibatkan sel T limfosit (*T independent*) dan tidak diperantarai oleh sel T limfosit CD4+ dan CD8+. Respons imun yang terjadi adalah respons sel B limfosit (marginal zone B cells) yang berikatan dengan antigen melalui reseptor pada permukaan sel B, mengaktifasi sel B untuk mengeluarkan/ sekresi antibodi IgM (tidak melibatkan sel T limfosit), sehingga gagal menimbulkan respons protektif pada individu yang tidak berdaya (usia anak <2 tahun, individu imunokompromais, dan lain sebagainya) terhadap infeksi bakteri. Memori sel B limfosit tidak berkembang dengan baik, tidak mengenali antigen polisakarida, dan tidak ada respons produksi IgM.

Penambahan zat adjuvan dan pembentukan konjugasi dengan protein lain dilakukan untuk menimbulkan respons imun sel T limfosit. Vaksin Polisakarida berkonjugat diproduksi melalui penempelan covalent (protein pembawa/ *carrier protein*) pada



polisakarida, untuk meningkatkan imunogenitas, meningkatkan proteksi pada individu yang membutuhkan. Contoh protein pembawa yang digunakan adalah diphtheria, tetanus toksoid. Mekanisme vaksin konjugat adalah melalui kemampuan polisakarida dan konjugat (protein pembawa) menjadi antigen yang bersifat imunogenik mampu untuk dipresentasikan melalui MHC-II, dikenali reseptor sel T (TCR), dan menimbulkan respons sel T dengan segala konsekuensinya.

Mekanisme vaksin konjugat adalah melalui kemampuan polisakarida dan konjugat (protein pembawa) menjadi antigen yang bersifat imunogenik mampu untuk dipresentasikan melalui MHC-II, dikenali reseptor sel T (TCR), dan menimbulkan respons sel T dengan segala konsekuensinya, menstimulasi sel T limfosit, sel memori, pembentukan germinal centre, aktivasi sel B limfosit dan mendukung proliferasi dan diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang efektif dan sel B memori, produksi antibodi yang berafinitas tinggi serta bersifat jangka panjang.

Selain itu, vaksin konjugat mampu memperluas cakupan imunisasi terhadap berbagai populasi usia dan meningkatkan efikasi vaksinasi di kelompok berisiko tinggi. Contoh vaksin konjugat antara lain Vaksin *Haemophilus Influenzae type-b* (Hib) berkonjugasi, Vaksin Pneumokok berkonjugat (*Pneumococcal Conjugate Vaccine* / PCV), Vaksin Meningokok berkonjugasi.

## **Platform Vaksin Generasi Berikutnya**

- 1. Vaksin dengan Vektor Bakteri (Bacterial Vectored Vaccine)**  
Vaksin ini menggunakan bakteri hidup sebagai pembawa antigen untuk merangsang respons imun. Bakteri pembawa (*bacterial carrier*) dapat berupa bakteri non-patogenik atau patogenik yang telah dilemahkan. Keunggulan utama vaksin ini adalah bakteri secara alami masuk melalui membran mukosa untuk

menginfeksi, sehingga vaksin berbasis bakteri cocok untuk diberikan melalui mukosa dan induksi imunitas mukosa. Kekurangannya adalah risiko infeksi, terutama pada kelompok rentan seperti anak-anak, lansia, dan individu dengan sistem imun yang lemah. Oleh karena itu, bakteri non-patogen seperti *Lactobacillus sp.* lebih cocok digunakan sebagai vektor vaksin. Teknologi rekayasa genetik memungkinkan penghapusan gen virulensi utama pada bakteri patogen, sehingga dapat digunakan sebagai vektor tanpa risiko kembali menjadi virulen.

## 2. **Vaksin Berbasis Vektor Virus (Viral Vector-Based Vaccine)**

Vaksin ini menggunakan virus yang telah direkayasa untuk membawa gen antigen ke dalam tubuh manusia. Vektor virus dapat dikategorikan menjadi dua jenis: yang pertama adalah vektor *replication deficient* (tidak dapat bereplikasi) yang direkayasa untuk tidak bisa bereplikasi namun masih memiliki kemampuan menginfeksi sel dan mengekspresikan antigen. Vektor virus ini lebih aman dan mudah untuk diproduksi. Jenis vektor virus kedua adalah *replication competent* (dapat bereplikasi seperti infeksi alami) yang dapat dianggap sebagai infeksi alami mirip dengan vaksin hidup yang dilemahkan.

Vaksin berbasis vektor virus memiliki keunggulan dalam meniru infeksi alami, yang menghasilkan respons imun humoral dan seluler (CD4+ dan CD8+) yang kuat. Respons imun yang kuat pada platform ini disebabkan beberapa hal a.l efisiensi transduksi yang tinggi dari vektor ke sel target, ekspresi antigen yang kuat karena menggunakan promoter kuat untuk menjalankan transkripsi, panjangnya waktu ekspresi antigen, imunogenisitas bawaan dari virus yang digunakan sebagai vektor (misal adanya *pathogen-associated molecular patterns*/PAMP pada vektor).

Vektor virus banyak digunakan pada produksi vaksin profilaktik karena fleksibilitasnya dalam teknologi produksi dan kemampuan

untuk dikembangkan dalam waktu cepat sehingga tepat untuk kondisi epidemi atau pandemi. Selain itu mempunyai imunogenitas yang tinggi, mudah diproduksi, relatif aman dibandingkan vaksin inaktivasi, vaksin hidup yang dilemahkan dan vaksin dengan teknologi rekombinan protein. Vaksin vektor virus menimbulkan respons imun kuat sehingga dapat diberikan pemberian 1 kali, atau sebagai komponen campur dengan regimen vaksin lainnya.

### 3. **Vaksin DNA Sintetis (Synthetic DNA Vaccine)**

Vaksin DNA menggunakan plasmid DNA sintetis yang mengkode antigen spesifik untuk merangsang sistem imun. Setelah masuk ke dalam tubuh, DNA ini akan diterjemahkan menjadi protein antigen yang dikenali oleh sistem imun. Pengaplikasian teknologi DNA sintetis telah diteliti pada berbagai patogen (HIV, Ebola, HPV, Zika, hingga SARS-COV-2). Keunggulan utama vaksin DNA adalah stabilitasnya yang tinggi dan kemudahan dalam produksi skala besar. Terlebih, teknologi penghantaran seperti *gene gun*, elektroporasi, dan sistem berbasis nanopartikel dapat meningkatkan penyerapan vaksin DNA sintetis secara *in vivo*. Meski menjanjikan, hingga saat ini belum ada vaksin DNA yang disetujui untuk penggunaan manusia karena perlunya dosis *booster* yang berulang untuk mencapai respons imun yang optimal. Namun, beberapa vaksin DNA telah disetujui untuk penggunaan pada hewan, seperti vaksin untuk melanoma pada anjing dan virus *West Nile* pada kuda. Penerapan vaksin secara aman dan efektif pada hewan ini berperan penting dalam memberikan bukti ilmiah yang membantu dalam uji klinis pada manusia.

### 4. **Vaksin Berbasis mRNA (mRNA Based Vaccine)**

Vaksin mRNA bekerja dengan menyampaikan molekul mRNA yang mengkode antigen ke dalam sel tubuh. Selanjutnya, mRNA ini diterjemahkan menjadi protein antigen yang memicu respons



imun. Tiga kategori utama vaksin mRNA adalah mRNA konvensional, mRNA yang dapat memperbanyak diri (*self-amplifying mRNA*, SAM), dan RNA sirkuler (*circRNA*), masing-masing dengan karakteristik dan tantangan produksi yang berbeda. Modifikasi nukleosida dan pemurnian kontaminan dapat meningkatkan stabilitas dan ekspresi antigen, memungkinkan pengembangan vaksin mRNA yang lebih efisien.

Teknologi vaksin berbasis mRNA ini telah terbukti efektif, seperti yang ditunjukkan oleh vaksin COVID-19 Pfizer-BioNTech dan Moderna. Keunggulan utama vaksin mRNA adalah fleksibilitasnya dalam pengembangan, memungkinkan produksi yang lebih cepat dibandingkan metode konvensional. Selain itu, karena tidak menggunakan virus hidup, risiko infeksi dari vaksin dapat dihindari. Di sisi lain, masalah stabilitas jangka panjang pada suhu ruangan, ketergantungan pada rantai transportasi sangat dingin (*ultra-low cold*), reaktogenisitas tinggi, dan rentang keamanan yang relatif sempit merupakan keterbatasan utama *platform* ini. Pengembangan lipid yang kuat dan *biodegradable*, serta formulasi baru, kemungkinan besar akan mengatasi kekurangan yang ada.

## Adjuvan

Adjuvan merupakan konstituen yang ditambahkan ke dalam vaksin untuk meningkatkan sifat antigenik suatu antigen sehingga lebih meningkatkan respons imun. Adjuvan dapat berupa senyawa sintesis yang sederhana hingga ekstrak alami atau berbagai material partikulat yang kompleks. Vaksin-vaksin yang memiliki kekurangan dalam memicu respons imun berpotensi mendapatkan berbagai manfaat dari penambahan adjuvan, seperti pengurangan jumlah antigen per dosis vaksin dan jumlah sesi vaksinasi, meningkatkan stabilitas komponen antigen, hingga memperpanjang waktu paruhnya dan imunogenisitasnya juga meningkat.



Berdasarkan mekanisme kerjanya, adjuvan dapat dikelompokkan menjadi:

1. Sistem Penghantaran (Delivery Systems): Adjuvan tipe ini berperan sebagai pembawa antigen (antigen carrier) yang dapat meningkatkan presentasi antigen atau presentasi silang antigen sehingga meningkatkan respons imun adaptif dengan beberapa mekanisme, seperti memperpanjang bioavailabilitas antigen; menargetkan antigen ke sel-sel *antigen-presenting cells* (APCs); menyalurkan antigen langsung ke kelenjar getah bening; serta mendorong pelepasan endosomal.
2. Potensiator Imun (Immune Potentiators) atau imunostimulan: Adjuvan dalam kategori ini secara langsung merangsang jalur imun bawaan. Adjuvan akan memberikan sinyal untuk mengaktifkan PRR pada APC, yang meningkatkan presentasi antigen pada molekul MHC. Selain itu, aktivasi PRR menyebabkan peningkatan regulasi sitokin dan ekspresi molekul ko-stimulasi
3. Adjuvan Mukosa: Digunakan dalam vaksin yang diberikan melalui rute mukosa, seperti chitosan dan toksin kolera, untuk meningkatkan respons imun lokal di area mukosa.
4. Adjuvan Gabungan: Adjuvan yang menggunakan beberapa tipe adjuvan.

Berbagai contoh adjuvan berdasarkan kelompoknya dapat dilihat pada Tabel 1.



Tabel 1. Macam-Macam Adjuvan.

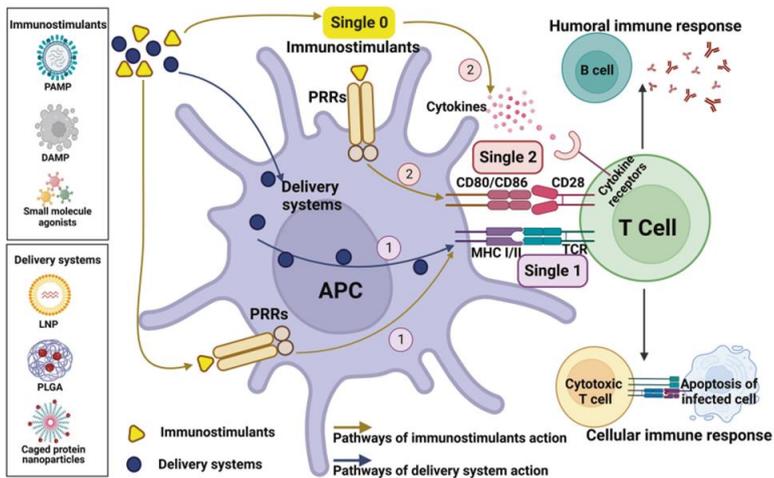
<b>Kelompok Adjuvan</b>	<b>Tipe Adjuvan</b>
<b>Sistem Penghantaran (<i>Delivery Systems</i>)</b>	
Garam Mineral	Garam aluminium
Emulsi	Adjuvan Freund's; MF59; AS03
Mikropartikel	<i>Virus-like particles</i> ; Virosom; PLA/PLGA
<b>Potensiator Imun (<i>Immune Potentiator</i>)</b>	
<i>TLR1/2 agonists</i>	L-pampo, MALP-2, Pam2CSK4 dan Pam3CSK4
<i>TLR3 agonists</i>	Poly(I:C) (polyinosinic:polycytidylic acid); Poly-ICLC
<i>TLR4 agonists</i>	Monophosphoryl lipid A (MPL)
<i>TLR5 agonists</i>	Flagellin
<i>TLR7/8 agonists</i>	Imiquimod, resiquimod
<i>TLR9 agonists</i>	CpG ODNs
<b>Adjuvan Gabungan</b>	AS01 dan AS02; AS04
<b>Adjuvan Mukosa</b>	<i>Cholera toxin (CT)</i> ; <i>Heat-labile enterotoxin (LTK3 dan LTR72)</i> ; Chitosan

Disadur dari (23)

Vaksin yang dilengkapi dengan adjuvan akan memiliki imunogenisitas yang lebih tinggi. Adjuvan bekerja melalui beberapa mekanisme, antara lain meningkatkan presentasi antigen oleh sel imun, merangsang produksi sitokin, dan menciptakan lingkungan proinflamasi lokal yang mempercepat aktivasi sistem imun bawaan dan adaptif. Respons tubuh terhadap vaksin yang dilengkapi adjuvan akan menghasilkan lebih banyak pematangan APC, interaksi antara APC dengan sel T, serta meningkatkan produksi sitokin, sel T multifungsi, dan antibodi yang lebih banyak sehingga menghasilkan kekebalan yang lebih kuat dan

tahan lama, sekaligus dapat menggunakan lebih sedikit dosis dan antigen untuk mencapai kekebalan yang dituju. Skema mekanisme aksi adjuvan dapat dilihat pada gambar 4.

Meskipun terdapat beberapa kekhawatiran mengenai potensi efek samping, seperti sindrom *Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants* (ASIA), manfaat adjuvan dalam meningkatkan respons imun terhadap vaksin jauh lebih besar daripada risikonya. Dengan penelitian lebih lanjut, adjuvan berpotensi menjadi alat yang semakin penting dalam pengembangan vaksin yang lebih efektif di masa depan.



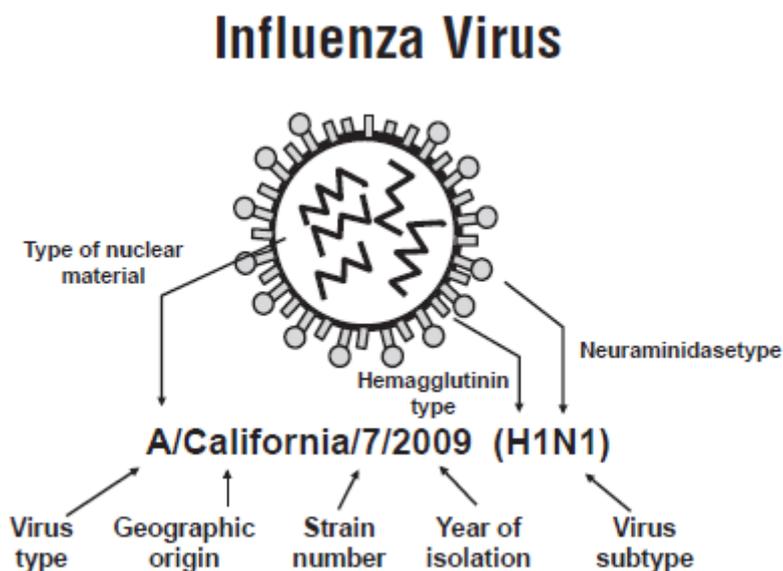
Gambar 4. Mekanisme aksi adjuvan.

Dikutip dari (24)

## BAB III INFLUENZA

### 1. Biologis Virus

Famili virus influenza memiliki empat tipe: A, B, C dan D; meskipun hanya A dan B yang menyebabkan penyakit yang berdampak bermakna pada manusia. Terdapat antigen pada permukaan virus Influenza A yang menentukan sub tipenya, yaitu *haemagglutinin* (HA) dan *neuraminidase* (NA), terdapat 18 sub tipe HA dan 11 sub tipe NA telah diidentifikasi hingga saat ini. Glikoprotein permukaan HA dan NA virus influenza sering berubah sebagai akibat mutasi genetik.



Gambar 5. Struktur virus Influenza

Dikutip dari (42)

Neuraminidase memfasilitasi pembelahan turunan virus dari sel yang terinfeksi, mencegah agregasi virus dan membantu pergerakan virus melalui epitel saluran pernapasan mukosa, sedangkan HA berhubungan dengan pengikatan reseptor dan fusi membran. Setelah transmisi usus melalui udara dan masuk ke saluran pernapasan, virus menempel dan menembus sel epitel pernapasan di trakea dan bronkus. Replikasi virus mengakibatkan kerusakan sel inang. Virus dikeluarkan dari sekresi pernapasan selama 5–10 hari.

Virus influenza terus bermutasi melalui dua cara yang berbeda, yaitu *antigenic drift* dan *antigenic shift*. *Antigenic drift* merupakan mutasi gen virus influenza yang menyebabkan perubahan protein permukaan virus. Perubahan yang terkait dengan *antigenic drift* terjadi terus menerus dari waktu ke waktu saat virus bereplikasi. *Antigenic drift* adalah alasan utama mengapa orang bisa terkena influenza lebih dari satu kali dan juga alasan utama mengapa komposisi vaksin influenza harus ditinjau dan diperbarui setiap tahun (sesuai kebutuhan) untuk mengikuti perkembangan virus influenza. Sebagian besar vaksin influenza dirancang untuk menargetkan protein/antigen permukaan HA virus influenza.

Jenis perubahan lainnya disebut *antigenic shift*. *Antigenic shift* adalah perubahan besar yang tiba-tiba pada virus influenza A, menghasilkan protein HA dan/atau HA dan NA baru pada virus influenza yang menginfeksi manusia. Pergeseran dapat mengakibatkan munculnya subtipe influenza A baru. Salah satu cara pergeseran dapat terjadi adalah ketika virus influenza dari populasi hewan memperoleh kemampuan untuk menginfeksi manusia, sehingga kebanyakan orang tidak memiliki kekebalan terhadap virus baru. Contoh *shifting* terjadi pada musim semi 2009, ketika virus H1N1 dengan gen dari babi Amerika Utara, babi Eurasia, manusia dan burung muncul untuk menginfeksi manusia dan menyebar dengan cepat menyebabkan pandemi. Ketika pergeseran terjadi, kebanyakan orang memiliki sedikit atau bahkan tidak memiliki kekebalan terhadap virus baru.



*Antigenic shift* lebih jarang terjadi dibandingkan *antigenic drift*. Virus tipe A mengalami baik *antigenic drift* maupun *shift* dan merupakan satu-satunya virus influenza yang diketahui menyebabkan pandemi, sedangkan virus influenza tipe B hanya berubah melalui proses *antigenic drift* yang lebih bertahap.

Musim influenza di daerah beriklim sedang berlangsung dari Oktober hingga Maret di belahan bumi utara/*Northern Hemisphere* dan dari April hingga September di belahan bumi selatan/*Southern Hemisphere*. Formulasi vaksin untuk setiap belahan bumi diperbarui setiap tahun tetapi mungkin berbeda tergantung dari informasi surveilans virus. Sebagian besar wilayah Indonesia masuk ke dalam belahan bumi bagian selatan.

## 2. Epidemiologi Influenza

Menurut data dari *World Health Organization* (WHO), terdapat sekitar satu miliar kasus influenza musiman setiap tahunnya, dengan sebagian besar infeksi virus influenza menyebabkan penyakit ringan dan bersifat *self-limiting*. Sebagian infeksi berkembang menjadi penyakit serius sehingga memerlukan perawatan di rumah sakit, khususnya pada kelompok usia ekstrem, seperti bayi dan lanjut usia, serta pada individu dengan komorbiditas. WHO menyatakan terdapat sekitar 3–5 juta kasus penyakit berat influenza setiap tahunnya, dengan 290.000 hingga 650.000 kematian akibat gangguan pernapasan. Sebuah tinjauan sistematis menemukan bahwa angka rawat inap terkait influenza secara keseluruhan adalah 40,5 per 100.000 orang. Angka ini lebih tinggi pada kelompok lanjut usia, yaitu mencapai 96,8 per 100.000 pada individu dengan usia di atas 65 tahun. Secara global, diperkirakan epidemi influenza musiman menyebabkan 3,2 juta kasus penyakit berat yang membutuhkan rawat inap setiap tahunnya.

Di wilayah beriklim sedang, epidemi influenza cenderung terjadi pada bulan-bulan musim dingin. Sementara itu, di daerah



subtropis dan tropis, influenza dapat terjadi sepanjang tahun atau memiliki pola sirkulasi yang tidak menentu.

### 3. Vaksin Influenza

Terdapat tiga jenis vaksin influenza, yaitu *Inactivated Influenza Vaccine* (IIV), *Recombinant Influenza Vaccine* (RIV), dan *Live Attenuated Influenza Vaccine* (LAIV).

#### a. *Inactivated Influenza Vaccine* (IIV) dan *Recombinant Influenza Vaccine* (RIV)

*Inactivated influenza vaccine* diberikan melalui jalur intramuskular atau intradermal. Vaksin trivalen mengandung tiga virus yang tidak aktif, yaitu dua virus tipe A (H1N1 dan H3N2) dan satu virus tipe B. Vaksin influenza *quadrivalent* mengandung antigen yang sama dengan vaksin trivalen tetapi mengandung dua strain tipe B. Vaksin influenza *quadrivalent* diperkenalkan untuk musim flu tahun 2013-2014.

Selain vaksin yang diproduksi menggunakan telur, terdapat juga vaksin yang diproduksi melalui teknologi rekombinan. Satu vaksin influenza rekombinan, Flublok Quadrivalen, diberikan dengan injeksi intramuskular, tersedia selama musim influenza 2020-2021.

#### b. *Live Attenuated Influenza Vaccine* (LAIV)

Vaksin ini mengandung virus influenza yang sama dengan IIV. Sediaan vaksin dalam bentuk unit penyemprot dosis tunggal; setengah dari dosis disemprotkan ke setiap lubang hidung. LAIV tidak mengandung *thimerosal* atau pengawet lainnya. Vaksin ini disetujui untuk digunakan hanya pada orang sehat dan tidak hamil berusia 2 hingga 49 tahun.

#### c. *Split Virion*

Vaksin influenza dengan teknologi Split Virion adalah vaksin influenza yang tidak aktif (inactivated), dan masih



mengandung bagian-bagian dari virus influenza utuh untuk meningkatkan respon seluler dan produksi antibodi terhadap virus influenza. Vaksin influenza Split Virion mengandung komponen utama yaitu haemagglutinin, dan komponen virus lainnya seperti nukleoprotein, polimerase, dan protein matriks.

Teknologi Split Virion memiliki efikasi yang lebih baik dari vaksin influenza sub-unit, karena komponen seperti nukleoprotein, polimerase, dan protein matriks, dapat meningkatkan respon seluler dan produksi antibodi, dengan profil keamanan yang sama dengan sub-unit. Salah satu vaksin influenza kuadrivalen dengan teknologi Split Virion adalah Fluarix Tetra (Influenza A/Sydney/5/2021, Influenza A/Darwin/9/2021, Influenza B/Austria/1359417 /2021, dan Influenza B/Phuket/3073/2013).

#### 4. Efektivitas vaksin Influenza

Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi efektivitas vaksin influenza, yaitu:

- Usia dan kesehatan penerima
- Jenis vaksin yang diberikan
- Tipe dan subtipe (untuk influenza A) dan galur turunan (untuk influenza B) virus influenza yang bersirkulasi
- Tingkat kemiripan antara virus yang bersirkulasi dengan virus dalam vaksin

Berdasarkan tipe vaksinnya, data penelitian menunjukkan efektivitas vaksin influenza sebagai berikut:

a. ***Inactivated Influenza Vaccine (IIV) dan Recombinant Influenza Vaccine (RIV)***

Durasi kekebalan setelah vaksinasi IIV adalah kurang dari 1 tahun karena berkurangnya antibodi yang diinduksi oleh vaksin dan *antigenic drift* dari virus influenza yang



bersirkulasi. Vaksin efektif dalam melindungi sekitar 60% penerima vaksin sehat yang berusia di bawah 65 tahun dari penyakit jika jenis vaksin serupa dengan jenis virus yang beredar, namun kurang efektif dalam mencegah penyakit pada lansia berusia 65 tahun ke atas. Efektivitas vaksin influenza pada musim influenza tahun 2019-2020 mencapai 39%. Belum ada data mengenai efektivitas vaksin pada musim influenza tahun 2020-2021 karena sirkulasi virus influenza yang rendah.

Pada lansia, vaksin Influenza 50%-60% efektif mencegah rawat inap dan 80% efektif mencegah kematian. Selama wabah influenza 1982-1983 di Genesee County, Michigan, penghuni panti jompo yang tidak divaksinasi memiliki angka mortalitas empat kali lebih tinggi dibandingkan penduduk yang divaksinasi. Vaksin influenza efektif dalam mencegah komplikasi dan kematian.

**b. *Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV)***

Sebuah uji klinis acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo di antara individu sehat usia 60-84 bulan menilai efektivitas LAIV trivalen terhadap influenza yang dikonfirmasi dengan kultur selama dua musim influenza. Pada tahun pertama, ketika vaksin dan galur virus yang bersirkulasi cocok, efektivitas 87% terhadap influenza yang dikonfirmasi dengan kultur. Pada tahun ke-2, ketika komponen tipe A tidak cocok antara vaksin dan strain virus yang beredar, kemanjurannya juga 87%.

Sebuah percobaan acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo di antara 3.920 orang dewasa sehat yang bekerja berusia 18-49 tahun menilai beberapa hasil akhir dan mendokumentasikan pengurangan penyakit, ketidakhadiran, kunjungan perawatan kesehatan, dan penggunaan obat-obatan selama periode wabah influenza. Studi ini dilakukan selama musim influenza 1997-98, ketika vaksin dan strain tipe A yang beredar tidak cocok. Tidak ada bukti



pada orang dewasa bahwa kemanjuran LAIV lebih besar daripada IIV.

## 5. Indikasi vaksin Influenza

Vaksin influenza disarankan untuk diberikan secara rutin, namun bila terdapat keterbatasan vaksin yang tersedia, maka upaya vaksinasi harus difokuskan pada kelompok berikut:

- Populasi penderita penyakit paru kronik (termasuk asma, bronkiektasis, bekas TB dengan lesi luas, PPOK, fibrosis kistik, penyakit paru interstitial), kardiovaskular (kecuali hipertensi), ginjal, liver, neurologis, hematologi, atau gangguan metabolisme (termasuk diabetes melitus).
- Populasi dengan kondisi immunosupresi (termasuk immunosupresi yang disebabkan oleh obat-obatan atau oleh virus *human immunodeficiency*).
- Penghuni panti jompo dan fasilitas perawatan kronik lainnya.
- Obesitas (indeks massa tubuh [IMT]  $\geq 40$ ).
- Tenaga kesehatan.

## 6. Syarat dan kelayakan penerima vaksin Influenza

Setiap individu harus mendapatkan vaksin yang sesuai dengan usia dan kondisinya. Perempuan hamil dan individu dengan kondisi kesehatan kronik tertentu bisa mendapatkan vaksin influenza. Kebanyakan orang dengan alergi telur bisa mendapatkan vaksin influenza. Mereka dengan riwayat reaksi alergi berat terhadap telur harus divaksinasi di fasilitas medis lengkap di bawah pengawasan dokter yang mampu mengenali dan mengelola kondisi alergi yang berat.

Orang dengan alergi berat yang mengancam jiwa terhadap vaksin influenza atau bahan apa pun dalam vaksin tidak boleh



mendapatkan vaksin influenza. Bahan dalam vaksin yang mungkin memicu alergi antara lain gelatin, antibiotik, atau bahan lainnya.

## 7. Kontraindikasi vaksin Influenza

### a. *Inactivated Influenza Vaccine (IIV) dan Recombinant Influenza Vaccine (RIV)*

- Orang dengan reaksi alergi berat (anafilaksis) terhadap komponen vaksin.
- Orang dengan penyakit akut sedang atau berat tidak boleh divaksinasi sampai gejala mereka berkurang.
- Riwayat sindrom Guillain Barré (GBS) dalam 6 minggu setelah pemberian vaksin influenza sebelumnya.

### b. *Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV)*

- Orang berusia > 50 tahun.
- Orang dengan kondisi medis kronik, termasuk asma, episode mengi akut, penyakit saluran napas reaktif atau kondisi paru atau kardiovaskular kronik lainnya, penyakit metabolik seperti diabetes, penyakit ginjal, atau hemoglobinopati, seperti talasemia.
- Orang dewasa muda yang menerima terapi jangka panjang dengan aspirin atau terapi yang mengandung aspirin karena kaitan antara sindrom Reye dengan infeksi influenza.
- Orang dengan kondisi immunosupresi karena penyakit, termasuk HIV atau yang sedang menerima terapi immunosupresif.
- Perempuan hamil.
- Orang dengan riwayat alergi parah terhadap telur atau komponen vaksin lainnya.
- Riwayat sindrom Guillain Barré (GBS) dalam 6 minggu setelah pemberian vaksin influenza sebelumnya.
- LAIV tidak boleh diberikan sampai 48 jam setelah penghentian terapi antivirus influenza dan obat



antivirus influenza tidak boleh diberikan selama 2 minggu setelah menerima LAIV.

**c. Split Virion**

- Orang dengan riwayat hipersensitivitas atau alergi berat (anafilaksis) terhadap vaksin influenza atau komponen vaksin Split Virion.
- Orang dengan gejala infeksi berat sebaiknya ditunda untuk pemberian vaksin influenza Split Virion
- Pemberian selain intramuskular

## 8. Jadwal dan cara pemberian vaksin Influenza

Vaksin influenza baik *trivalent* ataupun *quadrivalent* diberikan satu kali setiap tahun. Vaksinasi dilakukan sebelum musin influenza, yaitu bulan Oktober-Mei di belahan bumi utara dan bulan April-September di belahan bumi selatan. Orang yang berencana bepergian terutama ke luar negeri sebaiknya diberikan vaksin influenza setidaknya dua minggu sebelum bepergian karena dibutuhkan waktu dua minggu untuk pembentukan kekebalan setelah vaksinasi. Di Indonesia, vaksinasi influenza dapat diberikan kapan saja karena sirkulasi virus di Indonesia selalu ada sepanjang tahun dan tidak terikat dengan pergantian musim.

**a. IIV dan RIV**

Vaksin influenza yang dilemahkan harus diberikan melalui jalur intramuskular (IM) atau jalur intradermal sesuai petunjuk manufaktur vaksin.

**b. LAIV**

Satu dosis LAIV dapat diberikan melalui jalur intranasal, setengah dosis untuk setiap lubang hidung pada orang berusia 9 sampai 49 tahun.

## 9. Kejadian ikutan pasca imunisasi (KIPI) dan tatalaksana

Terdapat kemungkinan kejadian ikutan pascaImunisasi (KIPI) yang dapat dibagi menjadi 2, yaitu reaksi lokal dan sistemik. Reaksi lokal termasuk nyeri, eritema, dan indurasi di tempat



suntikan dilaporkan pada 15%-20% penerima vaksin IIV. Reaksi ini bersifat sementara, umumnya berlangsung 1 hingga 2 hari dan akan hilang dengan sendirinya. Gejala sistemik nonspesifik, termasuk demam, menggigil, malaise, dan mialgia, dilaporkan pada kurang dari 1% penerima vaksin.

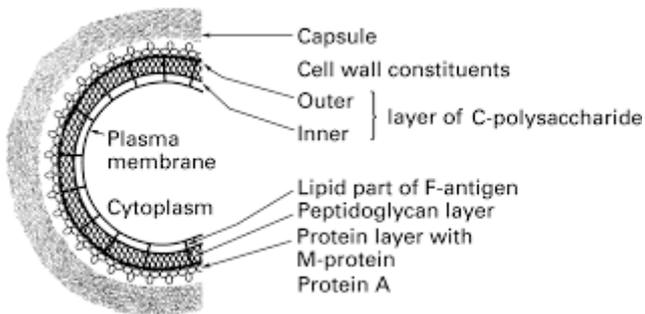
Gejala ini biasanya terjadi pada mereka yang sebelumnya tidak pernah terpajan antigen virus dalam vaksin. Biasanya terjadi dalam 6-12 jam setelah vaksinasi dan berlangsung selama 1-2 hari. Gejala sistemik dapat diberikan tatalaksana sesuai gejala seperti pemberian antipiretik untuk demam dan istirahat cukup. Bila gejala tidak membaik, penerima vaksin mungkin memerlukan rawat inap. Reaksi hipersensitivitas langsung seperti alergi, gatal, angioedema, asma alergi, atau anafilaksis sistemik jarang terjadi setelah vaksinasi. Reaksi alergi ringan dapat diatasi dengan pemberian antihistamin, namun reaksi berat mungkin memerlukan rawat inap.



## BAB IV PNEUMOKOKUS

### 1. Biologis bakteri

*Streptococcus pneumoniae* atau pneumokokus adalah bakteri gram-positif, berbentuk bulat, anggota fakultatif anaerob dari genus Streptokokus. Pneumokokus biasanya ditemukan berpasangan (diplococci), nonmotil dan tidak berspora. Dinding sel *Streptococcus pneumoniae* terdiri dari enam lapis peptidoglikan dengan asam teikoat yang melekat pada asam N-asetilmuramat. Asam lipoteikoat secara kimiawi identik dengan asam teikoat tetapi melekat pada membran sel oleh bagian lipid. Baik asam teikoat maupun asam lipoteikoat mengandung fosforilkolin.



Gambar 6. Struktur *Streptococcus*

Dikutip dari (59)

Fosforikolin adalah elemen penting karena kolin secara khusus melekat pada reseptor pengikat kolin yang terletak di hampir semua sel manusia. Struktur ini telah terbukti berkontribusi terhadap kolonisasi saluran pernapasan bagian atas. Berdasarkan analisis genomik fungsional, diperkirakan pneumokokus mengandung lebih dari 500 protein permukaan. Beberapa lipoprotein terkait pada membran, dan lainnya secara fisik terkait dengan dinding sel. Protein pada dinding sel mencakup lima

protein pengikat penisilin (PBP), dua neuraminidase, dan sebuah protease IgA. Sekelompok protein unik pada permukaan pneumokokus adalah keluarga protein pengikat kolin (CBP).

### **Kapsul**

Sel pneumokokus diselubungi oleh kapsul polisakarida. Kapsul polisakarida *Streptococcus pneumoniae* merupakan struktur permukaan yang dominan dan memainkan peran penting dalam virulensi, terutama dengan mengganggu mekanisme pembersihan *opsonophagocytic* inang. Kapsul adalah target vaksin pneumokokus saat ini, namun terdapat 98 serotipe polisakarida dan perlindungan vaksin sangat spesifik serotipe. Kapsul pneumokokus merupakan pertahanan terpenting melawan sistem imun dan berkontribusi pada patogenesis.

Kapsul polisakarida menghambat jalur komplemen klasik dan alternatif dengan membatasi pengikatan imunoglobulin, komponen komplemen, dan protein C-reaktif ke struktur permukaan bakteri. Kapsul polisakarida juga mengurangi opsonisasi dengan C3b/iC3b dengan secara fisik merusak interaksi antara daerah imunoglobulin terikat C3b/iC3b dengan reseptor pada sel fagositik. Kapsul juga berkontribusi pada patogenesis dengan menghambat jebakan pneumokokus dalam perangkap ekstraseluler neutrofil dengan menghalangi pengenalan *Toll Like Receptor* (TLR) pada permukaan bakteri, sehingga merusak pertahanan antibakteri.

### **Serotipe**

Saat ini, terdapat 98 serotipe kapsul yang telah teridentifikasi. Setiap serotipe dibedakan berdasarkan respons serologis (kemampuan bereaksi terhadap antibodi spesifik terhadap antigen kapsul), struktur kimia polisakarida kapsul, dan mutasi genetik lainnya. Berdasarkan mekanisme patogen, vaksin pneumokokal polisakarida spesifik-serotipe (PPV) yang mengandung yang mengandung polisakarida kapsuler yang dikumpulkan dari berbagai serotipe dikembangkan.



Serotipe memainkan peran penting dalam pengembangan vaksin. Sebagai catatan, distribusi serotipe pneumokokal sangat bervariasi secara geografis dan periode waktu dalam hal kolonisasi, patogenisitas dan presentasi klinis. Menurut kajian literatur, serotipe 1, 4, 5, 7F, 8, 12F, 14, 18C, dan 19A lebih mungkin menyebabkan Penyakit pneumonia invasif (invasive pneumonia discore/IPD). Meskipun serotipe 1 dan 19A adalah penyebab utama pneumonia pneumokokus invasif, serotipe 14 tetap menjadi salah satu etiologi paling umum dari pneumonia non-bakteremia pada orang dewasa, bahkan setelah vaksin konjugat pneumokokus 7-valen (PCV7) diperkenalkan. Pneumokokus serotipe 1, 3, dan 19A cenderung menyebabkan empiema dan sindrom uremik hemolitik. Meningitis pneumokokus serotipe 1 penyebab kasus meningitis Afrika, dengan tingkat kematian yang tinggi. Karena epidemiologi serotipe pneumokokus sangat bervariasi, sistem serosurveilans nasional sangat penting untuk menentukan strategi vaksinasi yang tepat bagi setiap negara.

Formulasi vaksin saat ini mengandung 23 polisakarida yang dimurnikan dari 98 serotipe yang dikenali dan secara geografis didapatkan variasi distribusi serotipe *Streptococcus pneumoniae*. Data prevalensi serotipe di Indonesia sangat sedikit, sehingga cakupan vaksin tidak pasti. Beberapa studi di Indonesia pada pasien dewasa terdiagnosis pneumonia dengan spesimen sputum mendeteksi serotipe 03, 04, 06A, 06B, 07F, 09V, 11A, 15B, 15F, 16F, dengan serotipe terdeteksi yang menyebabkan IPD adalah 03, 04, 06B, 09V, 11A, 15B, 15F, 16F. Sebagian besar serotipe yang terdeteksi termasuk dalam vaksin konjugat pneumokokus atau vaksin polisakarida (86%; 12/14), sementara sisanya tidak termasuk (15F dan 16F).

## 2. Epidemiologi Pneumokokal

Infeksi yang disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae*, terutama penyakit pneumokokus invasif (*invasive pneumococcal disease*, IPD) dan pneumonia pneumokokus (PP), merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Insidensi IPD (utamanya PP bakteremik, namun juga meningitis pneumokokus, sepsis, dan bakteremia nonfokal) berkisar 10–50 kasus per 100.000 orang setiap tahun di negara-negara maju. Insidensi PP (yang mencakup PP bakteremik tetapi sebagian besar PP non-bakteremik) belum jelas diketahui dengan baik karena keterbatasan dalam karakterisasi kasus PP non-bakteremik. Berbagai penelitian melaporkan insidensi PP berkisar dari 68 hingga 7000 kasus per 100.000 orang setiap tahunnya.

Salah satu studi melaporkan insidensi global pneumonia pneumokokus sebesar 90,7 kasus per 100.000 orang setiap tahun, dengan CFR sebesar 7,6%. Selain kondisi berisiko tinggi seperti individu lanjut usia dan *immunocompromised*, riwayat IPD/pneumonia sebelumnya, adanya penyakit paru/pernapasan kronis dan/atau komorbiditas multipel merupakan faktor risiko utama untuk PP pada orang dewasa. Studi oleh Self dkk. (2024), melaporkan di antara 2917 orang dewasa yang dirawat di rumah sakit karena pneumonia komunitas (community-acquired pneumonia, CAP), sebanyak 352 (12,1%) pasien terdeteksi memiliki *Streptococcus pneumoniae*, termasuk 51 (1,7%) pasien dengan pneumonia pneumokokus invasif. Dari keseluruhan pasien yang masuk dalam studi, serotipe yang paling sering terdeteksi adalah: 3, 22F, 19A, 35B, 9N, 19F, 23A, dan 11A.

## 3. Vaksin pneumokokal

### a. Pengembangan vaksin pneumokokal

Vaksin pneumokokal diawali dengan vaksin polisakarida polivalen yang dilisensikan tahun 1977. Kapsul polisakarida dari beberapa serotipe pneumokokus dijadikan



vaksin karena dapat menginduksi antibodi opsonofagositik. Keberadaan antibodi tersebut telah dikaitkan dengan imunitas natural. Namun, polisakarida merupakan antigen yang kurang kuat untuk menstimulasi respons imun (stimulasi sel T) sehingga menjadi dasar pengembangan vaksin konjugat.

Robbins dan rekannya menggunakan toksoid difteri sebagai konjugat yang digabungkan dengan polisakarida untuk dikembangkan menjadi vaksin konjugat. Beberapa negara yang menggunakan vaksin konjugasi ini menghasilkan penurunan insidens penyakit yang disebabkan oleh pneumokokus hingga saat ini berkurang. Vaksin PCV yang pertama dikomersilkan memiliki 7-valen yang dikenal dengan PCV7 (serotipe 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F dan 23F) dan berkembang menjadi PCV10 tahun 2010 serta PCV13 pada tahun 2013. Pada tahun 2021, vaksin konjugasi pneumokokus 20-valen (PCV20) dan PCV 15-valent (PCV15) dilisensikan oleh *Food and Drug Administration* untuk orang dewasa berusia 18 tahun. Sampai saat ini, vaksin PCV yang tersedia di Indonesia adalah PCV10 dan PCV13.

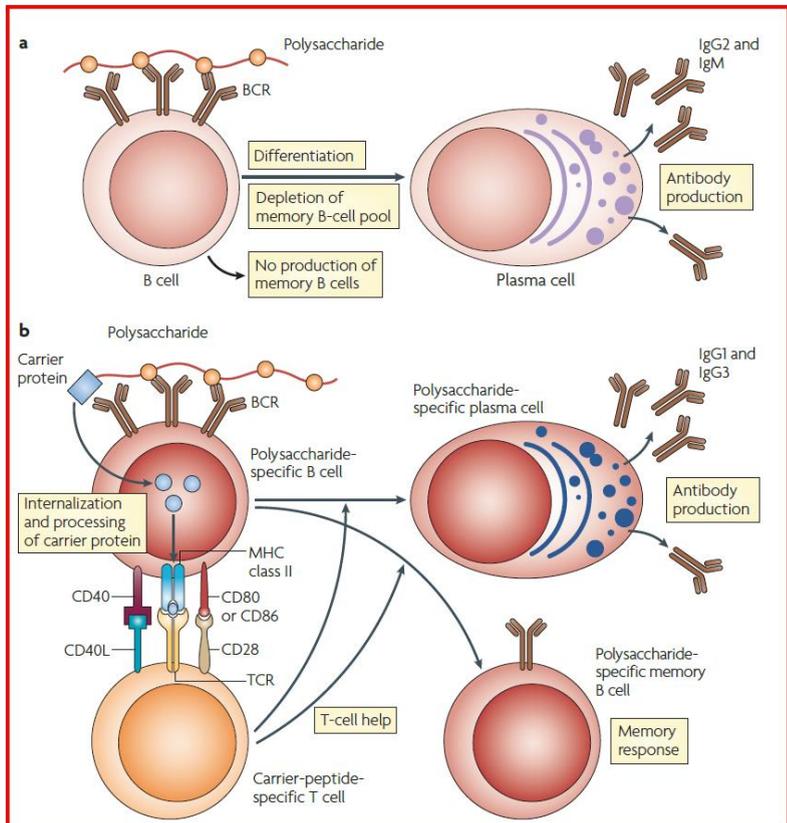
**b. Jenis vaksin pneumokokal**

Saat ini ada dua jenis vaksin pneumokokus yang tersedia yaitu vaksin polisakarida dan vaksin konjugat pneumokokus.

Polisakarida merupakan antigen kurang imunogenik dan tidak dapat menstimulasi sel T. Polisakarida menstimulasi respons sel B melalui ikatan dengan BCR yang kemudian memicu diferensiasi sel B menjadi sel plasma untuk menghasilkan antibodi di ekstrasfolikular, namun sel B memori tidak diproduksi dari kebanyakan respons vaksin polisakarida. Proses ini mengakibatkan kurangnya produksi sel B memori baru dan berkurangnya kumpulan sel B



memori, sehingga respons terhadap dosis vaksin selanjutnya menurun (Gambar 7).



Gambar 7. Respons imun terhadap polisakarida dan vaksin konjugasi protein-polisakarida.

Dikutip dari (76)

Konjugasi polisakarida dengan toksoid difteri (vaksin konjugat) merupakan antigen yang kuat, bersifat imunogenik dan mampu menstimulasi sel T dan mengaktifasi sel B. Protein pembawa dari vaksin konjugat protein-polisakarida seperti toksoid difteri atau materi *crossreactive* 197 diproses oleh sel B-spesifik-polisakarida

dan peptida protein kemudian dipresentasikan ke sel T-spesifik-peptida. Proses ini menyebabkan sel T mengeluarkan sinyal *T-cell help* untuk memproduksi sel plasma dan sel B memori. Proses ini menginduksi respons imun yang kuat karena memiliki respons antibodi dan sel B memori (Gambar 7).

- *Pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV)*  
Vaksin PPSV23 mengandung antigen kapsul polisakarida dari 23 serotipe pneumokokus tersering yang berperan dalam 90% infeksi penyakit pneumokokus invasif (IPD). Respons antibodi umumnya cukup baik, yaitu meningkat dua kali lipat atau lebih dalam 2-3 minggu setelah vaksinasi pada dewasa imunokompeten.

Komponen vaksin ini adalah kapsul polisakarida pneumokokus yang dimurnikan. Salah satu contoh vaksin PPSV adalah PPSV23 yang berisi 23 polisakarida dari strain pneumokokus yang umum dan invasif. Strain pneumokokus ini menyebabkan sekitar 50% penyakit pneumonia pada pasien dewasa. Respons antibodi terbentuk pada 80% orang dewasa yang menerima PPSV23 terhadap serotipe yang terkandung dalam vaksin.

Studi klinis menunjukkan respons imunogenik pada orang dewasa yang diimunisasi dengan PPSV23. Vaksin ini diamati 77% efektif dalam mencegah terjadinya pneumonia pada sebuah studi prospektif di Perancis. Sebuah studi metaanalisis menyimpulkan PPSV23 juga efektif dalam mengurangi angka kejadian *Non-bacteremic Pneumococcal Pneumonia* (NBPP) pada populasi dewasa resiko rendah (low risk group). Beberapa studi terbaru menunjukkan PPSV23 memiliki efikasi yang beragam dalam mencegah



penyakit pneumokokal yang serius antara 56-81% pada populasi immunokompeten.

Lansia dan orang dengan penyakit kronis atau *immunocompromise* dilaporkan oleh sebuah studi tidak dapat merespons vaksin ini dengan baik. Sehingga, pada lansia, anak-anak dan orang dengan *immunocompromise* dianjurkan untuk mendapatkan vaksin PCV.

Sebuah studi klinis mengenai keamanan PPSV23 menunjukkan profil keamanan yang sebanding antara dewasa usia  $\geq 65$  tahun dan dewasa usia 50-64 tahun. Studi klinis lainnya menunjukkan bahwa efek samping yang umum terjadi setelah imunisasi antara lain demam, reaksi lokal seperti kemerahan, nyeri/pegal, bengkak dan indurasi.

- *Pneumococcal conjugate vaccine (PCV)* / Vaksin konjugat

Vaksin ini mengandung beberapa polisakarida yang terikat dengan protein nontoksik patogen lain (umumnya protein difteri) untuk menimbulkan antigen yang bersifat imunogenik sehingga menginduksi mekanisme imun dependen sel T dengan predominasi IgG1 dan IgG3. Hal ini dapat menstimulasi respon antibodi dan menghasilkan respon memori pada *rechallenge*. Keuntungannya adalah dihasilkan memori imunologis yang penting bagi efektivitas vaksin dan perlindungan jangka panjang.

Vaksin konjugat protein polisakarida menghasilkan respons antibodi yang kuat dan dapat ditingkatkan terhadap serotipe sehingga memberikan perlindungan yang kuat, meskipun masih sangat bergantung pada



serotipe. Vaksin konjugat juga menstimulasi sistem imun pada mukosa, sehingga mencegah perkembangan patogen lebih lanjut. PCV7 merupakan vaksin konjugat yang dikembangkan pertama kali berisi 7 tipe kapsular, vaksin ini masih digunakan pada beberapa daerah. Setelah pengenalan PCV7, angka rawat inap karena pneumonia telah menurun secara bermakna pada anak-anak yang diimunisasi dan lansia. Vaksinasi PCV7 juga telah mengurangi tingkat penyebaran pneumokokus untuk anak-anak yang divaksinasi dan anggota rumah tangga di mana seorang anak divaksinasi. Setelah pengenalan PCV7, penggantian serotipe infeksi pneumokokus dari serotipe yang tidak terdapat dalam PCV7 hanya 5 tahun setelah penerapan vaksin PCV7.

PCV13 diperkenalkan untuk mencakup enam dari serotipe paling umum yang tidak termasuk dalam PCV7. Vaksin PCV15 dan PCV20 kemudian diperkenalkan dengan menambahkan dua dan tujuh serotipe yang tidak termasuk dalam PCV13, yaitu serotipe 22F dan 33F pada PCV15 dan serotipe 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, dan 33F pada PCV20.

#### 4. Efektivitas vaksin

##### a. Efektivitas vaksin polisakarida

Pada suatu metaanalisis didapatkan vaksin PPSV23 dapat mengurangi terjadinya penyakit pneumonia yang invasif. Vaksin PPSV23 juga diamati dapat mengurangi angka kejadian pneumonia yang disebabkan oleh patogen apapun pada negara-negara berpendapatan rendah. Namun, sebuah studi lain mengemukakan vaksin PPSV tidak protektif terhadap pneumonia noninvasif. Lebih lanjut lagi, beberapa studi menemukan tidak ada efek vaksin PPSV untuk menurunkan angka mortalitas pneumonia.



Tabel 2. Perbandingan serotipe pada vaksin PPSV23 dan PCV

Tipe Vaksin Pneumokokus	Cakupan Serotipe
PCV13	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
PCV15	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F
PCV20	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F
PPSV23	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F

Studi menyimpulkan bahwa vaksinasi PPSV-23 memiliki efektivitas yang beragam antara 56-81% pada populasi dewasa. *Centers for Disease Control (CDC)* merilis data efektivitas PPSV23 beragam di setiap populasi. Menurut CDC, PPSV23 memiliki efektivitas 57% untuk populasi diatas 6 tahun, 65-84% untuk populasi khusus (diabetes melitus, penyakit jantung, gangguan pembuluh darah, penyakit paru kronik) dan 75% untuk populasi  $\geq$  65 tahun yang imunokompeten.

Sebuah studi kohort oleh Butler dkk, mengemukakan secara keseluruhan efikasi PPSV23 untuk mencegah infeksi yang disebabkan oleh serotipe yang termasuk dalam vaksin adalah 57%. Efikasi pada penderita diabetes melitus adalah 84%; penyakit pembuluh darah koroner, 73%; gagal jantung kongestif, 69%; penyakit paru kronik, 65%; dan dengan asplenia anatomis, 77%. Efikasi tidak didokumentasikan untuk pasien dengan alkoholisme atau sirosis, penyakit sel sabit, gagal ginjal kronik, limfoma, leukemia, atau mieloma multipel, meskipun ukuran sampel kecil untuk kelompok ini. Efikasi untuk orang yang imunokompeten di atas 65 tahun adalah 75%. Efikasi tidak menurun dengan peningkatan interval setelah vaksinasi: 5



sampai 8 tahun setelah vaksinasi adalah 71% dan 9 tahun atau lebih setelah vaksinasi adalah 80%.

**b. Efektivitas vaksin konjugat**

Sejak diperkenalkan vaksin konjugat (PCV7) pada tahun 2000, dilakukan program vaksinasi pada anak di beberapa negara termasuk Amerika Serikat. Setelah beberapa tahun program tersebut berjalan, data di Amerika Serikat menunjukkan vaksinasi rutin heptavalen PCV7 pada populasi anak di Amerika Serikat dapat mengurangi insidensi penyakit pneumokokal tidak hanya pada kelompok usia anak yang divaksin namun juga kelompok usia lain yang tidak divaksin terutama lansia. Tahun 2009 di Amerika Serikat terjadi penurunan kasus yang dirawat di rumah sakit pada seluruh populasi terutama lansia, penurunan sebesar 168.182 kasus rawat inap dibandingkan sebelumnya. Hal itu menunjukkan bahwa PCV7 dapat menginduksi *herd immunity* yang membatasi penyebaran penyakit pneumokokal pada populasi di area geografi yang sama dengan populasi anak yang divaksin PCV7. Meskipun insidensi penyakit pneumokokal yang disebabkan oleh serotipe PCV7 terus menurun, terjadi peningkatan insidensi infeksi yang disebabkan oleh serotipe non-PCV7, terutama serotipe 19A, 7F, 6A, dan 6C.

Vaksin PCV13 diperkenalkan pada tahun 2010 yang mencakup seluruh serotipe PCV7 dan ditambah serotipe 1, 3, 5, 6A, 7F, dan 19A. Berdasarkan studi yang dilakukan pada populasi anak di Perancis, Israel dan Alaska, PCV13 terbukti efektif menurunkan insidensi IPD dibandingkan PCV7, baik pada populasi usia anak yang divaksin maupun populasi usia lainnya. Uji klinis CAPiTA di The Netherland pada populasi lansia sehat usia  $\geq 65$  tahun menunjukkan bahwa PCV13 menurunkan risiko rawat inap CAP sebesar 73% termasuk pada lansia dengan komorbid.



Metaanalisis dan tinjauan sistematis pada dewasa menunjukkan bahwa dosis tunggal PCV13 mencetuskan respons imun yang lebih baik dibandingkan dengan PPSV23 dengan profil keamanan yang serupa. Studi melaporkan bahwa PCV13 tidak hanya efektif terhadap IPD namun juga efektif terhadap pneumonia. Pemberian PCV13 dianjurkan khususnya pada kelompok dengan penurunan respons imun yaitu lansia dan orang dengan komorbid yang berdampak pada respons imun serta anak usia balita yang belum memiliki respons imun yang prima. Berbagai studi menunjukkan bahwa PCV13 memberikan respons imun yang baik, menurunkan kejadian mendapatkan pneumonia, serta meningkatkan kesintasan pneumonia pada kelompok lansia dan *immunocompromise* dibandingkan dengan kelompok yang tidak divaksin ataupun divaksin menggunakan PPSV23. Hal itu menunjukkan bahwa PCV13 memiliki manfaat imunologis dibandingkan PPSV23 dalam hal pencegahan infeksi pneumokokus dan keamanan pada kelompok individu lansia.

**c. Pemberian sekuensial (Sequential administration) vaksin pneumokokus**

Vaksin PCV mampu menstimulasi respons imun yang lebih baik dibandingkan vaksin PPSV, sedangkan vaksin PPSV memiliki *strain* yang lebih banyak dibandingkan vaksin PCV, sehingga pemberian keduanya diharapkan memberikan vaksin yang optimal. Permasalahannya, yang mana yang sebaiknya diberikan lebih dahulu.

Beberapa studi menunjukkan pemberian vaksin konjugat (PCV13) lebih dahulu dan diikuti oleh vaksin polisakarida (PPSV23) setahun kemudian akan memberikan respons imun yang lebih baik (anti-pneumococcal opsonophagocytic activity [OPA]) dibandingkan pemberian vaksin polisakarida lebih dahulu. Hal tersebut dapat dijelaskan oleh beberapa faktor. Pertama, terjadinya



*hyporesponsiveness* pada pemberian vaksin polisakarida (PPSV23) yang berulang. Kedua, vaksin polisakarida secara *in vitro* menunjukkan deplesi sel B memori dan subset sel B. Hal ini menjelaskan terjadinya *hyporesponsiveness* pada vaksinasi berikutnya setelah pemberian vaksin polisakarida. Ketiga, pemberian vaksin konjugat (PCV13) pertama kali yang diikuti oleh vaksin polisakarida menunjukkan respons imun yang baik terhadap semua strain yang dicakup oleh vaksin konjugat dan vaksin polisakarida karena stimulasi respons imun yang baik dan berlanjut pada pemberian vaksinasi yang mencakup penambahan strain.

Grenberg dkk melakukan uji tersamar ganda paralel fase tiga pada 720 dewasa berusia 60-64 tahun yang belum pernah divaksinasi pneumokokus dengan tujuan utama menilai respons imun setelah vaksinasi kedua melalui titer OPA. Studi ini dilakukan pada kelompok yang masing-masing menerima PCV13 pada tahun 0 dan PCV13 pada tahun 1, PCV13 pada tahun 0 dan PPSV23 pada tahun 1, serta PPSV23 pada tahun 0 dan PCV13 pada tahun 1. Hasil menunjukkan bahwa pemberian sekuensial pada kelompok yang menerima PCV13 diikuti dengan PPSV23 satu tahun berikutnya memperlihatkan titer OPA yang lebih baik pada seluruh 23 strain dibandingkan dengan pemberian PPSV23 lebih dahulu. Jika PCV13/PPSV23 dibandingkan dengan PCV13 saja, titer OPA pada 8 dari 12 serotipe umum memenuhi kriteria noninferioritas. Hal tersebut menunjukkan pemberian vaksinasi pneumokokus secara sekuensial yang didahului oleh PCV13 dan diikuti oleh PPSV23 memberikan hasil yang lebih baik dalam hal respons imun maupun cakupan serotipe.

Rekomendasi Asosiasi Imunisasi Dunia (ACIP) tahun 2022 menganjurkan lansia berusia  $\geq 65$  tahun atau dewasa berusia 19-64 tahun dengan kondisi medis/faktor risiko tertentu yang belum pernah menerima PCV atau riwayat



vaksinasi PCV tidak diketahui dapat diberikan dosis PCV (PCV13 atau PCV15) dan diikuti vaksin polisakarida (PPSV23) dengan interval minimal 1 tahun setelahnya. Interval minimal 8 minggu dapat dipertimbangkan pada dewasa dengan kondisi *immunocompromise*, implan koklea, atau kebocoran cairan serebrospinal untuk meminimalisir risiko IPD. Usia dewasa yang sudah pernah mendapatkan vaksin polisakarida sebelumnya (PPSV23) dianjurkan untuk diberikan vaksin konjugat (PCV15 atau PCV20) dengan interval 1 tahun setelahnya dan tidak perlu diberikan vaksin polisakarida kembali.

## 5. Kontraindikasi vaksin

- Vaksin konjugat dikontraindikasikan untuk:
  - Seseorang dengan riwayat reaksi alergi parah setelah dosis PCV7, PCV13, PCV15, atau PCV20 sebelumnya atau terhadap vaksin apa pun yang mengandung toksoid difteri
  - Seseorang dengan riwayat alergi berat terhadap komponen vaksin
- Vaksin polisakarida dikontraindikasikan untuk
  - Seseorang dengan riwayat reaksi alergi setelah dosis sebelumnya.
  - Seseorang dengan alergi berat terhadap komponen apa pun dari vaksin.

Orang-orang dengan penyakit kronik, termasuk penyakit paru kronik dapat menerima vaksin selama mereka tidak mengalami reaksi alergi langsung (*immediate reaction*) atau reaksi berat terhadap vaksin atau bahan-bahannya. Reaksi alergi langsung terhadap vaksin dapat diamati melalui munculnya gejala hipersensitivitas dengan urtikaria, angioedema, gangguan pernapasan (misalnya, mengi, stridor) atau reaksi anafilaksis yang terjadi dalam beberapa jam setelah pemberian vaksin. Reaksi

hipersensitivitas akibat komponen vaksin memerlukan injeksi epinefrin (1:1000) secepatnya

## 6. Jadwal pemberian, interval dan indikasi vaksin

Vaksin PCV13 atau PCV15 dapat diberikan kepada semua orang mulai usia 18 tahun diikuti dengan pemberian vaksin PPSV23 dengan jeda minimal 1 tahun atau 8 minggu pada lansia, dengan kondisi khusus\*, kondisi imunokompromais, penerima implan koklea atau kebocoran cairan serebrospinal untuk mengurangi risiko IPD. Jika tersedia, vaksin PCV20 dapat diberikan kepada semua orang mulai usia 18 tahun tanpa diikuti dengan pemberian vaksin PPSV23.

Pada kondisi sumber daya yang terbatas, ACIP dan CDC merekomendasikan pemberian vaksin PCV20 pada usia lansia ( $\geq 60$  tahun) atau orang dewasa usia 18-59 tahun dengan kondisi khusus\* yang belum pernah mendapatkan vaksin PCV atau riwayat vaksin tidak diketahui atau PCV 13 atau PCV15 yang diikuti PPSV23 satu tahun setelahnya atau minimal 8 pekan pada lansia dengan kondisi *immunocompromised\*\**.

Yang disebut kondisi khusus (\*) termasuk alkoholisme, Alzheimer, demensia, penyakit jantung/liver/paru kronis, gagal ginjal kronis, merokok, implant koklea, asplenia, kebocoran cairan serebrospinal, diabetes mellitus, keganasan, HIV, penyakit Hodgkin, imunodefisiensi, imunosupresi iatrogenik, leukemia, limfoma, mieloma multipel, sindrom nefrotik, transplantasi organ, asplenia, talasemia, atau hemoglobinopati lainnya.

Yang disebut kondisi *immunocompromise (\*\*)* Kondisi meliputi gagal ginjal kronis, sindrom nefrotik, imunodefisiensi, imunosupresi iatrogenik, keganasan, HIV, penyakit Hodgkin, leukemia, limfoma, mieloma multipel, transplantasi organ, asplenia, thalassemia, atau hemoglobinopati lainnya.



Di Indonesia, Satuan Tugas Imunisasi Dewasa dari Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (SATGAS Imunisasi Dewasa PAPDI) merekomendasikan pemberian PCV13 atau PCV15 pada semua orang berusia 18 tahun ke atas (termasuk lansia) yang belum pernah divaksin pneumokok yang diikuti dengan PPSV23 minimal satu tahun setelahnya. Rekomendasi pemberian vaksin pneumokok juga dianjurkan pada calon Jemaah haji atau umrah dengan tujuan memberikan proteksi sebelum berangkat.

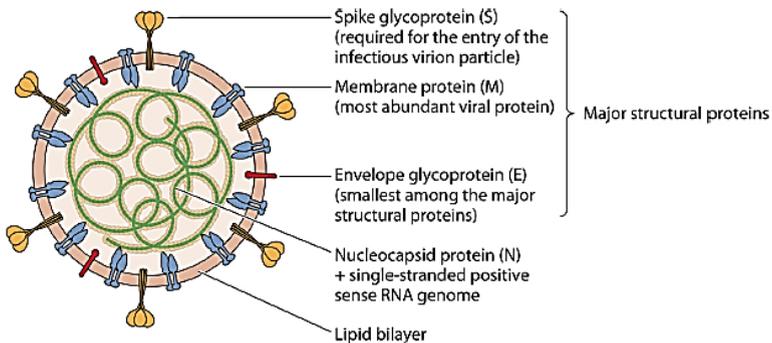


## BAB V

# CORONAVIRUS DISEASE-19

### 1. Biologis virus

Virus korona adalah virus RNA untai tunggal berukuran besar dan terbungkus yang ditemukan pada manusia dan mamalia lain, seperti anjing, kucing, ayam, sapi, babi, dan burung. Virus korona terdiri dari empat protein struktural, yaitu *spike* (S), protein membran (M), *envelope* (E) dan nukleokapsid (N). Protein S yang menonjol dari permukaan virus merupakan protein yang paling penting untuk penempelan dan penetrasi inang. Protein ini terdiri dari dua subunit fungsional (S1 dan S2). S1 bertanggung jawab untuk berikatan dengan reseptor sel inang dan subunit S2 berperan dalam fusi membran sel virus dan sel inang.



Gambar 8. Struktur virus korona

Dikutip dari (104)

Data epidemiologi menunjukkan bahwa droplet yang dikeluarkan selama pajanan tatap muka ketika berbicara, batuk, atau bersin adalah cara penularan yang paling umum. Kontak yang terlalu lama dengan orang yang terinfeksi (berada dalam jarak 2 meter setidaknya selama 15 menit) dan pajanan yang lebih singkat ke individu yang bergejala misalnya, batuk dikaitkan dengan risiko

penularan yang lebih tinggi, sementara pajanan singkat dari kontak tanpa gejala lebih kecil kemungkinannya untuk mengakibatkan penularan. Penularan juga dapat terjadi melalui aerosol (tetesan kecil yang tetap tersuspensi di udara), tetapi tidak jelas apakah hal ini merupakan sumber infeksi yang bermakna pada manusia di luar lingkungan laboratorium.

Pada awal infeksi, SARS-CoV-2 berikatan dengan sel target seperti sel epitel hidung dan bronkial dan pneumosit melalui protein S yang mengikat reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2). Pengikatan sel inang saja tidak cukup untuk memfasilitasi fusi membran, sehingga memerlukan penyempurnaan atau pembelahan protein S oleh protease sel inang atau protease serin transmembrane. Protease serin transmembran tipe 2 (TMPRSS2) yang ada dalam sel inang, mendorong masuknya virus dengan membelah ACE2 dan mengaktifkan protein S SARS-CoV-2.

Pada tahap infeksi selanjutnya, integritas penghalang epitel-endotel terganggu. Selain sel epitel, SARS-CoV-2 menginfeksi sel endotel kapiler paru, memulai respons inflamasi dan memicu masuknya monosit dan neutrofil. Studi otopsi telah menunjukkan endotelitis dan penebalan dinding alveolar yang menyebar dengan sel mononuklear dan makrofag di ruang udara. Infiltrat inflamasi mononuklear interstisial dan edema berkembang dan muncul sebagai *ground-glass opacities* pada pencitraan tomografi terkomputasi yang bahkan dapat muncul pada pasien asimtomatik. Edema paru yang mengisi ruang alveolar dengan pembentukan membran hialin mengikuti, kompatibel dengan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) fase awal. Secara kolektif, gangguan penghalang endotel, disfungsi transmisi oksigen alveolar-kapiler, dan gangguan difusi oksigen adalah ciri khas COVID-19. Pada COVID-19 berat, terjadi aktivasi koagulasi fulminan dan konsumsi faktor pembekuan. Perkembangan sepsis virus yang didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respons host



yang tidak teratur terhadap infeksi, selanjutnya dapat berkontribusi pada kegagalan multiorgan.

## 2. **Epidemiologi COVID-19**

COVID-19 menjadi tantangan yang belum pernah terjadi sebelumnya terhadap kesehatan masyarakat secara global. Pada bulan Desember 2019, beberapa fasilitas kesehatan di Wuhan, Tiongkok, melaporkan adanya kluster pasien dengan pneumonia yang penyebabnya tidak diketahui, yang kemudian dihubungkan dengan SARS-CoV-2 dan diberi nama COVID-19. SARS-CoV-2 menyebar dengan cepat setelah kemunculannya, dan pada tanggal 11 Maret 2020, WHO menyatakan wabah COVID-19 sebagai pandemi global.

Epidemiologi COVID-19 terus berkembang sejak awal pandemi, dengan tren penurunan pada angka kematian dan rawat inap yang terkait COVID-19, serta tingkat kekebalan populasi terhadap SARS-CoV-2 yang tinggi. Sejak awal pandemi hingga 10 November 2024, lebih dari 776,8 juta kasus COVID-19 terkonfirmasi dan lebih dari 7 juta kematian terkonfirmasi dilaporkan ke WHO dari 234 negara. Mayoritas kematian terkait COVID-19 terjadi pada tahun 2020, 2021, dan 2022, dengan peningkatan kekebalan yang menyebabkan penurunan signifikan pada angka kematian.

Perkembangan SARS-CoV-2 terus terjadi sejak pertama kali diidentifikasi. Varian SARS-CoV-2 sebelumnya yang menggantikan strain asli Wuhan meliputi varian Alpha, Beta, Gamma, Delta, dan Omicron. Varian awal, yaitu Alpha, memiliki satu substitusi spike yang memberikan keuntungan pertumbuhan sekitar 20% dibandingkan varian sebelumnya. Varian-varian selanjutnya meningkatkan kemampuan transmisi virus pada manusia. Sejak Oktober 2020, varian-varian baru ditandai dengan jumlah mutasi yang lebih tinggi pada protein spike (S), terutama pada varian Omicron, yang mengubah tingkat penularan dan antigenisitas virus. Varian Omicron menjadi dominan dan telah



menyumbang lebih dari 98% sekuen yang tersedia secara publik sejak Februari 2022.

Kondisi pasca-COVID-19 (*Post-COVID-19 Condition/PCC*), yang oleh beberapa orang disebut sebagai "*long COVID*," terus memberikan beban signifikan pada sistem kesehatan. Diperkirakan 6% infeksi SARS-CoV-2 yang bergejala menghasilkan gejala PCC. Meskipun COVID-19 yang berat merupakan faktor risiko utama untuk PCC, lebih dari 90% kasus PCC muncul setelah infeksi COVID-19 ringan karena volume infeksi yang sangat besar. Vaksinasi tampak menunjukkan efek protektif, dengan potensi mengurangi kemungkinan terjadinya PCC.

### 3. Peran vaksin dalam pandemi

Vaksinasi merupakan salah satu cara untuk memperlambat pandemi. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa orang yang divaksinasi penuh cenderung tidak terinfeksi atau terinfeksi tanpa menunjukkan gejala (disebut infeksi tanpa gejala) dan kemungkinan kecil untuk menyebarkan virus kepada orang lain. Selama uji coba vaksin Moderna, peneliti melakukan swab kepada semua peserta untuk melihat ada tidaknya infeksi RNA virus. Mereka melihat penurunan sebanyak dua pertiga dalam jumlah infeksi tanpa gejala di antara orang yang menerima suntikan pertama dari vaksin dua dosis dibandingkan dengan mereka yang menerima plasebo. Tetapi pengujian hanya dua kali dengan jarak sekitar satu bulan sehingga infeksi mungkin terlewatkan.

Bagaimana efek vaksin terhadap evolusi virus? Vaksin COVID-19 yang saat ini sedang dalam pengembangan atau telah disetujui diharapkan dapat memberikan setidaknya beberapa perlindungan terhadap varian virus baru karena vaksin ini memunculkan respons imun luas yang melibatkan berbagai antibodi dan sel. Oleh karena itu, perubahan atau mutasi pada virus seharusnya tidak membuat vaksin menjadi tidak efektif sama sekali. Jika



salah satu dari vaksin ini terbukti kurang efektif terhadap satu atau lebih varian, dimungkinkan untuk mengubah komposisi vaksin untuk melindungi varian ini.

Produsen dan program yang menggunakan vaksin mungkin harus menyesuaikan dengan evolusi virus COVID-19 misalnya, vaksin mungkin perlu memasukkan lebih dari satu *strain* saat dalam pengembangan, suntikan booster mungkin diperlukan dan perubahan vaksin lainnya mungkin diperlukan. Uji coba juga harus dirancang dan dipelihara untuk memungkinkan penilaian setiap perubahan kemanjuran dan harus memiliki skala dan keragaman yang memadai untuk memungkinkan interpretasi hasil yang jelas. Studi tentang dampak vaksin saat digunakan juga penting untuk memahami dampaknya.

Vaksin COVID-19 bertujuan untuk memberikan kekebalan yang didapat (*acquired immunity*) dan menciptakan kekebalan menyebabkan penyakit COVID-19. Kekebalan kelompok terjadi ketika proporsi populasi yang cukup memiliki imunitas terhadap penyakit menular melalui vaksinasi atau infeksi sebelumnya sehingga menurunkan angka penyebaran. Kekebalan kelompok juga melindungi individu yang tidak divaksinasi (seperti bayi baru lahir dan mereka yang memiliki kontraindikasi untuk vaksin) karena penyebaran penyakit telah menurun di masyarakat. Menurunnya penyebaran diharapkan akan membantu pandemi terkontrol.

#### 4. Jenis vaksin

Saat ini, terdapat beberapa platform vaksin yang digunakan untuk mengembangkan vaksin SARS-CoV-2 yaitu vaksin *live attenuated*/vaksin hidup, vaksin *whole-virus* inaktif, vaksin subunit, vaksin *virus like particle* (VLP), vaksin berbasis mRNA, vaksin berbasis DNA, dan berbasis vektor virus.



- a. Vaksin *live attenuated* / vaksin hidup  
Virus hidup dilemahkan untuk mengurangi virulensi dipilih berdasarkan pertumbuhan spesies heterolog dan/atau dalam sel kultur jaringan. Platform dapat menginduksi respons sel B dan sel T yang kuat, sehingga pemberian tunggal tanpa adjuvan cukup untuk menginduksi imunitas pelindung. Vaksin jenis ini seringkali memberikan kekebalan jangka panjang. Namun, karena mengandung virus hidup, risiko infeksi tetap ada terutama pada individu dengan gangguan kekebalan. Oleh karena itu, gangguan kekebalan menjadi kontraindikasi pemberian virus hidup. Selain itu, vaksin jenis ini perlu untuk disimpan pada temperatur yang lebih rendah. Contoh vaksin hidup COVID-19 adalah vaksin bioRxiv.
  
- b. Vaksin inaktivasi *whole-virus*  
Pada platform jenis ini, virus utuh dinonaktifkan dengan prosedur kimiawi atau fisik. Vaksin ini sering diberikan dengan bahan adjuvan. Vaksin ini lebih aman karena tidak mengandung virus hidup dan risiko infeksi dapat dieliminasi tanpa menghancurkan antigenitas virus, serta lebih stabil. Namun, dosis *booster* mungkin diperlukan untuk menginduksi respons yang diinginkan sehingga memerlukan biaya lebih dan adjuvan dapat menimbulkan respons inflamasi yang tidak diinginkan. Contoh vaksin inaktivasi adalah vaksin Sinovac.
  
- c. Vaksin berbasis mRNA  
Vaksin mRNA adalah jenis vaksin baru untuk melindungi dari penyakit menular. Vaksin ini mengajari sel tubuh cara membuat protein yang memicu respons imun seluler dan humoral di dalam tubuh dengan mengirim langsung ke dalam sitosol, sehingga dapat meningkatkan ekspresi antigen. Vaksin mRNA COVID-19 memberikan instruksi kepada sel untuk membuat bagian yang tidak berbahaya dari "protein *spike* (S)". Protein S ditemukan di permukaan

SARS-CoV-2. Setelah mRNA berada di dalam sel imun, sel mulai memproduksi potongan protein. Setelah potongan protein dibuat, sel memecah mRNA dan membuangnya.

Selanjutnya, sel menampilkan potongan protein tersebut di permukaan. Sistem imun mengenali bahwa protein tersebut adalah benda asing dan mulai membangun respons imun dan membuat antibodi, seperti yang terjadi pada infeksi alami terhadap COVID-19.

Kecil kemungkinan vaksin berbasis mRNA untuk menimbulkan efek samping seperti alergi. Vaksin jenis ini juga tidak berinteraksi dengan genom dan memiliki kapasitas produksi cepat. Namun, karena hanya mengkodekan beberapa fragmen dan bukan seluruh bagian virus, imunogenisitasnya mungkin terbatas. Selain itu, kurangnya interaksi dengan reseptor RNA endosom dapat melemahkan imunostimulasi. Vaksin jenis ini juga perlu disimpan di temperatur yang lebih rendah sehingga menyulitkan pengiriman dan penggunaan. Contoh vaksin mRNA adalah vaksin Pfizer-BioNTech dan vaksin Moderna.

d. Vaksin berbasis DNA

Vaksin berbasis DNA berisi plasmid hasil rekayasa genetika yang mengandung DNA untuk antigen virus dan mengandalkan produksi antigen target secara in situ. Vaksin berbasis DNA dapat diproduksi secara cepat, dapat menginduksi respons sel B dan sel T, serta tidak memiliki risiko infeksi. Dibandingkan vaksin berbasis mRNA, vaksin berbasis DNA dapat disimpan lebih lama, lebih stabil terhadap suhu dan memiliki biaya produksi lebih murah. Namun, imunitas yang diinduksi lebih lemah, berisiko integrasi ke dalam DNA kromosom penerima yang mengakibatkan mutagenesis penyisipan dan memerlukan perangkat pengiriman khusus yang meningkatkan biaya



administrasi. Contoh vaksin berbasis DNA adalah vaksin COVIGEN.

- e. **Vaksin subunit protein**  
Vaksin subunit protein mencakup potongan protein SARS-CoV-2 dan bukan seluruh bagian virus, biasanya diberikan dalam kombinasi dengan adjuvan untuk meningkatkan respons imun. Vaksin Novavax dan GSK / Sanofi terdiri dari protein *spike* SARS-CoV-2 yang distabilkan sebelum fusi pra-fusi yang diambil dari virus yang dimodifikasi secara genetik. Setelah divaksinasi, tubuh mengenali bahwa potongan protein tersebut seharusnya tidak ada dan membangun limfosit-T dan antibodi yang memiliki sel memori cara melawan virus yang menyebabkan COVID-19 jika terinfeksi di masa mendatang.
  
- f. **Vaksin berbasis *virus like particle* (VLP)**  
Vaksin berbasis VLP terdiri dari antigen permukaan virus yang terbentuk atau disintesis secara alami dan merakit sendiri menjadi VLP. Vaksin menghadirkan antigen dengan cara yang padat dan berulang, memungkinkan ikatan silang reseptor sel B, menstimulasi antibodi penetral pelindung, memiliki kemampuan *self-adjuvating* dan lebih aman karena VLP tidak menginduksi infeksi. Namun, tantangan vaksin berbasis VLP adalah sulit untuk menghasilkan VLP dengan kualitas, stabilitas, dan imunogenisitas yang optimal dengan hasil tinggi. Contoh vaksin berbasis VLP adalah vaksin CoVLP.
  
- g. **Vaksin vektor**  
Vaksin vektor virus menggunakan versi modifikasi dari virus yang berbeda (vektor) untuk menyampaikan instruksi kepada sel. Untuk vaksin vektor virus COVID-19, vektor (bukan virus yang menyebabkan COVID-19, tetapi virus lain yang tidak berbahaya) akan masuk ke dalam sel tubuh dan menggunakan sel untuk menghasilkan bagian virus yang tidak berbahaya yang menyebabkan COVID-19.



Potongan ini dikenal sebagai protein S dan hanya ditemukan di permukaan virus yang menyebabkan COVID-19. Sel menampilkan protein S di permukaannya dan sistem imun terpicu untuk mulai memproduksi antibodi dan mengaktifkan sel imun lainnya. Contoh vaksin vektor adalah vaksin Johnson & Johnson's Janssen, vaksin AstraZeneca, vaksin Sputnik, dan vaksin CanSino.

## 5. Efikasi vaksin

Data awal menunjukkan efikasi vaksin yang tinggi dalam mencegah COVID-19 setelah menerima dua dosis vaksin mRNA COVID-19 (Pfizer-BioNTech: 95,0% [95% CI: 90,3%, 97,6%]; Moderna: 94,1% [95% CI: 89,3%, 96,8%]). Hasil efikasi vaksin Sinovac berbeda-beda di setiap negara. Di Indonesia, efikasi vaksin Sinovac diketahui sebesar 63,5%, di Turki sebesar 91,25%, dan 50,4% di Brazil. Hasil ini jauh dari yang sebelumnya diumumkan oleh Butantan Institute di Sao Paulo pada 7 Januari 2021, bahwa efikasi vaksin Sinovac adalah 78% dalam mencegah penyakit, namun diungkapkan kemudian bahwa angka tersebut didasarkan pada kriteria sempit orang-orang yang membutuhkan perhatian medis. Pada vaksin AstraZeneca, efikasi vaksin dari analisis primer yang ditentukan sebelumnya (menggabungkan kelompok dosis) terhadap titik akhir utama COVID-19 yang terjadi lebih dari 14 hari setelah dosis kedua adalah 70,4%.

Efek vaksin secara umum pada orang lanjut usia belum dipelajari lebih dalam. Seiring bertambahnya usia, terjadi penurunan jumlah sel T naif yang tersedia untuk merespons vaksin. Rasio normal sel CD4: CD8 menjadi jauh lebih tinggi pada usia yang lebih tua, karena penurunan yang bermakna pada sel T CD8. Penuaan juga menyebabkan hilangnya keragaman reseptor sel T pada sel CD8 dan CD4 dan secara keseluruhan mengurangi kelangsungan hidup sel T. Jumlah sel B tetap lebih konsisten dengan usia, tetapi karena ekspresi protein yang berkurang di usia tua, lebih sedikit antibodi fungsional yang diproduksi.

Tabel 3. Efikasi vaksin COVID-19

Nama Vaksin	Deskripsi Studi	Efektivitas
SINOVAC	Kohort prospektif nasional di Chile pada subjek usia $\geq 16$ tahun. Observasi dilakukan dari awal <i>follow up</i> hingga timbul gejala	65,9% mencegah kejadian COVID-19; 87,5% mencegah kejadian rawat inap; 90,3% mencegah rawat inap ICU; 86,3% mencegah kematian terkait COVID-19
AstraZeneca	RCT di Amerika Serikat, Chile dan Peru meliputi 32,451 subjek berusia $\geq 18$ tahun. Observasi dilakukan selama 2 tahun	74% terhadap COVID-19 bergejala, 100% terhadap kasus derajat berat/kritis, 85% pada pasien COVID-19 usia $>65$ tahun yang bergejala
Pfizer-BioNTech	RCT multinasional meliputi 44.165 subjek berusia $\geq 16$ tahun dan 2264 subjek berusia 12-15 tahun. Observasi dilakukan selama 6 bulan	91,3% mencegah bergejala, 96,7% mencegah kondisi berat
Moderna	RCT di Amerika Serikat meliputi 30,415 subjek berusia $\geq 18$ tahun. Observasi dilakukan selama 5 bulan	93,2% mencegah bergejala, 98,2% mencegah kondisi berat.

Oleh karena itu secara teoritis, vaksin cenderung kurang efektif pada orang tua. Namun, beberapa penelitian yang dilakukan terhadap orang berusia  $\geq 65$  tahun dengan vaksin Sinovac, Moderna, dan Pfizer, menunjukkan respons yang cukup aman dan

dapat ditoleransi. Mengingat kondisi pandemi dan urgensi kebutuhan proteksi terhadap kelompok risiko tinggi tersebut, vaksin mungkin menjadi langkah baik walaupun ketersediaan data kurang.

## 6. Keamanan vaksin pada kelompok dengan khusus

Berdasarkan surat edaran HK.02.01/I/2007/2021, vaksin COVID-19 dapat diberikan untuk kelompok usia  $\geq 12$  tahun. Anak usia 12-17 tahun dapat dilakukan vaksinasi menggunakan vaksin Sinovac. Dewasa berusia  $\geq 18$  tahun diapat divaksin sesuai ketersediaan. Berdasarkan pada kondisi saat vaksin COVID-19 yang tersedia terbatas, *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) mengeluarkan rekomendasi kelompok prioritas penerima vaksin, yang dibagi menjadi fase 1a, 1b, 1c, dan 2.

Pada 1 Desember 2020, ACIP merekomendasikan agar petugas kesehatan dan penghuni fasilitas perawatan jangka panjang diberikan vaksinasi COVID-19 terlebih dahulu, pada fase 1a program vaksinasi. Pada 20 Desember 2020, ACIP merekomendasikan bahwa dalam fase 1b, vaksin harus diprioritaskan kepada orang-orang yang berusia  $\geq 75$  tahun dan pekerja penting garis depan (pekerja non-perawatan kesehatan), dan pada fase 1c, orang berusia 65-74 tahun, orang berusia 16–64 tahun dengan kondisi medis berisiko tinggi, dan pekerja penting yang tidak direkomendasikan untuk vaksinasi di fase 1b harus ditawarkan vaksin. Semua orang berusia  $\geq 16$  tahun yang tidak termasuk dalam kelompok vaksin fase 1 maka akan ditawarkan vaksin pada fase 2.

Vaksin COVID-19 dapat diberikan kepada ibu hamil dan menyusui setelah melalui skrining. Berdasarkan pengetahuan saat ini, para ahli percaya bahwa vaksin COVID-19 sepertinya tidak menimbulkan risiko bagi ibu hamil atau janin karena vaksin COVID-19 yang disahkan saat ini adalah vaksin yang tidak dapat bereplikasi dan tidak dapat menyebabkan infeksi baik pada ibu maupun janin. Studi yang dilakukan dari *V-safe Surveillance*



*System and Pregnancy Registry* CDC dari 14 Desember 2020 hingga 28 Februari 2021 pada wanita hamil yang mendapatkan vaksin mRNA menunjukkan bahwa proporsi kejadian yang tidak diinginkan selama kehamilan dan kondisi neonatal yang buruk pada orang yang divaksinasi serupa dengan insidensi yang dilaporkan dalam penelitian yang melibatkan wanita hamil yang dilakukan sebelum pandemi. Oleh karena itu, temuan awal tidak menunjukkan sinyal bahaya untuk pemberian vaksin mRNA COVID-19 pada wanita hamil. Tidak ada bukti risiko bagi janin dari vaksinasi wanita hamil dengan vaksin yang tidak mereplikasi secara umum. Namun, potensi risiko vaksin COVID-19 pada ibu hamil, janin, dan ibu menyusui belum diketahui karena vaksin tersebut belum diteliti pada orang hamil dan menyusui. Pemberian dosis ke-1 vaksinasi COVID-19 tersebut dimulai pada trimester kedua/minggu ke-14 kehamilan dan untuk pemberian dosis ke-2 dilakukan sesuai dengan interval dari jenis vaksin.

Setiap vaksin COVID-19 resmi saat ini dapat diberikan kepada orang-orang dengan komorbid yang tidak memiliki kontraindikasi terhadap vaksinasi. Beberapa komorbid belum diteliti lebih lanjut hubungannya dengan vaksin COVID-19. Orang dengan infeksi HIV atau kondisi *immunocompromise* lainnya atau orang yang menggunakan obat atau terapi immunosupresif mungkin berisiko lebih tinggi terkena COVID-19 derajat berat/kritis. Sampai saat ini belum ada data yang tersedia untuk menetapkan keamanan dan kemanjuran vaksin COVID-19 dalam kelompok ini. Namun, vaksin COVID-19 yang resmi saat ini bukanlah vaksin hidup dan oleh karena itu dapat diberikan dengan aman kepada orang-orang yang mengalami gangguan kekebalan. Berdasarkan praktik terbaik umum untuk vaksinasi orang dengan gangguan kekebalan, idealnya vaksinasi COVID-19 harus diselesaikan setidaknya dua minggu sebelum memulai terapi immunosupresif.

Populasi dengan penyakit autoimun dapat divaksinasi bila dinyatakan stabil oleh dokter yang merawat. Tidak ada kasus sindrom Guillain-Barré (GBS) yang dilaporkan setelah vaksinasi



di antara peserta uji klinis vaksin mRNA COVID-19. Kasus *Bell's palsy* dilaporkan setelah vaksinasi oleh beberapa peserta dalam uji klinis vaksin COVID-19. Namun, FDA tidak menganggap ini di atas frekuensi yang diharapkan pada populasi umum dan belum menyimpulkan bahwa kasus ini secara kausal terkait dengan vaksinasi. Orang-orang dengan riwayat tersebut dapat divaksinasi, namun harus diobservasi ketat dan segera melapor kepada petugas bila ada gejala yang dirasakan.

Saat ini data tentang keamanan dan kemanjuran vaksin COVID-19 yang diberikan bersamaan dengan vaksin lain masih kurang. Rangkaian vaksin harus diberikan terpisah dengan interval minimal 14 hari sebelum atau setelah pemberian vaksin lain. Namun, COVID-19 dan vaksin lain dapat diberikan dalam waktu yang lebih singkat dalam situasi manfaat vaksinasi dianggap lebih besar daripada potensi risiko yang tidak diketahui dari penggunaan bersama vaksin (misalnya, vaksinasi yang mengandung tetanus-toksoid sebagai bagian dari manajemen luka, vaksinasi rabies untuk profilaksis pascapajanan, campak atau vaksinasi hepatitis A selama wabah) atau untuk menghindari hambatan atau penundaan vaksinasi COVID-19 (misalnya, pada penghuni fasilitas perawatan jangka panjang atau personel perawatan kesehatan yang menerima influenza atau vaksinasi lain sebelum atau setelah masuk atau orientasi). Jika vaksin COVID-19 diberikan dalam waktu 14 hari setelah vaksin lain, dosis tidak perlu diulang untuk kedua vaksin tersebut.

Vaksinasi orang dengan infeksi akut SARS-CoV-2 harus ditunda sampai orang tersebut pulih dari penyakit akut (jika orang tersebut memiliki gejala) dan mereka telah memenuhi kriteria untuk menghentikan isolasi. Rekomendasi ini berlaku untuk orang yang mengalami infeksi SARS-CoV-2 sebelum menerima dosis vaksin apa pun dan mereka yang mengalami infeksi SARS-CoV-2 setelah dosis pertama vaksin mRNA tetapi sebelum menerima dosis kedua. Vaksin dapat diberikan tiga bulan setelah sembuh. Orang yang divaksinasi dan kemudian mengalami COVID-19, penerimaan vaksin COVID-19 sebelumnya tidak

boleh memengaruhi keputusan pengobatan (termasuk penggunaan antibodi monoklonal, plasma koalesen, pengobatan antivirus, atau pemberian kortikosteroid).

## 7. Kontraindikasi vaksin

*Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) menganggap riwayat berikut ini sebagai kontraindikasi vaksinasi dengan vaksin COVID-19:

- a. Reaksi alergi yang parah (misalnya anafilaksis) setelah dosis sebelumnya atau terhadap komponen vaksin COVID-19.
- b. Reaksi alergi langsung dengan tingkat keparahan apa pun terhadap dosis sebelumnya atau alergi yang diketahui (didiagnosis) terhadap komponen vaksin.

Orang dengan riwayat reaksi alergi langsung terhadap vaksin lain atau terapi suntik memerlukan kewaspadaan lebih tetapi bukan kontraindikasi terhadap vaksinasi. Orang dengan reaksi terhadap vaksin atau terapi suntik yang mengandung banyak komponen, salah satunya adalah komponen vaksin, tetapi tidak diketahui komponen mana yang menimbulkan reaksi alergi langsung harus berhati-hati terhadap vaksinasi. Reaksi alergi (termasuk reaksi alergi parah) yang tidak terkait dengan vaksin (COVID-19 atau vaksin lain) atau terapi suntik, seperti reaksi alergi yang terkait dengan makanan, hewan peliharaan, racun, atau alergi lingkungan, atau alergi terhadap obat-obatan oral bukan merupakan kontraindikasi atau tindakan pencegahan untuk vaksinasi COVID-19.

Penundaan vaksinasi COVID-19 dilakukan pada populasi dengan kondisi paru sebagai berikut:

- a. Asma yang tidak terkontrol:
  - Masih sering mengalami eksaserbasi lebih dari dua kali/minggu
  - Menggunakan obat pelega > 2 kali/minggu



- Terbangun malam hari
  - Mengganggu aktivitas sehari-hari
- b. PPOK yang tidak stabil (sedang mengalami eksaserbasi):
- Masih sering mengalami eksaserbasi lebih dari dua kali/minggu
  - Menggunakan obat pelega > 2 kali/minggu
  - Terbangun malam hari
  - Mengganggu aktivitas sehari-hari
- c. Tuberkulosis yang sudah melewati pemberian obat anti tuberkulosis (OAT) 2 minggu dan masih ada demam
- d. Penyakit paru interstitial yang disebabkan oleh penyakit autoimun
- e. Mengalami gejala ISPA (batuk/pilek/sesak napas) dalam 7 hari terakhir
- f. Bronkiektasis yang menunjukkan gejala infeksi disertai demam
- g. Penyintas atau seseorang yang pernah mengalami positif COVID-19 klinis ringan – sedang dalam rentang waktu < 1 (satu) bulan setelah dinyatakan sembuh
- h. Penyintas atau seseorang yang pernah mengalami positif COVID-19 klinis berat dalam rentang waktu < 3 (tiga) bulan setelah dinyatakan sembuh
- i. Penderita kanker paru yang akan divaksinasi mempertimbangkan pemilihan jenis dan waktu (timing) vaksin sesuai dengan kondisi pasien (konsultasi dokter)
- j. Pengukuran suhu tubuh calon penerima vaksin didapatkan demam (>37,5<sup>0</sup>C) sehingga ditunda sampai pasien sembuh dan terbukti bukan menderita COVID-19 dan dilakukan skrining ulang pada saat kunjungan berikutnya



Tabel 4. Kelayakan pemberian vaksin Sinovac pada penyakit paru

No	Penyakit penyerta	Kelayakan pemberian Sinovac	Catatan
1	Asma bronkial	Layak*	Asma bronkial yang terkontrol dengan baik dapat diberikan Sinovac. <sup>®</sup> Asma yang terkontrol dengan baik memenuhi semua kriteria berikut selama empat minggu terakhir: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tidak merasakan gejala asma pada siang hari lebih dari dua kali per minggu</li> <li>- Tidak pernah terbangun pada malam hari akibat asma</li> <li>- Tidak membutuhkan obat pelega lebih dari dua kali per minggu</li> <li>- Tidak memiliki keterbatasan aktivitas</li> </ul> Pasien asma dengan zat pencetus berupa obat dan makanan perlu mendapatkan perhatian khusus
2	Bronkiektasis	Layak*	Bronkiektasis (BE) merupakan penyakit yang menetap ( <i>irreversible</i> ). Pasien BE dalam kondisi stabil dapat diberikan Sinovac. Pasien BE yang menunjukkan gejala infeksi berupa demam tidak dapat diberikan Sinovac. <sup>®</sup> hingga infeksi tertangani.
3	Kanker Paru	Layak*	Pasien kanker paru yang mendapatkan terapi target layak mendapatkan Sinovac. Pasien kanker paru dalam kondisi tidak stabil yang ditandai dengan adanya demam, tidak layak mendapatkan Sinovac hingga kondisinya stabil.
4.	Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)	Layak*	Penderita PPOK dalam kondisi stabil dapat diberikan vaksin Sinovac. Pada pasien PPOK dalam kondisi eksaserbasi atau infeksi yang ditandai dengan demam pemberian vaksin harus ditunda hingga eksaserbasi atau infeksi teratasi.
5.	Tuberkulosis	Layak*	Penderita tuberkulosis yang telah mendapatkan pengobatan antituberkulosis (OAT) selama minimal 14 hari dan dapat menoleransi OAT dengan baik dapat diberikan vaksin Sinovac. Bila sudah melewati pemberian OAT 2 mg dan masih ada demam, vaksinasi ditunda sampai tidak ada demam.
6.	Penyakit Paru Interstitial	Layak*	Penderita penyakit paru interstitial dalam kondisi baik dan tidak dalam kondisi akut.
7.	Penyakit Autoimun (Penyakit Paru Interstitial yang disebabkan oleh Autoimun)	Belum layak	Penderita Penyakit Paru Interstitial yang disebabkan oleh penyakit autoimun, belum layak mendapatkan vaksinasi Sinovac.
8.	Infeksi Paru Akut	Belum layak	Pasien dengan infeksi paru akut belum layak untuk mendapatkan vaksinasi Sinovac.

## 8. Skrining pra vaksinasi

Berdasarkan surat edaran Kementerian Kesehatan nomor HK.02.02/I/368/2021 tentang pelaksanaan vaksinasi COVID-19 pada kelompok sasaran lansia, komorbid dan penyintas COVID-19, serta sasaran tunda, vaksinasi COVID-19 dapat diberikan pada kelompok usia 60 tahun keatas, komorbid, penyintas COVID-19 dan ibu menyusui dengan terlebih dahulu dilakukan anamnesis tambahan. Pelaksanaan pemberian vaksinasi harus tetap mengikuti petunjuk teknis pelaksanaan vaksinasi COVID-19.

Pada kelompok komorbid, dalam hal ini hipertensi, dapat diberikan divaksinasi kecuali jika tekanan darahnya di atas 180/110 mmHg dan pengukuran tekanan darah sebaiknya dilakukan sebelum meja skrining. Bagi kelompok komorbid dengan diabetes dapat divaksinasi sepanjang belum ada komplikasi akut. Bagi kelompok komorbid penyintas kanker dapat tetap diberikan vaksin. Selain itu penyintas COVID-19 dapat divaksinasi jika sudah lebih dari 3 bulan. Begitupun ibu menyusui dapat juga diberikan vaksinasi.

Saat skrining vaksinasi dosis kedua, petugas terlebih dahulu menanyakan apakah individu calon penerima vaksin dosis kedua memiliki riwayat alergi atau gejala sesak napas, bengkak dan urtikaria di seluruh badan pasca vaksinasi pertama. Jika terdapat riwayat alergi, maka suntikan dosis kedua tidak diberikan. Sasaran dengan gejala seperti demam batuk/pilek/sesak napas dalam 7 hari terakhir, pemberian vaksin akan ditunda hingga 14 hari setelah gejala muncul. Pemberian vaksin COVID-19 juga ditunda bagi ibu hamil, pengidap penyakit autoimun sistemik dan individu yang sedang dalam pengobatan gangguan pembekuan darah, defisiensi imun dan penerima transfusi.



Pertanyaan skrining tambahan perlu diberlakukan untuk lansia di atas 60 tahun, yaitu:

- a. Apakah anda mengalami kesulitan untuk naik 10 anak tangga?
- b. Apakah anda sering merasa kelelahan?
- c. Apakah anda memiliki paling sedikit 5 dari 11 penyakit (hipertensi, diabetes, kanker, penyakit paru kronik, serangan jantung, gagal jantung kongestif, nyeri dada, asma, nyeri sendi, stroke, dan penyakit ginjal)?
- d. Apakah anda mengalami penurunan berat badan yang bermakna dalam setahun terakhir?

Jika terdapat tiga atau lebih jawaban Ya, maka vaksin tidak dapat diberikan. Sesuai surat edaran HK.02.01/I/2007/2021, perlu dilakukan skrining pada ibu hamil dan anak usia 12-17 tahun. Pada ibu hamil, perlu diperhatikan usia kehamilan. Batas usia kehamilan yang dibolehkan adalah 14 minggu. Bila masih dalam trimester pertama atau < 13 minggu maka vaksinasi ditunda.

Anamnesis wajib dilakukan sebelum vaksinasi ibu hamil. Apabila ibu hamil menunjukkan tanda seperti demam lebih dari 37,5° C dan tekanan darah > 140/90 mmHg vaksinasi ditunda hingga tekanan darah kembali ke batas normal. Keluhan dan tanda preeklamsia (kaki bengkak, sakit kepala, nyeri ulu hati, pandangan kabur, tekanan darah > 140/90 mmHg), komplikasi akut dari penyakit penyerta lainnya, gangguan pembekuan darah, kelainan darah, defisiensi imun, dan konsumsi obat immunosupresan merupakan indikasi rujuk ke rumah sakit dan penundaan vaksinasi. Ibu hamil dengan riwayat COVID-19 maka pemberian vaksinnnya dapat ditunda sampai 3 bulan setelah sembuh.

## 9. Jadwal dan cara pemberian vaksin

Vaksin COVID-19 diberikan secara intramuskular sebagai seri dua dosis atau dosis tunggal. Jumlah dosis dan interval setiap vaksin diuraikan pada tabel 5.



Tabel 5. Dosis dan interval pemberian vaksin COVID-19

Vaksin	Volume Dosis	Jumlah/Seri Dosis	Interval Pemberian
SINOVAC	0,5 ml	2	14-28 hari
AstraZeneca	0,5 ml	2	8-12 minggu
Novavax	0,5 ml	2	21 hari
Pfizer-BioNTech	0,3 ml	2	21 hari
Moderna	0,5 ml	2	28 hari
Sinopharm	0,5 ml	2	21 hari
Bio Farma	0,5 ml	2	14-28 hari
CanSino	0,5 ml	1	-
Sputnik	0,5 ml	2	21 hari

CDC merekomendasikan periode observasi selama 30 menit pasca vaksinasi untuk orang dengan riwayat reaksi alergi langsung dengan tingkat keparahan apa pun terhadap vaksin atau terapi suntik, orang dengan kontraindikasi terhadap jenis vaksin COVID-19 yang berbeda (misalnya, orang dengan kontraindikasi terhadap vaksin mRNA COVID-19 yang menerima vaksin vektor virus Janssen harus diobservasi selama 30 menit setelah vaksinasi Janssen) dan orang dengan riwayat anafilaksis karena sebab apapun. Orang tanpa riwayat di atas dapat diobservasi selama 15 menit pasca vaksinasi.

## 10. *Booster*

*Booster* adalah dosis vaksin setelah seri primer (1 atau 2 dosis) yang diperlukan untuk meningkatkan kekebalan setelah berkurangnya respons imun awal. Beberapa individu mungkin tidak memiliki respons imun yang cukup setelah seri primer dan mungkin memerlukan dosis tambahan untuk mencapai imunitas protektif. Vaksin Moderna maupun Pfizer sejauh ini tetap sangat efektif setidaknya selama enam bulan setelah suntikan kedua. Studi mengemukakan bahwa vaksin dengan efikasi awal 95% diharapkan dapat mempertahankan efikasi yang tinggi (77%) setelah 250 hari, sedangkan vaksin dengan efikasi awal 70% diperkirakan akan turun menjadi 33% setelah 250 hari. Hal ini



menunjukkan dosis *booster* mungkin diperlukan pada populasi spesifik yaitu tenaga kesehatan, lansia  $\geq 65$  tahun, orang dengan kondisi *immunocompromise*, dan orang yang tinggal di fasilitas perawatan jangka panjang.

Evaluasi awal studi klinis tentang penggunaan vaksin mRNA-1273 *booster* enam bulan setelah pemberian dua dosis awal menunjukkan hasil yang baik. Dua minggu setelah vaksinasi *booster*, titer terhadap strain asli tipe liar, varian B.1.351 dan P.1 meningkat ke tingkat yang sama atau lebih tinggi dari titer puncak setelah vaksinasi seri primer. Studi terbaru dari Eropa telah menilai seri primer heterolog dengan Pfizer dan Astra Zeneca dengan hasil yang meyakinkan. Diperlukan bukti lebih lanjut mengenai kemampuan untuk menggunakan jenis vaksin yang berbeda sebagai *booster* dari yang digunakan pada dosis primer.

*World Health Organization* (WHO) tanggal 16 Desember 2021 mengeluarkan pernyataan mengenai jadwal vaksin primer heterolog dan jadwal vaksin *booster* heterolog. Jadwal vaksin primer heterolog menandakan produk vaksin yang digunakan untuk dosis kedua berbeda dengan dosis pertama. Sedangkan, jadwal vaksin *booster* heterolog adalah pemberian produk vaksin yang berbeda dari produk vaksin sebelumnya yang diberikan primer homolog maupun primer heterolog. Pernyataan WHO ini memfokuskan jadwal vaksin heterolog yang mengombinasikan beberapa *platform* vaksin seperti vaksin vektor virus yang kemudian diikuti vaksin mRNA. Pada laporan ini, WHO juga menyampaikan keamanan penggunaan produk vaksin yang berbeda dari *platform* vaksin yang sama (contoh BNT162b2 yang diikuti vaksin mRNA-1273).

Pada beberapa negara yang mempertimbangkan jadwal vaksinasi heterolog, WHO menyusun rekomendasi sebagai berikut bergantung pada ketersediaan produk vaksin:



- Vaksin inaktif diberikan sebagai dosis pertama lalu mempertimbangkan pemberian vaksin mRNA atau vaksin vektor viral untuk dosis selanjutnya.
- Vaksin vektor viral diberikan sebagai dosis pertama lalu mempertimbangkan pemberian vaksin mRNA sebagai dosis selanjutnya.
- Vaksin mRNA diberikan sebagai dosis pertama lalu mempertimbangkan pemberian vaksin vektor viral sebagai dosis selanjutnya.

Vaksin COVID-19 yang sudah disetujui FDA dapat digunakan sebagai vaksin *booster* disamping produk vaksin yang digunakan sebagai vaksin primer. Pada dewasa  $\geq 18$  tahun, jika produk vaksin heterolog digunakan sebagai dosis *booster*, interval pemberian sebaiknya mengikuti rekomendasi interval vaksin primer. Sebagai contoh, individu yang menerima dosis tunggal vaksin Janssen dapat menerima vaksin *booster* mRNA setidaknya 2 bulan (8 minggu) kemudian. Di kasus lain, individu yang menerima vaksin primer mRNA dapat menerima vaksin *booster* Janssen setidaknya 6 bulan kemudian. Pada individu yang menerima vaksin mRNA sebagai vaksin primer sebaiknya menerima dosis tunggal vaksin *booster* (Pfizer-BioNTech, Moderna, atau Janssen) setidaknya 6 bulan setelah melengkapi dosis vaksin primer.

## 11. Kejadian ikutan pasca imunisasi (KIPI) dan tatalaksana

Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) didefinisikan oleh *World Health Organization* sebagai kejadian medis yang tidak diinginkan setelah imunisasi dan tidak selalu memiliki hubungan sebab akibat dengan penggunaan vaksin. Dalam konteks vaksinasi COVID-19, sistem surveilans perlu disiapkan untuk mengidentifikasi dan merespons KIPI dan kejadian keselamatan lain yang dapat menimbulkan kekhawatiran publik.



KIPI dapat berupa gejala ringan maupun berat, dan lokal maupun sistemik. Pada umumnya, KUPI bersifat ringan dan akan hilang dengan sendirinya. KUPI ringan yang bersifat lokal dapat berupa nyeri, kemerahan, dan bengkak di daerah bekas suntikan, sedangkan yang bersifat sistemik dapat berupa kelelahan, nyeri kepala, nyeri otot, menggigil, demam, dan mual. Anjurkan penerima vaksin untuk mengompres lokasi bekas suntikan untuk mengurangi nyeri dan bengkak kemerahan serta mengonsumsi banyak cairan untuk menurunkan demam. Pasien dapat mengonsumsi obat seperti parasetamol atau ibuprofen bila dirasa perlu oleh petugas kesehatan.

Salah satu KUPI yang paling berbahaya adalah reaksi anafilaksis. Semua penerima vaksin harus diobservasi di tempat selama 30 menit pasca vaksinasi untuk menilai apakah ada reaksi alergi atau anafilaksis. Reaksi anafilaksis memerlukan perawatan segera, diagnosis ditegakkan berdasarkan pengenalan tanda dan gejala klinis, termasuk namun tidak terbatas pada:

- Pernapasan: sensasi tenggorokan tertutup atau sesak, stridor (suara bernada tinggi saat bernapas), suara serak, gangguan pernapasan (seperti sesak napas atau mengi), batuk, kesulitan menelan / mengeluarkan air liur, hidung tersumbat, rinorea (pilek), bersin.
- Saluran cerna: mual, muntah, diare, sakit perut, atau kram.
- Kardiovaskular: pusing, pingsan, takikardia, hipotensi, denyut nadi sulit ditemukan atau "lemah", sianosis, muka pucat, kemerahan di wajah atau area lain.
- Kulit/mukosa: bentol di seluruh tubuh, kemerahan yang meluas, gatal, konjungtivitis, atau pembengkakan pada mata, bibir, lidah, mulut, wajah, atau ekstremitas.
- Neurologis: agitasi, kejang, perubahan akut dalam status mental, merasa sesuatu yang buruk akan terjadi.
- Lainnya: peningkatan sekresi secara tiba-tiba (dari mata, hidung, atau mulut), inkontinensia urin.



Bila penerima vaksin dicurigai mengalami reaksi anafilaksis, segera nilai jalan napas, pernapasan, sirkulasi, dan status mental dengan cepat. Letakkan pasien dalam posisi terlentang dengan kaki ditinggikan, kecuali terdapat obstruksi jalan napas atas atau pasien muntah. Epinefrin (1 mg/ml larutan aqua [pengenceran 1: 1000]) adalah pengobatan lini pertama untuk anafilaksis dan harus diberikan segera. Pada orang dewasa, berikan 0,3 mg dosis intramuskular menggunakan jarum suntik yang telah diukur atau diisi sebelumnya atau autoinjektor, di bagian tengah-luar paha (melalui pakaian jika perlu). Dosis maksimal dewasa adalah 0,5 mg per dosis. Dosis epinefrin dapat diulang setiap 5-15 menit jika gejala tidak membaik atau jika muncul kembali. Jumlah dan waktu pemberian dosis epinefrin harus dicatat dan dikomunikasikan dengan petugas gawat darurat. Oleh karena anafilaksis dapat kambuh setelah pasien mulai pulih, pemantauan di fasilitas medis selama setidaknya empat jam disarankan bahkan setelah gejala dan tanda sembuh total.



## BAB VI TUBERKULOSIS

### 1. Biologis bakteri

Genus *Mycobacterium* dicirikan oleh bentuk batang, non-motil dengan dinding sel yang kompleks dan kaya lipid yang tahan terhadap pewarnaan oleh alkohol asam. *Mycobacteria* bersifat aerobik dan tumbuh pada media padat atau cair. Secara konvensional, anggota genus *Mycobacterium* dibedakan berdasarkan laju dan suhu optimal pertumbuhan, produksi pigmen dan uji biokimia.

Penularan *M. tuberculosis* terjadi setelah menghirup droplet yang mengandung basil tuberkel bakteri hidup ke dalam paru. Keberhasilan penularan dipengaruhi oleh berbagai kondisi, termasuk jarak dan durasi kontak dengan individu dengan penyakit tuberkulosis (TB) aktif dan kekebalan individu yang terinfeksi *M. tuberculosis*.

Basil tuberkel yang masuk ke paru akan dikenali oleh makrofag dan sel dendritik interstitial dalam waktu 2-8 minggu. *Antigen presenting cells* (APC) membawa *M. tuberculosis* ke kelenjar getah bening untuk merangsang limfosit T terutama CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup>. Sel CD4<sup>+</sup> memproduksi IFN- $\gamma$  yang meningkatkan aktivitas antimikroba di dalam makrofag, TNF yang menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis* dan mempertahankan struktur granuloma, serta memproduksi IL-17 dan IL-21 yang meningkatkan rekrutmen sel Th1 di lokasi infeksi dan respons CD8<sup>+</sup>. CD8<sup>+</sup> melisis makrofag terinfeksi dan membunuh *M. tuberculosis* dengan memproduksi molekul sitotoksik.

Infeksi TB aktif muncul ketika granuloma kehilangan strukturnya dan menjadi nekrotik atau bahkan kaseosa karena kematian sel yang masif. Selama fase laten, aktivitas metabolisme *M. tuberculosis* berkurang sehingga tidak terjadi replikasi. Namun pada kondisi granuloma kaseosa, metabolisme *M. tuberculosis*



kembali aktif dan terjadi replikasi. Pecahnya granuloma kaseosa memungkinkan penyebaran *M. tuberculosis* ke jaringan lain atau ke lingkungan pasien.

## 2. Epidemiologi Tuberkulosis

Berdasarkan Laporan Tuberkulosis Global tahun 2024, TB masih menjadi tantangan kesehatan global yang signifikan. Insidensi kasus TB secara global mencapai 10,8 juta orang pada tahun 2023, sedikit meningkat dari 10,7 juta orang pada tahun 2022. Laju insidensi global tercatat sebesar 134 kasus per 100.000 penduduk, menunjukkan kenaikan kecil sebesar 0,2% dibandingkan tahun sebelumnya. Sebagian besar insidensi TB global berasal dari 30 negara dengan beban TB tinggi, yang mencakup 87% total kasus global. Lima negara dengan kontribusi terbesar adalah India (26%), Indonesia (10%), China (6,8%), Filipina (6,8%), dan Pakistan (6,3%).

Secara demografis, TB lebih sering terjadi pada pria, yang mencakup 55% dari total kasus, dibandingkan wanita (33%) dan anak-anak serta remaja muda (12%). Angka kematian akibat TB pada tahun 2023 tercatat sebanyak 1,25 juta jiwa (rentang 1,13 - 1,37 juta). Dari jumlah tersebut, 1,09 juta kematian terjadi pada individu tanpa HIV, sementara 161.000 kematian terjadi pada individu dengan HIV. Angka kematian ini menunjukkan penurunan dibandingkan 1,32 juta pada tahun 2022 dan lebih rendah dari tingkat sebelum pandemi sebesar 1,34 juta pada tahun 2019, menjadikan TB kembali sebagai penyebab utama kematian akibat satu agen infeksius, setelah sebelumnya digantikan oleh COVID-19 selama tiga tahun.

Pada tahun yang sama, jumlah orang yang didiagnosis baru dengan TB meningkat menjadi 8,2 juta, lebih tinggi dibandingkan 7,5 juta pada tahun 2022. Kesenjangan antara perkiraan jumlah kasus TB dan jumlah kasus yang dilaporkan terus menyempit, dengan penurunan menjadi 2,7 juta pada tahun 2023 dari sekitar 4 juta pada tahun 2020 dan 2021.



Dalam konteks TB resisten obat, sebanyak 175.923 orang didiagnosis dan dirawat untuk TB *multidrug-resistant* atau rifampisin (MDR/RR-TB), yang mencakup 44% dari perkiraan total 400.000 kasus MDR/RR-TB global. Tingkat keberhasilan pengobatan untuk MDR/RR-TB meningkat menjadi 68%, sementara pengobatan TB yang sensitif terhadap obat tetap memiliki tingkat keberhasilan tinggi sebesar 88%. TB resisten obat (MDR-TB) masih menjadi krisis kesehatan masyarakat, dengan hanya 2 dari 5 pasien yang mendapatkan pengobatan pada tahun 2023. Mengakhiri epidemi TB pada tahun 2030 merupakan bagian dari target kesehatan dalam Tujuan Pembangunan Berkelanjutan (SDGs) Perserikatan Bangsa-Bangsa yang tak hanya membutuhkan upaya kuratif, namun juga preventif.

### 3. Vaksin *Bacille Calmette-Guerin*

Vaksin *Bacille Calmette-Guerin* (BCG) adalah vaksin untuk penyakit tuberkulosis yang dapat memberikan perlindungan terhadap TB diseminata berat pada anak, namun efikasi vaksin untuk mencegah TB paru pada anak dan dewasa masih menunjukkan hasil yang bervariasi. Vaksin BCG dibuat dari *strain M. tuberculosis* yang dilemahkan dan dikembangkan sejak tahun 1900 di Pasteur Institute di Perancis. *Strain* tersebut kemudian dikirimkan ke laboratorium di seluruh dunia untuk dikembangkan menjadi vaksin. Perbedaan kondisi kultur dan penanganan di tiap laboratorium berkontribusi terhadap variabilitas genetik antar *strain*.

Variabilitas *strain* vaksin BCG dihipotesiskan memengaruhi imunogenisitasnya. Vaksin BCG memiliki sekitar 120 gen lebih sedikit dibandingkan *M. tuberculosis*. Selain itu, 23% epitope sel T manusia pada *M. tuberculosis* tidak ada di vaksin BCG. Semua *strain* BCG tidak memiliki 6-kDa *early secretory antigenic target* (ESAT-6) *secret system 1* (ESX-1) dan beberapa *strain* (Japan, Moreau, dan Glaxo) tidak memproduksi *virulence surface lipid phthiocerol dimycocerosates* (PDIMs) atau *phenolic glycolipids* (PGLs). Protein-protein tersebut menginduksi ruptur fagosom



dan melepaskan *M. tuberculosis* dari sitosol. *M. tuberculosis* yang terlepas dari sitosol akan diproses sebagai antigen dan menginduksi respons sel T CD8<sup>+</sup> dan CD4<sup>+</sup> sehingga memicu respons imun yang kuat. Delesi protein tersebut pada *strain* vaksin BCG menyebabkan induksi respons sel T CD8<sup>+</sup> dan CD4<sup>+</sup> yang kurang kuat. Selain itu, hilangnya ESX-1 pada *strain* BCG menyebabkan fagosom tetap utuh dan menginduksi respons sel T CD8<sup>+</sup> yang lebih lemah. Respons CD8<sup>+</sup> yang kurang kuat menyebabkan respons imun yang lemah ketika *M. tuberculosis* menginfeksi sehingga basil tidak dapat dieliminasi sempurna dan dapat menyebabkan infeksi.

Vaksin BCG digunakan di banyak negara dengan prevalensi TB yang tinggi seperti Indonesia dan termasuk dalam program vaksinasi rutin pada usia anak.

Pertimbangan pemberian vaksinasi BCG termasuk antara lain:

- Bayi dan anak-anak < 5 tahun dengan pajanan tinggi terhadap TB paru aktif.
- Bayi sehat
- Anak-anak usia sekolah (usia 7-14 tahun) yang sebelumnya belum mendapatkan vaksinasi

Di negara berkembang, pertimbangan pemberian vaksinasi BCG pada bayi dan anak usia < 5 tahun diberikan jika terpajan lama pada pasien yang tidak diobati, diobati namun pengobatan inadekuat, atau Mtb yang resistan terhadap rifampisin dan isoniazid, pertimbangan vaksinasi pada wisatawan, tenaga kesehatan, dan individu yang tinggal di komunitas yang terpajan TB Resistan Obat (RO). Vaksin BCG merupakan vaksin hidup dan sebaiknya tidak diberikan pada kelompok individu *immunocompromise* dengan imunodefisiensi kongenital, infeksi HIV, keganasan, atau individu yang mengonsumsi obat-obatan immunosupresi seperti penghambat tumor nekrosis faktor alfa dan



kortikosteroid, dan pasien HIV dewasa yang tinggal di area dengan prevalensi TB rendah.

#### 4. Penelitian vaksin tuberkulosis

Pendekatan vaksin TB dibagi menjadi pencegahan infeksi (Prevention of Infection/POI), pencegahan penyakit (Prevention of Disease/POD), pencegahan kekambuhan (Prevention of Recurrence/POR), atau vaksin terapeutik untuk mengobati infeksi *M. tuberculosis* atau penyakit TB. Mereka dibagi menjadi vaksin mikobakteri hidup, vaksin subunit, dan vaksin mikobakteri mati berdasarkan platform yang digunakan.

##### a. Vaksin mencegah terinfeksi (Prevention of infection/ POI)

Vaksin POI, diberikan sebelum pajanan, dapat mencegah infeksi awal atau berkelanjutan sehingga dianggap melindungi dari penyakit. Beberapa bukti menunjukkan bahwa beberapa orang dapat melawan infeksi meskipun paparan intens berulang, Vaksin BCG juga dapat menawarkan perlindungan parsial terhadap infeksi sehingga menjadi dasar pendekatan vaksin POI. Penelitian pemberian vaksin BCG melalui jalur intravena pada monyet macau berhasil mengurangi risiko infeksi hingga 10 kali lipat. Prosedur ini masih dalam tahap pengembangan dan penelitian.

Uji coba POI lebih kecil, lebih pendek, dan lebih murah daripada uji coba POD, karena tingkat infeksi tahunan 8-10 kali lipat lebih tinggi daripada tingkat penyakit TB di rangkaian transmisi tinggi. Tantangan utama adalah tidak ada tes yang tersedia untuk mengukur perolehan, persistensi, dan pembersihan infeksi *M. tuberculosis* asimtomatik secara langsung.

Uji coba POI penting baru-baru ini menguji kemampuan vaksinasi ulang BCG atau vaksinasi subunit H4:IC31 untuk



mencegah infeksi *M. tuberculosis* pada remaja Afrika Selatan yang sehat. H4:IC31 terdiri dari protein fusi rekombinan (Hyvac-4) TB10.4/EsxH dan antigen 85B (Ag85B) dalam adjuvant IC31 yang memberi sinyal melalui *Toll-like receptor* 9 (TLR9). Vaksinasi H4:IC31 menunjukkan kemanjuran 30,5% dalam mencegah infeksi berkelanjutan yang tidak berbeda secara bermakna dari kelompok plasebo. Oleh karena itu, H4:IC31 tidak lagi dalam evaluasi klinis lebih lanjut.

Hasil ini mendorong uji coba POI dari kandidat lain dalam proses dan menjamin evaluasi lebih lanjut dari vaksinasi ulang BCG pada individu yang tidak terinfeksi *M. tuberculosis* untuk menentukan apakah pencegahan infeksi dan perkembangan selanjutnya menjadi penyakit TB dapat dicapai. Platform yang sedang dikembangkan untuk vaksin POI adalah vaksin hidup, vaksin subunit, dan vaksin *whole-virus* inaktif.

**b. Vaksin mencegah jatuh sakit (Prevention of Disease / POD)**

Vaksin POD diberikan sebelum dan sesudah pajanan untuk melindungi seseorang yang terinfeksi berkembang menjadi penyakit TB. Pemodelan epidemiologi menunjukkan bahwa vaksin POD efektif yang diberikan kepada remaja atau dewasa muda akan memiliki dampak tercepat dan terbesar pada epidemi TB global dengan memutus penularan. Meskipun sebagian besar kandidat dalam uji klinis yang sedang berlangsung bertujuan untuk mencegah penyakit TB, uji coba POD lebih besar, lebih lama, dan lebih mahal daripada uji coba POI karena tingkat titik akhir penyakit TB yang lebih rendah. Untuk mengatasi hal ini, uji coba POD fase 2b baru-baru ini dari kandidat vaksin subunit M72:AS01E di Afrika Selatan, Kenya, dan Zambia dilakukan hanya dengan individu IGRA-positif, populasi dengan peningkatan kasus TB.



Dalam analisis sementara yang dipicu titik akhir dari percobaan ini, yang terdiri dari 3.283 orang dewasa, kejadian TB paru secara signifikan lebih rendah pada kelompok M72:AS01E dibandingkan pada kelompok plasebo setelah periode tindak lanjut rata-rata 2,3 tahun. Kemanjuran vaksin 54% yang dilaporkan dalam uji coba ini menetapkan untuk pertama kalinya bukti prinsip perlindungan yang diinduksi vaksin terhadap penyakit TB klinis di antara orang yang sudah terinfeksi *M. tuberculosis*.

Karena percobaan ini termasuk orang dewasa yang terinfeksi *M. tuberculosis* yang sebagian besar divaksinasi BCG, tidak mungkin untuk menentukan sejauh mana respons yang disebabkan oleh infeksi atau vaksinasi BCG saat kanak-kanak mempengaruhi kemanjuran vaksin; selain itu, uji coba tidak dirancang untuk menentukan apakah M72:AS01E dapat melindungi terhadap infeksi *M. tuberculosis*. Strategi vaksinasi global idealnya akan menargetkan individu baik yang terinfeksi ataupun tidak terinfeksi *M. tuberculosis*, menghindari kebutuhan akan IGRA. Sehingga, inklusi individu yang tidak terinfeksi dan yang terinfeksi dalam uji coba di masa depan akan diperlukan. Platform yang sedang dikembangkan untuk vaksin POD adalah vaksin subunit.

**c. Vaksin pencegahan kekambuhan (Prevention of Recurrence / POR) dan vaksin terapeutik**

Vaksin yang bertujuan untuk mencegah TB kambuh (vaksin POR) diberikan selama atau setelah pengobatan TB untuk mencegah kekambuhan setelah sembuh. Vaksin terapeutik diberikan bersama obat anti tuberkulosis sebagai tambahan untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dan memperpendek durasi pengobatan TB.

Kandidat yang saat ini sedang diuji untuk POR termasuk vaksin subunit H56:IC31 dan ID93:GLA-SE yang terbukti mencegah reaktivasi atau membatasi keparahan penyakit



pada primata nonmanusia, serta kandidat vaksin rBCG VPM1002. Saat ini kedua vaksin sedang dalam uji coba POR fase 2 atau 3 pada pasien TB selama atau setelah selesai pengobatan. Platform yang sedang dikembangkan untuk vaksin pencegahan kekambuhan adalah vaksin hidup dan vaksin subunit sedangkan untuk vaksin terapeutik adalah vaksin subunit.



## BAB VII

### *RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV)*

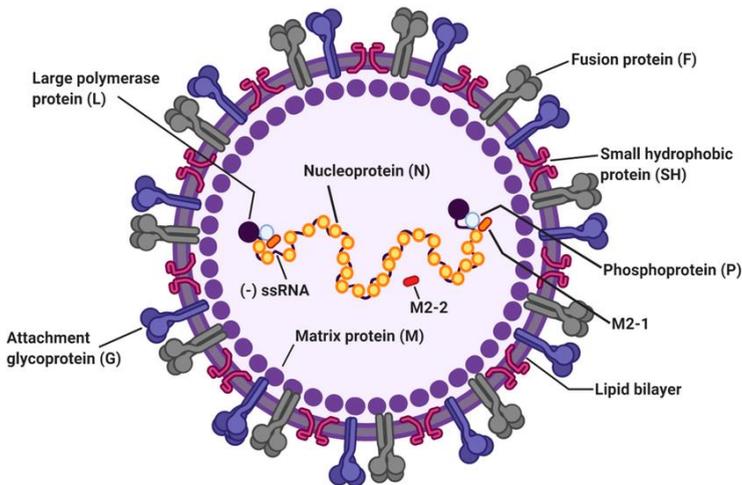
#### 1. Biologis virus

*Respirato'ry Syncytial Virus (RSV)* adalah virus genom RNA untai tunggal berselubung dengan sense negatif yang terdiri dari sekitar 15.222 nukleotida dan 10 gen yang mengkode 11 protein. Seperti virus RNA lainnya, RSV memiliki genom yang cukup mudah berubah karena ketergantungannya pada RNA polimerase yang tidak memiliki kapasitas untuk mengoreksi dan memodifikasi RNA. Karena karakteristik atau sifat bawaan ini, variasi RSV tetap ada meskipun ada variabilitas antigenik. Dua glikoprotein permukaan terpenting dari RSV adalah protein pengikat nukleotida guanin (G), yang memungkinkan virus menempel pada sel, dan protein fusi (F), yang memungkinkan membran virus menyatu dengan membran sel target. Infeksi RSV menimbulkan antibodi penetral terhadap glikoprotein G dan F. Protein F merupakan target penting untuk terapi antivirus dan vaksin. Struktur RSV dapat dilihat pada Gambar 9.

RSV berasal dari garis silsilah *paramyxoviridae*. Famili *paramyxoviridae* memiliki dua subfamili: *paramyxoviridae* dan *pneumovirinae*. RSV merupakan bagian dari genus *pneumovirus* yang termasuk dalam subfamili *pneumovirinae*. RSV dapat diklasifikasikan menjadi dua subkelompok berdasarkan variabilitas antigenik yaitu tipe A (RSV-A) dan tipe B (RSV-B). Silsilah RSV dapat dilihat pada Gambar 9.

RSV menyebabkan infeksi saluran pernapasan pada berbagai kelompok usia dengan pola yang dapat diprediksi berdasarkan musim, dengan insidensi yang cenderung konstan dari tahun ke tahun. Kasus infeksi RSV ditemukan paling tinggi saat musim hujan di negara yang beriklim tropis & subtropis, dan saat musim dingin di negara yang beriklim sedang. Sebagian besar infeksi RSV bersifat ringan dan *self-limiting*, namun pada usia lanjut dan

individu dengan komorbiditas, infeksi RSV dapat menyebabkan gejala berat yang membutuhkan rawat inap bahkan kematian.



**Gambar 9.** Struktur *Respiratory Syncytial Virus* (RSV). Genom RSV terdiri dari 15,2 kb RNA negatif tak tersegmentasi yang mengkode 11 protein virus. Selubung virus RSV mengandung tiga glikoprotein transmembran: glikoprotein perlekatan (G), protein fusi (F), dan protein hidrofobik kecil (SH). Protein matriks (M) terdapat di sisi dalam selubung virus. RNA virus dienkapsulasi rapat oleh nukleoprotein (N) dan protein besar (L), fosfoprotein (P), dan protein M2-1 yang memediasi transkripsi RNA virus. Protein M2-2 mengatur sintesis RNA virus.

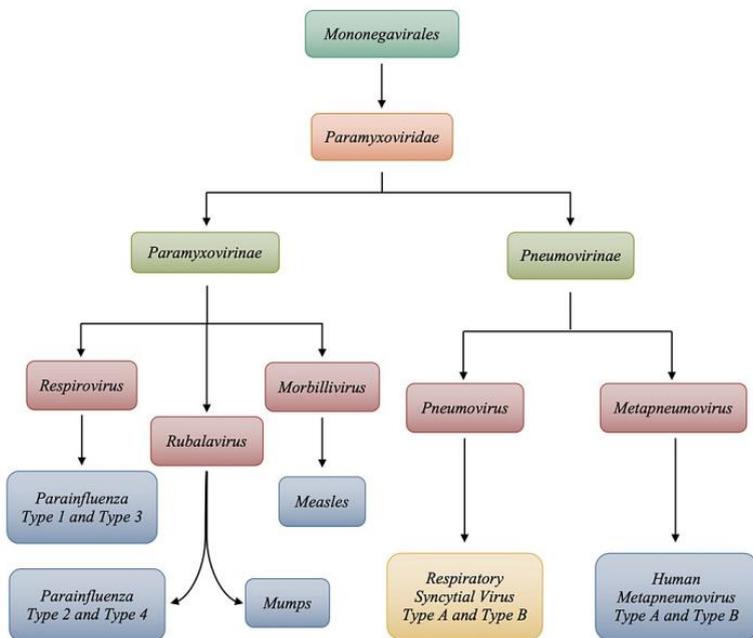
Dikutip dari (151)

## 2. Epidemiologi

RSV biasanya menyebabkan wabah musiman di seluruh dunia. Di belahan bumi utara, wabah ini terjadi dari Oktober/ November hingga April/Mei, dengan puncaknya pada Januari atau Februari. Di belahan bumi selatan, wabah terjadi pada musim dingin, dari

Mei hingga September, dengan puncaknya pada Mei, Juni, atau Juli.

RSV semakin diakui sebagai penyebab utama penyakit pernapasan pada orang dewasa, terkait dengan hingga 12% penyakit pernapasan akut yang memerlukan perhatian medis. Meskipun kurang dari 1% orang dewasa yang terinfeksi memerlukan rawat inap, RSV merupakan penyebab ketiga terbanyak virus pernapasan yang mengakibatkan rawat inap. Insidensi rawat inap akibat RSV berkisar 44,2 hingga 58,9 per 100.000 untuk semua orang dewasa, dan meningkat menjadi 136,9 hingga 255,6 per 100.000 pada usia  $\geq 65$  tahun, dengan angka tertinggi pada usia  $\geq 75$  tahun.



**Gambar 7.** Garis Silsilah *Paramyxoviridae* dan *Respiratory Syncytial Virus*.

Dikutip dari (151)

Di negara-negara maju, sekitar 1,5 juta kasus infeksi saluran pernapasan akut pada lanjut usia >65 tahun disebabkan oleh RSV setiap tahunnya. Data di negara berkembang masih terbatas, sebuah laporan pada tahun 2019 melaporkan kasus rawat inap akibat RSV di 5 negara berpenghasilan menengah yaitu Argentina, Brazil, Chili, Meksiko dan Malaysia berkisar antara 4529 hingga 44.323 kasus, serta kasus kematian dari 704 hingga 9115 kasus. Sebagian besar (60-74% pada kasus rawat inap dan 79-88% pada kasus kematian) terjadi pada individu  $\geq 65$  tahun, dan lebih banyak dilaporkan di negara-negara Amerika Latin selama musim dingin.

Angka rawat inap akibat infeksi RSV meningkat pada pasien dengan komorbiditas berupa Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK), penyakit jantung iskemik, gagal jantung kronis, riwayat stroke, diabetes, penyakit ginjal kronis, obesitas, dan immunosupresi.

### 3. Vaksin RSV

Beberapa tahun terakhir, telah terjadi peningkatan pemahaman terhadap biologi RSV dan kemajuan teknologi. Peneliti telah menghasilkan beberapa kandidat vaksin ke arah perkembangan klinis. Terdapat dua jenis vaksin untuk RSV yaitu:

#### a. Vaksin protein subunit

Vaksin subunit protein terdiri dari protein spesifik yang diisolasi dari virus patogen. Dalam vaksin RSV, glikoprotein yang menyelimuti virus khususnya protein prefusi (pra-F) menjadi antigen paling menjanjikan yang berhasil dikembangkan sebagai vaksin. Terdapat dua jenis vaksin protein subunit yang ada saat ini, yaitu AS01E *adjuvanted RSV prefusion-F protein-based* dan *Bivalent prefusion-F protein-based*.

*AS01-adjuvanted respiratory syncytial virus prefusion F* (Vaksin RSV PreF3) adalah vaksin yang mengandung

antigen RSVPreF3 (120 µg) dan sistem adjuvan AS01E. Adjuvan ini membantu meningkatkan respons kekebalan tubuh, termasuk memulihkan fungsi sel T CD4+ terhadap RSV. Orang lanjut usia lebih rentan mengalami infeksi RSV yang parah dan risiko kematian lebih tinggi dibandingkan orang dewasa muda. Hal ini terjadi karena proses penuaan menyebabkan sistem kekebalan tubuh menjadi lemah (immunosenescence), sehingga tubuh sulit melawan infeksi RSV. Adjuvan AS01E, yang terdiri dari *Quillaja saponaria molina* dan *monophosphoryl lipid A* dalam liposom, bekerja bersama vaksin RSV PreF3 untuk meningkatkan respons kekebalan pada lansia agar serupa dengan respons pada orang dewasa muda.

Sementara pada vaksin *Bivalent prefusion-F protein-based*, vaksin ini mengandung glikoprotein F prefusi yang distabilkan dari dua subkelompok antigenik RSV utama (RSV A dan RSV B).

#### **b. Vaksin mRNA**

Vaksin mRNA-1345 menggunakan antigen preF yang sama dan didasarkan pada platform vaksin mRNA yang sebelumnya terbukti efektif dalam mengatasi infeksi SARS-CoV-2 (COVID-19) di seluruh dunia. Vaksin mRNA-1345 adalah vaksin berbasis mRNA yang dienkapsulasi oleh nanopartikel lipid pengkode glikoprotein RSV-F pada membran virus, berasal dari *strain* RSV A, dan distabilkan dalam konformasi preF.

### **4. Efektivitas vaksin RSV**

#### **a. Vaksin protein subunit**

Vaksin RSV PreF3 beradjuvan telah melalui uji klinis fase 3 terkontrol plasebo. Subjek penelitian adalah dewasa berusia 60 tahun atau lebih menerima satu dosis vaksin RSV berbasis protein F prefusi dengan adjuvan AS01E. Dengan subjek penelitian sebanyak 24.966 subjek, efikasi



vaksin secara umum terhadap RSV yang dikonfirmasi dengan RT-PCR adalah 82,6%. Efikasi terhadap penyakit saluran pernapasan bawah terkait RSV tingkat keparahan berat adalah 94,1%, dengan 1 kasus pada kelompok vaksin dan 17 kasus pada kelompok plasebo. Sedangkan efikasi pada peserta dengan komorbiditas yaitu 94,6% pada RSV dengan minimal satu penyakit komorbiditas, termasuk penyakit paru obstruktif kronik, asma, penyakit pernapasan/paru kronik dan gagal jantung kronik, diabetes melitus tipe-1 atau tipe-2, penyakit hati atau ginjal kronis. Vaksin RSV PreF3 lebih reaktogenik daripada plasebo, tetapi sebagian besar kejadian ikutan pasca imunisasi (KIPI) yang dilaporkan bersifat sementara (transien), dengan tingkat keparahan ringan hingga sedang.

Vaksin RSV PreF3 beradjuvan juga menunjukkan efikasi pada kedua sub tipe RSV, yaitu RSV-A dan RSV-B. Efikasi vaksin terhadap RSV-A tercatat di 84,6%, dan 80,9% terhadap RSV-B. Satu bulan setelah pemberian vaksin RSV PreF3 beradjuvan, dibandingkan dengan *baseline*, tercatat peningkatan *neutralizing antibodies* terhadap RSV-A sebanyak 10,2 kali lipat, dan 8,6 kali lipat terhadap RSV-B. Vaksin PreF3 beradjuvan memiliki efektivitas yang tinggi dan konsisten pada kelompok usia 60 sampai dengan 69 tahun dan 70 sampai dengan 79 tahun, pada tingkat kerapuhan prefrail, dan juga pada kelompok dengan komorbid.

Efektivitas pada vaksin subunit protein kedua, *Bivalent prefusion-F protein-based*, juga serupa pada kelompok usia pasien (60–74 tahun dan  $\geq 75$  tahun). Dalam studi tentang efektivitas vaksin selama musim RSV 2023–2024, vaksin ini dilaporkan 79% efektif dalam mencegah kedatangan pasien ke unit gawat darurat akibat RSV dan 73% efektif dalam mencegah perawatan di rumah sakit terkait RSV pada usia >60 tahun. Efektivitas ini dilaporkan khususnya

pada usia >60 tahun dengan kondisi imunodefisiensi dan penyakit ginjal stadium akhir, serta pada dewasa >75 tahun. Efektivitas vaksin tersebut di dunia nyata belum dapat diperkirakan selama tahun kedua setelah vaksinasi, namun data uji klinis menunjukkan perlindungan terhadap penyakit saluran pernapasan bawah RSV simtomatik hingga sekitar 18 bulan setelah vaksinasi, dengan penurunan seiring waktu.

Sebagai kesimpulan, dosis tunggal vaksin RSV protein subunit memiliki profil keamanan yang dapat ditoleransi dengan baik dan mencegah infeksi saluran pernapasan akut serta penyakit saluran pernapasan bawah yang disebabkan oleh RSV pada orang dewasa berusia 60 tahun atau lebih sampai dengan 30,6 bulan, tanpa memandang subtype RSV dan keberadaan kondisi yang mendasarinya.

#### **b. Vaksin mRNA**

Laporan mengenai analisis efikasi primer vaksin mRNA-1345 menyatakan bahwa dalam rentang waktu 0,5-12,6 bulan, efikasi 1 dosis adalah 78,7% dalam mencegah infeksi saluran pernapasan bawah (lower respiratory tract disease, LRTD) akibat RSV (RSV-LRTD) simtomatik terkonfirmasi laboratorium dengan  $\geq 2$  gejala pernapasan bawah; serta 80,9% dalam mencegah RSV-LRTD dengan  $\geq 3$  gejala pernapasan bawah. Sementara pada rentang waktu yang lebih panjang (0,5-24 bulan), efikasinya adalah sebesar 47,4% terhadap RSV-LRTD dengan  $\geq 2$  gejala dan 48,4% terhadap RSV-LRTD dengan  $\geq 3$  gejala.

Estimasi efikasi lebih tinggi selama 12 bulan pertama setelah vaksinasi dibandingkan dengan 12 bulan berikutnya. Namun, uji coba tersebut tidak memiliki kekuatan untuk memperkirakan efikasi terhadap penyakit RSV yang ditangani secara medis, termasuk rawat inap, atau kematian terkait RSV sehingga masih dibutuhkan riset lebih lanjut.



## 5. Indikasi vaksin RSV

Rekomendasi *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) terbaru melalui *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) tahun 2024 menyebutkan vaksin RSV diindikasikan untuk semua orang dewasa berusia  $\geq 75$  tahun dan orang dewasa berusia 60–74 tahun yang berisiko tinggi terkena penyakit RSV berat.

Individu yang termasuk berisiko tinggi terhadap RSV antara lain:

- Penyakit kardiovaskular kronis (misalnya, gagal jantung, penyakit arteri koroner, atau penyakit jantung bawaan)
- Penyakit paru-paru atau pernapasan kronis (misalnya, PPOK, emfisema, asma, penyakit paru interstitial, atau fibrosis kistik)
- Penyakit ginjal tahap akhir atau ketergantungan pada hemodialisis/terapi pengganti ginjal lain
- Diabetes melitus yang disertai komplikasi seperti penyakit ginjal kronis, neuropati, retinopati, atau kerusakan organ lainnya, atau membutuhkan pengobatan dengan insulin atau *sodium-glucose cotransporter-2* (SGLT2) *inhibitor*
- Kondisi neurologis atau neuromuskular yang menyebabkan gangguan pembersihan jalan napas atau kelemahan otot pernapasan (misalnya, disfagia pasca-stroke, *amyotrophic lateral sclerosis*, atau distrofi otot)
- Penyakit hati kronis (misalnya sirosis)
- Kondisi hematologis kronis (misalnya, penyakit sel sabit atau talasemia)
- Obesitas berat (indeks massa tubuh  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>)
- Gangguan sistem imun sedang hingga berat
- Tinggal di panti wreda / griya lanjut usia



- Kondisi medis kronis lainnya atau faktor risiko yang menurut penyedia layanan kesehatan dapat meningkatkan risiko penyakit berat akibat infeksi saluran pernapasan viral (*frailty*, kekhawatiran akan adanya kondisi medis kronis yang tidak terdiagnosis, tinggal di komunitas terpencil atau pedesaan yang sulit mendapatkan perawatan medis).

Vaksin RSV juga direkomendasikan untuk diberikan kepada ibu hamil dengan usia kehamilan 32-36 minggu.

Infeksi RSV pada paru-paru juga memperberat kondisi penyakit yang sudah ada, seperti pada individu dengan asma dan PPOK, hingga menyebabkan eksaserbasi.

*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2024 Report* merekomendasikan vaksin RSV baru untuk pasien usia 60 tahun ke atas dengan penyakit paru-paru atau jantung kronis, sesuai dengan rekomendasi dari CDC. *Global Initiative for Asthma (GINA) 2024* juga merekomendasikan vaksin RSV pada pasien usia 60 tahun ke atas dengan asma untuk mengurangi kejadian infeksi saluran pernapasan atas dan bawah yang disebabkan oleh RSV.

## 6. Syarat dan kelayakan penerima vaksin RSV

Setiap individu harus mendapatkan vaksin yang sesuai dengan usia dan kondisinya. Saat ini belum ada data uji klinis efek penggunaan vaksin RSV pada kehamilan, laktasi, dan fertilitas manusia. Hasil studi terhadap subjek hewan dengan menggunakan vaksin RSV tidak beradjuvan menyatakan tidak ada efek membahayakan secara langsung maupun tidak langsung pada toksisitas sistem reproduksi. Vaksin RSV beradjuvan hingga saat ini tidak merekomendasikan untuk digunakan pada kehamilan dan laktasi.



Orang dengan alergi berat yang mengancam jiwa terhadap vaksin RSV atau bahan apapun dalam kandungan vaksin tidak boleh mendapatkan vaksin RSV.

## 7. Kontraindikasi vaksin RSV

Vaksin RSV dikontraindikasikan untuk:

- Orang dengan reaksi alergi berat (anafilaksis) terhadap komponen vaksin
- Orang dengan penyakit demam tinggi akut sebaiknya ditunda untuk pemberian vaksin

## 8. Jadwal dan cara pemberian vaksin RSV

Orang dewasa yang memenuhi syarat dan belum pernah menerima vaksinasi RSV dapat divaksinasi kapan saja sepanjang tahun, tetapi vaksinasi akan memberikan manfaat paling besar jika diberikan tepat sebelum musim RSV. Di sebagian besar wilayah benua Amerika Serikat, waktu ini adalah pada akhir musim panas atau awal musim gugur, tepatnya bulan Agustus–Oktober.

Pemberian vaksin RSV bersamaan dengan vaksin dewasa lainnya pada kunjungan yang sama cenderung dapat diterima. Saat ini, bukti ilmiah yang ada menyatakan vaksin dapat diadministrasikan bersamaan dengan 3 (tiga) jenis vaksin influenza quadrivalen: beradjuvan, tanpa adjuvan dan dosis tinggi. Vaksin RSV yang diadministrasikan bersamaan dengan vaksin influenza quadrivalen memiliki profil keamanan yang dapat ditoleransi, dan tidak menyebabkan interferensi klinis yang relevan.

## 9. Kejadian ikutan pasca imunisasi (KIPI) dan tatalaksana

Terdapat kemungkinan KIPI yang dapat dibagi menjadi 2 (dua), yaitu reaksi lokal dan sistemik. Reaksi lokal yang paling umum terjadi adalah nyeri di tempat injeksi dengan frekuensi  $\geq 1$  dari 10

subjek, diikuti dengan eritema dan indurasi di tempat injeksi dengan frekuensi  $\geq 1$  dari 100 sampai dengan  $< 1$  dari 10 subjek.

Reaksi sistemik non-spesifik yang paling umum terjadi adalah malaise, mialgia, atralgia, dan nyeri kepala dengan frekuensi  $\geq 1$  dari 10 subjek.

Reaksi lokal dan sistemik yang dialami setelah pemberian vaksin RSV bersifat sementara, dan umumnya terjadi berlangsung 1 (satu) sampai dengan 4 (empat) hari dengan intensitas ringan ke sedang, dan akan hilang dengan sendirinya. Gejala sistemik dapat diberikan tatalaksana sesuai dengan gejala, seperti pemberian antipiretik untuk demam, dan istirahat yang cukup.

Reaksi hipersensitivitas seperti alergi, gatal, angioedema, atau alergi berat (anafilaksis) jarang terjadi setelah vaksinasi. Reaksi alergi ringan dapat diatasi dengan pemberian antihistamin, namun reaksi alergi berat memerlukan penanganan profesional oleh tenaga medis.



# LAMPIRAN

Lampiran 1:

## REKOMENDASI DAN JADWAL VAKSINASI DEWASA UNTUK PENYAKIT PERNAPASAN – POPULASI UMUM

Rekomendasi Vaksinasi Dewasa untuk Penyakit Pernapasan – Populasi Umum

Vaksin	18–26 tahun	27–49 tahun	50–60 tahun	≥60 tahun
COVID-19	minimal 1 dosis vaksin			minimal 1 dosis vaksin ditambah 1 dosis <i>booster</i>
<i>Influenza inactivated</i> (IIV) <i>Influenza recombinant</i> (RIV)	1 dosis vaksin per tahun (trivalen/quadrivalen)			1 dosis setiap tahun (vaksin <i>quadrivalent</i> lebih dianjurkan)
<i>Influenza live, attenuated</i> (LAIV)	1 dosis setiap tahun			
<i>Respiratory syncytial virus</i> (RSV)				1 dosis vaksin untuk usia ≥75 tahun
<i>Pneumococcal</i> (PCV13, PCV15)	1 dosis vaksin PCV13 atau PCV 15 diikuti dengan PPSV23 minimal 1 tahun setelahnya (lihat catatan)			1 dosis vaksin PCV13 atau PCV 15 diikuti dengan PPSV23 minimal 8 minggu setelahnya (lihat catatan)
<i>Pneumococcal</i> (PCV20)	1 dosis vaksin (lihat catatan)			
<i>Pneumococcal</i> (PPSV23)	1 dosis vaksin PPSV23 diberikan dengan jeda minimal 1 tahun setelah PCV13 atau PCV15 (lihat catatan)			1 dosis vaksin PPSV23 diberikan dengan jeda minimal 8 minggu setelah PCV13 atau PCV15 (lihat catatan)

	Vaksinasi yang direkomendasikan untuk orang dewasa yang memenuhi persyaratan usia, tidak memiliki dokumentasi vaksinasi, atau tidak memiliki bukti kekebalan
	Tidak Ada Rekomendasi

Lampiran 2:

## REKOMENDASI DAN JADWAL VAKSINASI DEWASA UNTUK PENYAKIT PERNAPASAN – DENGAN FAKTOR RISIKO TAMBAHAN/INDIKASI LAIN

**Rekomendasi Vaksinasi Dewasa untuk Penyakit Pernapasan – Dewasa dengan Faktor Risiko Tambahan/Indikasi Lain**

Vaksin	18–26 tahun	27–49 tahun	50–60 tahun	≥60 tahun
COVID-19	Dianjurkan 1 dosis + <i>booster</i> untuk individu dengan faktor risiko (lihat catatan)			
<i>Influenza inactivated</i> (IIV) <i>Influenza recombinant</i> (RIV)	1 dosis per tahun (dianjurkan quadrivalen) untuk pasien dengan komorbid/kondisi khusus, penerima transplantasi organ padat atau menerima pengobatan immunosupresif (lihat catatan)			
<i>Respiratory syncytial virus</i> (RSV)	1 dosis untuk ibu hamil dengan usia kehamilan 32-36 minggu			1 dosis untuk usia 60-74 tahun dengan risiko tinggi (lihat catatan)
<i>Pneumococcal</i> (PCV13, PCV15)	1 dosis vaksin PCV13 atau PCV 15 diikuti dengan PPSV23 1 tahun setelahnya (lihat catatan)			1 dosis vaksin PCV13 atau PCV 15 diikuti dengan PPSV23 8 minggu setelahnya (lihat catatan)
<i>Pneumococcal</i> (PCV20)	1 dosis vaksin (lihat catatan)			
<i>Pneumococcal</i> (PPSV23)	1 dosis vaksin PPSV23 diberikan dengan jeda minimal 1 tahun setelah atau sebelum PCV13 atau PCV15 (lihat catatan)			

	Vaksinasi yang direkomendasikan untuk orang dewasa dengan faktor risiko tambahan atau indikasi lain
	Tidak Ada Rekomendasi

Disadur dari: *Recommended Adult Immunization Schedule for ages 19 years or older 2025; Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*



Lampiran 3:

## REKOMENDASI DAN JADWAL VAKSINASI DEWASA UNTUK PENYAKIT PERNAPASAN – BERDASARKAN FAKTOR RISIKO

Rekomendasi Vaksinasi Dewasa untuk Penyakit Pernapasan – Berdasarkan Kondisi Medis atau Indikasi Lain

Vaksin	Kehamilan	Imuno- compromised (selain infeksi HIV)	Infeksi HIV dengan persentase & hitung CD4		Lelaki Seks dengan Lelaki (LSL)	Asplenia, defisiensi komplemen	Penyakit jantung atau paru kronis	Gagal ginjal, penyakit ginjal stadium akhir / hemi- dialisis	Penyakit hati kronik; alkoholisme	Diabetes melitus	Tenaga kesehatan
			<15% atau <200 mm <sup>3</sup>	≥15% atau ≥200 mm <sup>3</sup>							
COVID-19											
Influenza inactivated (IIV) Influenza recombinant (RIV)		Transplantasi organ padat	1 dosis setiap tahun								
Influenza live, attenuated (LAIV)			1 dosis setiap tahun (13-49 tahun)			1 dosis setiap tahun jika usia 19-49 tahun			1 dosis setiap tahun (13- 49 tahun)		
Respiratory syncytial virus (RSV)											
Pneumococcal (PCV + PPSV)											

	Vaksinasi yang direkomendasikan untuk orang dewasa yang memenuhi persyaratan usia, tidak memiliki dokumentasi vaksinasi, atau tidak memiliki bukti kekebalan
	Tidak direkomendasikan untuk semua orang dewasa, namun direkomendasikan untuk beberapa orang dewasa berdasarkan usia atau peningkatan risiko atau dampak parah akibat penyakit
	Direkomendasikan untuk semua orang dewasa, dan dosis <i>booster</i> mungkin diperlukan berdasarkan kondisi medis atau indikasi lainnya.
	Tindakan pencegahan: Mungkin diindikasikan jika manfaat perlindungan lebih besar daripada risiko reaksi yang merugikan
	Kontraindikasi atau tidak direkomendasikan *Vaksinasi setelah kehamilan, jika diindikasikan
	Tidak Ada Rekomendasi



## Lampiran 4:

# CATATAN COVID

### Populasi Umum:

- Usia 19–64 tahun
- Belum divaksinasi: Minimal 1 dosis vaksin  
Tidak ada rekomendasi preferensial untuk penggunaan satu vaksin COVID-19 daripada yang lain jika lebih dari satu vaksin yang direkomendasikan sesuai usia tersedia. Berikan produk vaksin COVID-19 yang sesuai usia untuk setiap dosis.
- Usia >65 tahun: Minimal 1 dosis vaksin ditambah vaksin tambahan (*booster*)

1 dosis vaksin COVID-19 umumnya diberikan dalam 2 kali pemberian (kecuali vaksin CanSino hanya 1 kali pemberian).

Vaksin	Volume Dosis	Jumlah/ Seri Dosis	Interval Pemberian
SINOVAC	0,5 ml	2	14-28 hari
AstraZeneca	0,5 ml	2	8-12 minggu
Novavax	0,5 ml	2	21 hari
Pfizer- BioNTech	0,3 ml	2	21 hari
Moderna	0,5 ml	2	28 hari
Sinopharm	0,5 ml	2	21 hari
Bio Farma	0,5 ml	2	14-28 hari
CanSino	0,5 ml	1	-
Sputnik	0,5 ml	2	21 hari

### Kondisi Khusus:

Setelah mendapatkan dosis awal, individu dengan kondisi khusus disarankan mendapatkan vaksin lanjutan COVID-19 (*booster*).

- Orang yang memiliki gangguan kekebalan tubuh (*immunocompromised*) dan usia lanjut dengan penyakit komorbid: vaksin lanjutan setelah 6-12 bulan dosis vaksin sebelumnya.



- Usia muda dengan komorbid serta penyandang obesitas: vaksin lanjutan setiap 12 bulan
- Perempuan hamil: vaksin lanjutan pada waktu hamil
- Tenaga kesehatan dan petugas yang berhubungan dengan pasien: vaksin lanjutan setiap 12 bulan

## INFLUENZA

### Populasi Umum:

Usia 19 tahun atau lebih: 1 dosis vaksin influenza setiap tahun (dapat trivalen atau quadrivalen)

### Kondisi Khusus:

- Penerima transplantasi organ padat berusia 19 hingga 64 tahun atau yang menerima pengobatan immunosupresif: Dapat diberikan vaksin *inactivated* (IIV) atau rekombinan (RIV). Tidak dibolehkan diberikan live-attenuated (LAIV).
- Usia 60 tahun atau lebih: Dapat diberikan vaksin *inactivated* (IIV) atau rekombinan (RIV). Lebih dianjurkan diberikan vaksin quadrivalen.
- Kontak erat (misalnya, pengasuh, petugas kesehatan) dengan orang dengan immunosupresi berat yang memerlukan lingkungan yang terlindungi: tidak boleh menerima LAIV. Jika LAIV diberikan, mereka harus menghindari kontak dengan/merawat orang yang immunosupresi tersebut selama 7 hari setelah vaksinasi.

Kondisi komorbid yang disarankan untuk vaksinasi:

Populasi penderita penyakit paru kronik (termasuk asma, bronkiektasis, bekas TB dengan lesi luas, PPOK, fibrosis kistik, penyakit paru interstitial), kardiovaskular (kecuali hipertensi), ginjal, liver, neurologis, hematologi, atau gangguan metabolisme (termasuk diabetes melitus).

Di Indonesia telah tersedia jenis vaksin influenza trivalen dan quadrivalen.



# PNEUMOKOKAL

## Populasi Umum:

- Usia >18 tahun, dapat dipilih sesuai ketersediaan vaksin
- 1 dosis PCV20 tanpa diikuti PPSV23
- 1 dosis PCV13 atau PCV15 diikuti PPSV23 dengan jeda 1 tahun atau 8 minggu pada pasien imunokompromais
- Individu yang terlanjur mendapatkan PPSV23 tanpa riwayat PCV13, PCV15 atau PCV20 sebelumnya: dianjurkan diberikan 1 dosis PCV13, PCV15 atau PCV20 1 tahun setelah pemberian PPSV23
- Individu usia 18-59 tahun yang belum pernah mendapatkan vaksin pneumokokal: anjurkan pemberian PCV20 tanpa PPSV23 atau PCV13/PCV15 terlebih dahulu, kemudian diberikan PPSV23 dengan jeda paling cepat 1 tahun.
- Individu usia >60 tahun, dengan kondisi khusus\*, atau imunokompromais yang belum pernah mendapatkan vaksin pneumokokal: anjurkan pemberian PCV20 tanpa PPSV23 atau PCV13/PCV15 terlebih dahulu, kemudian diberikan PPSV23 dengan jeda paling cepat 8 minggu.

Pada kondisi keterbatasan sumber daya atau suplai vaksin, vaksin pneumokok diprioritaskan untuk pasien lansia ( $\geq 60$  tahun) atau orang dewasa usia 18-59 tahun dengan kondisi khusus .

## Kondisi Khusus yang dimaksud adalah:

- Kondisi imunokompromais meliputi: gagal ginjal kronis, sindrom nefrotik, defisiensi imun, immunosupresi iatrogenik, keganasan umum, infeksi HIV, penyakit Hodgkin, leukemia, limfoma, mieloma multipel, transplantasi organ padat, asplenia bawaan atau didapat, atau penyakit sel sabit atau hemoglobinopati lainnya.
- Kondisi medis atau faktor risiko lainnya meliputi: alkoholisme, Alzheimer, demensia, penyakit jantung/hati/paru kronis, gagal ginjal kronis, merokok, implan koklea, asplenia bawaan atau didapat, kebocoran LCS, diabetes melitus, keganasan umum,



infeksi HIV, penyakit Hodgkin, defisiensi imun, immunosupresi iatrogenik, leukemia, limfoma, mieloma multipel, sindrom nefrotik, transplantasi organ padat, penyakit sel sabit atau hemoglobinopati lainnya.

## ***RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS***

### **Populasi Umum:**

Usia 75 tahun atau lebih: diberikan 1 dosis. Tidak diperlukan *booster*.

### **Kondisi Khusus:**

- Usia 60–74 tahun
- Belum divaksinasi dan berisiko tinggi terkena penyakit RSV berat: 1 dosis. Tidak diperlukan *booster*.

### **Kehamilan:**

- Ibu hamil pada usia kehamilan 32 minggu 0 hari hingga 36 minggu 6 hari: 1 dosis. Tidak diperlukan *booster*.
- Kehamilan berikutnya: dosis *booster* tidak diperlukan.

Kondisi yang menjadi faktor risiko terkena RSV berat:

- Penyakit kardiovaskular kronis: gagal jantung, penyakit arteri koroner, penyakit jantung bawaan. Tidak termasuk hipertensi terisolasi.
- Penyakit paru/pernapasan kronis: penyakit paru obstruktif kronis, emfisema, asma, penyakit paru interstisial, fibrosis kistik
- Penyakit ginjal stadium akhir atau ketergantungan pada hemodialisis atau terapi penggantian ginjal lainnya
- Diabetes melitus yang dipersulit oleh penyakit ginjal kronis, neuropati, retinopati, atau kerusakan organ akhir lainnya
- Diabetes melitus yang memerlukan pengobatan dengan insulin atau penghambat *sodium–glucose cotransporter 2* (SGLT2)
- Kondisi neurologis atau neuromuskular yang menyebabkan gangguan pembersihan jalan napas atau kelemahan otot pernapasan: disfagia pasca-stroke, sklerosis lateral amiotrofik,



distrofi otot. Tidak termasuk riwayat stroke tanpa gangguan pembersihan saluran napas

- Penyakit hati kronis, misalnya sirosis
- Kondisi hematologi kronis: penyakit sel sabit, talasemia
- Obesitas berat (indeks massa tubuh  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>)
- Gangguan kekebalan tubuh sedang atau berat
- Tinggal di panti wreda / griya lanjut usia
- Kondisi medis kronis atau faktor risiko lain yang menurut penyedia layanan kesehatan akan meningkatkan risiko penyakit berat akibat infeksi pernapasan virus: *frailty*, kekhawatiran akan adanya kondisi medis kronis yang tidak terdiagnosis, tinggal di komunitas terpencil atau pedesaan yang sulit mendapatkan perawatan medis



Lampiran 5:

## KARTU KENDALI PELAYANAN VAKSINASI COVID-19

### KARTU KENDALI PELAYANAN VAKSINASI COVID-19

**A. MEJA PRA-REGISTRASI**

VERIFIKASI DATA IDENTITAS		Paraf petugas
Nama		
NIK		
Tanggal Lahir		
No. HP		
Alamat		
Vaksin yang diberikan pada dosis 1		

**B. MEJA 1 (SKRINING DAN VAKSINASI)**

SKRINING			
No	Pemeriksaan	Hasil	Tindak Lanjut
1	Suhu		Suhu > 37,5 °C vaksinasi ditunda sampai sasaran sembuh
2	Tekanan Darah		Jika tekanan darah >180/110 mmHg pengukuran tekanan darah diulang 5 (lima) sampai 10 (sepuluh) menit kemudian  Jika masih tinggi maka vaksinasi ditunda sampai terkontrol
	Pertanyaan	Ya Tidak	
1	Pertanyaan untuk vaksinasi ke-1 Apakah Anda memiliki riwayat alergi berat seperti sesak napas, bengkak dan urtikaria seluruh badan atau reaksi berat lainnya karena vaksin?		Jika Ya: vaksinasi diberikan di Rumah Sakit
	Pertanyaan untuk vaksinasi ke-2 Apakah Anda memiliki riwayat alergi berat setelah divaksinasi COVID-19 sebelumnya?		Jika Ya: merupakan kontraindikasi untuk vaksinasi ke-2
2	Apakah Anda sedang mendapat penyakit autoimun seperti lupus.		Jika Ya, maka vaksinasi ditunda jika sedang dalam kondisi akut atau belum terkontrol
3	Apakah Anda sedang mendapat pengobatan untuk gangguan pembekuan darah, kelainan darah, defisiensi imun dan penerima produk darah/transfusus?		Jika Ya: vaksinasi ditunda dan dirujuk
4	Apakah Anda sedang mendapat pengobatan immunosupresant seperti kortikosteroid dan kemoterapi?		Jika Ya: vaksinasi ditunda dan dirujuk
5	Apakah Anda memiliki penyakit jantung berat atau asma dalam keadaan sesak?		Jika Ya: vaksinasi ditunda dan dirujuk
6	Apakah Anda pernah terkonfirmasi		Jika Ya : vaksinasi ditunda sampai 3

menderita COVID-19?		(tiga) bulan setelah sembuh
<b>Pertanyaan Nomor 7 dilanjutkan apabila terdapat penilaian kelemahan fisik pada sasaran vaksinasi.</b>		
7	Pertanyaan tambahan bagi sasaran lansia (≥60 tahun):  1. Apakah Anda mengalami kesulitan untuk naik 10 anak tangga?  2. Apakah Anda sering merasa kelelahan?  3. Apakah Anda memiliki paling sedikit 5 dari 11 penyakit (Hipertensi, diabetes, kanker, penyakit paru kronis, serangan jantung, gagal jantung kongestif, nyeri dada, asma, nyeri sendi, stroke dan penyakit ginjal)?  4. Apakah Anda mengalami kesulitan berjalan kira-kira 100 sampai 200 meter?  Apakah Anda mengalami penurunan berat badan yang bermakna dalam setahun terakhir?	Jika terdapat 3 atau lebih jawaban Ya maka vaksin tidak dapat diberikan
<b>HASIL SKRINING :</b>		Paraf petugas:
<input type="checkbox"/> LANJUT VAKSIN <input type="checkbox"/> TUNDA <input type="checkbox"/> TIDAK DIBERIKAN		
<b>HASIL VAKSINASI</b>		
Jenis Vaksin:		Paraf petugas:
No. Batch:		
Tanggal vaksinasi:		
Jam Vaksinasi:		

**C. MEJA 2: PENCATATAN DAN OBSERVASI**

HASIL OBSERVASI	
<input type="checkbox"/> Tanpa keluhan  <input type="checkbox"/> Ada keluhan Sebutkan keluhan jika ada.....	Paraf petugas:



## DAFTAR PUSTAKA

1. Schluger NW, Koppaka R. Lung Disease in a Global Context A Call for Public Health Action. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;11(3):407–16.
2. Ferkol T, Schraufnagel D. The Global Burden of Respiratory Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(3):404–6.
3. World Health Organization. The Global Impact of Respiratory Disease. 2017.
4. Profil Kesehatan Indonesia 2010. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2011.
5. Laporan Nasional RISKESDAS 2018. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2019.
6. Profil Kesehatan Indonesia 2020. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2021.
7. Pollard A, Bijker E. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Reviews Immunology.* 2020;21(2):83-100.
8. Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nature immunology.* 2011 Jun;12(6):509-17.
9. Polack FP, Thomas S j, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603–15.
10. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2224–60.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Global Pneumococcal Disease and Vaccine. 2020.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Overview, History, and How the Safety Process Works. 2020.
13. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(34):12283–7.
14. American Lung Association. Vaccines that Protect Against Infectious Respiratory Diseases. 2021.



15. Klimov V. From basic to clinical immunology. Springer International Publishing; 2019.
16. Siegrist C. Vaccines. *Vaccine immunology*. 2013;14-32.
17. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing*. 2019;16(25):1-16
18. Liu Z, Liang Q, Ren Y, Guo C, Ge X, Wang L, et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Sig Transduct Target Ther*.2023;8:200 (2023).
19. Rodrigues LP, Teixeira VR, Alencar-Silva T, Simonassi-Paiva B, Pereira RW, Pogue R, et al. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2021;59:9–21.
20. Bulut O, Kilic G, Domínguez-Andrés J, Netea MG. Overcoming immune dysfunction in the elderly: trained immunity as a novel approach. *International Immunology*. 2020;32(12):741–53.
21. Lee KA, Flores RR, Jang IH, Saathoff A, Robbins PD. Immune senescence, immunosenescence and aging. *Frontiers in Aging*. 2022;3.
22. Ghattas M, Dwivedi G, Lavertu M, Alameh MG. Vaccine Technologies and Platforms for Infectious Diseases: Current Progress, Challenges, and Opportunities. *Vaccines*. 2021;9:1490.
23. Facciola A, Visalli G, Laganà A, Di Pietro A. An Overview of Vaccine Adjuvants: Current Evidence and Future Perspectives. *Vaccines (Basel)*. 2022 May 22;10(5):819.
24. Zhao T, Cai Y, Jiang Y, He X, Wei Y, Yu Y, et al. Vaccine adjuvants: mechanisms and platforms. *Sign Transd Target Ther*. 2023;8:283.
25. Cooper NR, Nemerow GR. The role of antibody and complement in the control of viral infections. *J Invest Dermatol* 83:121s–127s, 1984.
26. Klimov VV. From basic to clinical immunology. Springer; 2019 Mar 6.
27. Bacchetta R, Gregori S, Roncarolo MG. CD4+ regulatory T cells: mechanisms of induction and effector function. *Autoimmun Rev* 4:491–496, 2005.
28. Igietseme JU, Eko FO, He Q, et al. Antibody regulation of Tcell



- immunity: implications for vaccine strategies against intracellular pathogens. *Expert Rev Vaccines* 3:23–34, 2004.
29. Palucka AK, Laupeze B, Asford C, et al. Immunotherapy via dendritic cells. *Adv Exp Med Biol* 560:105–114, 2005.
  30. Comparative trial of live attenuated measles vaccine in Hong Kong by intramuscular and intradermal injection. *Bull World Health Organ* 36:375–384, 1967.
  31. Hoebe K, Janssen E, Beutler B. The interface between innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 5:971–974, 2004.
  32. Van Duin D, Medzhitov R, Shaw AC. Triggering TLR signaling in vaccination. *Trends Immunol* 27:49–55, 2006.
  33. Chen W, Gluud C. Vaccines for preventing hepatitis B in health-care workers. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000100, 2005.
  34. De Lalla F, Rinaldi E, Santoro D, et al. Immune response to hepatitis B vaccine given at different injection sites and by different routes: a controlled randomized study. *Eur J Epidemiol* 4:256–258, 1988.
  35. Reif K, Ekland EH, Ohl L, et al. Balanced responsiveness to chemoattractants from adjacent zones determines B-cell position. *Nature* 416:94–99, 2002.
  36. MacLennan IC, Toellner KM, Cunningham AF, et al. Extrafollicular antibody responses. *Immunol Rev* 194:8–18, 2003.
  37. Deenick EK, Hasbold J, Hodgkin PD. Decision criteria for resolving isotype switching conflicts by B cells. *Eur J Immunol* 35:2949–2955, 2005.
  38. Sanders B, Koldijk M, Schuitemaker H. Inactivated viral vaccines. In *Vaccine analysis: strategies, principles, and control 2015* (pp. 45-80). Springer, Berlin, Heidelberg.
  39. Hajra D., Datey A., Chakravorty D. Attenuation Methods for Live Vaccines. In: Pfeifer B.A., Hill A. (eds) *Vaccine Delivery Technology. Methods in Molecular Biology*, vol 2183. 2021.
  40. Carrat F, Flahault A. Influenza vaccine: The challenge of antigenic drift. *Vaccine*. 2007;25(39–40):6852–62.
  41. Centers for Disease Control and Prevention. Types of Influenza Viruses [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>



42. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza. In: Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. 2015. p. 451–64.
43. Monto AS. Epidemiology of influenza. Vaccine. 2008;26 (SUPPL. 4):45–8.
44. Simmerman JM, Uyeki M. The burden of influenza in East and South-East Asia: a review of the English language literature. Influenza Other Respi Viruses. 2008;81–92.
45. Suntarattiwong P, Sian-nork C, Thongtipa P, Thawatsupha P. Influenza-associated hospitalization in urban Thai children. Influenza Other Respi Viruses. 2007;177–82.
46. Centers for Disease Control and Prevention. Who Should and Who Should NOT get a Flu Vaccine [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/whoshouldvax.htm>
47. Paget J, Staadegaard L, Wang X, Li Y, van Pomeran T, van Summeren J, et al. Global and national influenza-associated hospitalisation rates: Estimates for 40 countries and administrative regions. J Glob Health. 2023 Jan 27;13:04003.
48. Ryu S, Cowling BJ. Human Influenza Epidemiology. Cold Spring Harb Perspect Med. 2021 Dec 1;11(12):a038356.
49. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Blanton LH, Fry AM, Jernigan DB, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the advisory committee on immunization practices-United States, 2020-21 influenza season. MMWR Recomm Reports. 2020;69(8).
50. Kosasih H, Klimov A, Xiyan X, Lindstrom S. Surveillance of Influenza in Indonesia , 2003 – 2007. Influenza Other Respi Viruses. 2012;
51. Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine. Vaccine. 2003;21(16):1776–9.
52. Stephenson I, Zambon M. The Epidemiology of Influenza. Occup Med (Chic Ill). 2002;52(5):241–7.
53. Centers for Disease Control and Prevention. Recombinant Influenza (Flu) Vaccine [Internet]. 2021. Available from: [https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa\\_flublokvaccine.htm#anchor\\_1538681301827](https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa_flublokvaccine.htm#anchor_1538681301827)
54. Talbot HK, Nian H, Zhu Y, Chen Q, Williams JV, Griffin MR.



Clinical effectiveness of split-virion versus subunit trivalent influenza vaccines in older adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2015 Apr 15;60(8):1170-5. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/civ019>

55. Fluarix Tetra SH Product Information (Indonesia). 2024.
56. Saha S, Chadha M, Al Mamun A, Rahman M, Sturm-Ramirez K, Chittaganpitch M, Pattamadilok S, Olsen SJ, Sampurno OD, Setiawaty V, Pangesti KN. Influenza seasonality and vaccination timing in tropical and subtropical areas of southern and south-eastern Asia. *Bulletin of the World Health Organization*. 2014 Feb 24;92:318-30.
57. The top 10 causes of death [Internet]. Who.int. 2021 [3 March 2021].
58. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings L, Murdoch D. Viral pneumonia. *The Lancet*. 2011;377(9773):1264-1275.
59. Kalin M. Pneumococcal serotypes and their clinical relevance *Thorax*. 1998;53:159-162
60. Purwanto D, Loho T, Tafroji W, Mangunatmadja I, Immanuel S, Timan I et al. Isolation and identification of *Streptococcus pneumoniae* serotype 6B from a patient with bacterial meningitis infection in Jakarta, Indonesia. *Access Microbiology*. 2020;2(5).
61. Amanda G, Tafroji W, Sutoyo D, Burhan E, Haryanto B, Safari D. Serotype distribution and antimicrobial profile of *Streptococcus pneumoniae* isolated from adult patients with community-acquired pneumonia in Jakarta, Indonesia. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020;.
62. Ochoa-Gondar O, Torras-Vives V, de Diego-Cabanes C, Satué-Gracia EM, Vila-Rovira A, Forcadell-Perisa MJ, Ribas-Seguí D, Rodríguez-Casado C, Vila-Córcoles A. Incidence and risk factors of pneumococcal pneumonia in adults: a population-based study. *BMC Pulm Med*. 2023 Jun 8;23(1):200.
63. Mohanty S, Cossrow N, Yu KC, Ye G, White M, Gupta V. Clinical and economic burden of invasive pneumococcal disease and noninvasive all-cause pneumonia in hospitalized US adults: A multicenter analysis from 2015 to 2020. *Int J Infect Dis*. 2024 Jun;143:107023.
64. Self WH, Johnson KD, Resser JJ, Whitney CG, Baughman A,



- Kio M, et al. Prevalence, Clinical Severity, and Serotype Distribution of Pneumococcal Pneumonia Among Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia in Tennessee and Georgia, 2018–2022, *Clinical Infectious Disease*. 2024;79(4):838–847.
65. Paton J, Trappetti C. Streptococcus pneumoniae Capsular Polysaccharide. *Microbiology Spectrum*. 2019;7(2).
  66. Moberley S, Holden J, Tatham D, Andrews R. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;
  67. Sagel S, Davis S, Campisi P, Dell S. Update of Respiratory Tract Disease in Children with Primary Ciliary Dyskinesia. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011;8(5):438-443.
  68. Whitsett J, Wert S, Weaver T. Alveolar Surfactant Homeostasis and the Pathogenesis of Pulmonary Disease. *Annual Review of Medicine*. 2010;61(1):105-119.
  69. Balamayooran T, Balamayooran G, Jeyaseelan S. Review: Toll-like receptors and NOD-like receptors in pulmonary antibacterial immunity. *Innate Immunity*. 2010;16(3):201-210.
  70. Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical implications of pneumococcal serotypes: invasive disease potential, clinical presentations, and antibiotic resistance. *Journal of Korean medical science*. 2013 Jan 1;28(1):4-15.
  71. Muñoz N, Van Maele L, Marqués J, Rial A, Sirard J, Chabalgoity J. Mucosal Administration of Flagellin Protects Mice from Streptococcus pneumoniae Lung Infection. *Infection and Immunity*. 2010;78(10):4226-4233.
  72. Flynn J, Chan J, Triebold K, Dalton D, Stewart T, Bloom B. An essential role for interferon gamma in resistance to Mycobacterium tuberculosis infection. *Journal of Experimental Medicine*. 1993;178(6):2249-2254.
  73. Plotkin SA, Plotkin SL. The development of vaccines: how the past led to the future. *Nature Reviews Microbiology*. 2011 Dec;9(12):889-93.
  74. IL-13-induced changes in the goblet cell density of human bronchial epithelial cell cultures: MAP kinase and



- phosphatidylinositol 3-kinase regulation | American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology [Internet]. Journals.physiology.org. 2021 [cited 3 March 2021]. Available from:<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajplung.00089.2003>
75. Kobayashi M, Bennett N, Gierke R, Almendares O, Moore M, Whitney C et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 2015;64(34):944-947.
  76. Pneumococcal Vaccination Summary | Who and When to Vaccinate | For Providers | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2021 [cited 3 March 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/who-when-to-vaccinate.html>
  77. Kobayashi M. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among US Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2022. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2022;71.
  78. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein–polysaccharide conjugate vaccines. Nature Reviews Immunology. 2009 Mar;9(3):213-20.
  79. Esposito S, Principi N. Impacts of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children. Journal of immunology research. 2015 Oct;2015.
  80. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. US hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. New England Journal of Medicine. 2013 Jul 11;369(2):155-63.
  81. R. Singleton, J. Wenger, J. A. Klejka et al., “The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for invasive pneumococcal disease in alaska native children: results of a clinical trial,” Pediatric Infectious Disease Journal, vol. 32, no. 3, pp. 257–263, 2013.
  82. S. Ben-Shimol, D. Greenberg, N. Givon-Lavi et al., “Early impact of sequential introduction of 7 valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on IPD in Israeli children <5



- years: an active prospective nationwide surveillance,” *Vaccine*, vol. 32, no. 27, pp. 3452–3459, 2014.
83. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, van Werkhoven CH, van Deursen AM, Sanders EA, Verheij TJ, Patton M. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *New England Journal of Medicine*. 2015 Mar 19;372(12):1114-25.
  84. IDAI | Jadwal Imunisasi IDAI 2020 [Internet]. Idai.or.id. 2021 [cited 3 March 2021]. Available from: <https://www.idai.or.id/tentang-idai/pernyataan-idai/jadwal-imunisasi-idai-2020>
  85. Centers for Disease Control and Prevention. Adult Immunization Schedule [Internet]. 2024. Available from: [Recommended Adult Immunization Schedule for ages 19 years or older; 2024 U.S. \(cdc.gov\)](https://www.cdc.gov/vaccines/imz/downloads/pdf/adult-immunization-schedule-2024.pdf)
  86. Prevnar 13 (pneumococcal 13-valent conjugate vaccine [diphtheria CRM197 protein]), for intramuscular injection, prescribing information. <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=501>
  87. Pneumovax 23 (pneumococcal vaccine polyvalent) sterile, liquid vaccine for intramuscular or subcutaneous injection, prescribing information. [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/p/pneumovax\\_23/pneumovax\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/p/pneumovax_23/pneumovax_pi.pdf)
  88. Bogaert D, Hermans PW, Adrian PV et al. Pneumococcal vaccines: an update on current strategies. *Vaccine*. 2004;22(17–18):2209–2220.
  89. Hollingshead SK, Becker R, Briles DE. Diversity of PspA: mosaic genes and evidence for past recombination in *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun*. 2000;68(10):5889–5900.
  90. Crain MJ, Waltman WD, II, Turner JS et al. Pneumococcal surface protein A (PspA) is serologically highly variable and is expressed by all clinically important capsular serotypes of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun*. 1990;58(10):3293–3299.
  91. Hirst RA, Kadioglu A, O'Callaghan C, Andrew PW. The role of pneumolysin in pneumococcal pneumonia and meningitis. *Clin*



- Exp Immunol. 2004;138(2):195–201
92. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo W, Susilo A, et al. Pedomannya Tatalaksana COVID-19. 2020.
  93. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html#Basics>
  94. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 2021.
  95. World Health Organization Indonesia. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) World Health Situation Report - 1. 2020.
  96. Worldometer. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC [Internet]. 2021. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
  97. Ulrichs T, Rolland M, Wu J, Nunes MC, Guerche-Séblain CE, Chit A. Changing epidemiology of COVID-19: potential future impact on vaccines and vaccination strategies. Expert Review of Vaccines. 2024 Apr 24;23(1):510–22.
  98. World Health Organization. Key Things to Know About COVID-19 Vaccines [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/vaccines/keythingstoknow.html>
  99. The College of Physicians of Philadelphia. Vaccines for Pandemic Threats [Internet]. 2021. Available from: <https://www.historyofvaccines.org/index.php/content/articles/vaccines-pandemic-threats>
  100. Mallapaty S. Can COVID vaccines stop transmission? Scientists race to find answers. Nature. 2021;1–6.
  101. Centers for Disease Control and Prevention. Benefits of Getting a COVID-19 Vaccine [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/vaccine-benefits.html>
  102. World Health Organization. The effects of virus variants on COVID-19 vaccines [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines>
  103. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. 2020;1–9.



104. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *J Am Med Assoc.* 2021;2019(324):782–93.
105. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215.
106. Dhama K, Khan S, Sircar S. Coronavirus Disease 2019 –COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(4).
107. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. 2021;(89):288–301.
108. John Hopkins University. COVID-19 Vaccines: Infographic [Internet]. 2021. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/coronavirus-vaccines-infographic>
109. Haque A, Pant AB. Efforts at COVID-19 vaccine development: Challenges and successes. *Vaccines.* 2020;8(4):1–16.
110. Halim M, Halim A, Tjhin Y. COVID-19 Vaccination Efficacy and Safety Literature Review. *J Clin Med Res.* 2021;3(1):1–10.
111. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing.* 2020;1–5.
112. Centers for Disease Control and Prevention. Understanding How COVID-19 Vaccines Work [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/how-they-work.html>
113. Centers for Disease Control and Prevention. Understanding mRNA COVID-19 Vaccines [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/mrna.html>
114. Centers for Disease Control and Prevention. Understanding Viral Vector COVID-19 Vaccines [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/viralvector.html>
115. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. 2021.
116. Mahase E. Covid-19: Moderna vaccine is nearly 95% effective,



- trial involving high risk and elderly people shows. Vol. 371, BMJ (Clinical research ed.). 2020.
117. Mallapaty S. China COVID vaccine reports mixed results — what does that mean for the pandemic ? Nature. 2021;1–6.
  118. Knoll MD, Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. Lancet. 2021;397(10269):72–4.
  119. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis [Internet]. 2021;3099(20):1–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30987-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30987-7)
  120. Dooling K, Marin M, Wallace M, Mcclung N, Chamberland M, Lee GM, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices ' Updated Interim Recommendation for Allocation of COVID-19 Vaccine — United States , December 2020. Morb Mortal Wkly Rep. 2021;69(51):1657–60.
  121. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kelompok Komorbid bisa Divaksinasi, Begini Ketentuannya [Internet]. Available from: <https://www.kemkes.go.id/article/view/21021800001/kelompok-komorbid-bisa-divaksinasi-begini-ketentuannya.html>
  122. World Health Organization. Adverse events following immunization (AEFI) [Internet]. 2021. Available from: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/detection/AEFI/en/](https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/AEFI/en/)
  123. World Health Organization. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual Module: Responding to adverse events following COVID-19 immunization (AEFIs). 2021; Available from: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/Module\\_AEFI.pdf?ua=1](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_AEFI.pdf?ua=1)
  124. Centers for Disease Control and Prevention. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. Vol. 70, MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2021.
  125. Centers for Disease Control and Prevention. What to Expect after



- Getting a COVID-19 Vaccine [Internet]. 2021 p. 3–4. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=147705654&lang=it&site=ehost-live>
126. Perhimpunan Obstetri dan Ginekologi Indonesia. Rekomendasi Pogi Terkait dengan Melonjaknya Kasus Ibu Hamil Dengan Covid-19 dan Perlindungan Terhadap Tenaga Kesehatan. 2021.
  127. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. Revisi - Rekomendasi PAPDI tentang Pemberian Vaksinasi COVID-19. 2021.
  128. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Considerations: Preparing for the Potential Management of Anaphylaxis at COVID-19 Vaccine Sites. 2021;1–3.
  129. Butler J. Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Efficacy. JAMA. 1993;270(15):1826.
  130. Maruyama T, Taguchi O, Niederman M, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. BMJ. 2010;340(mar08 1):c1004-c1004.
  131. Niederman M, Folaranmi T, Buchwald U, Musey L, Cripps A, Johnson K. Efficacy and effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine against invasive and noninvasive pneumococcal disease and related outcomes: a review of available evidence. Expert Review of Vaccines. 2021;20(3):243-256.
  132. Walters J, Tang J, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017.
  133. Oliver S. Overview of data to inform recommendations for booster doses of COVID-19 vaccines. Centers for Disease Control and Prevention. June 2021.
  134. Wu K, Choi A, Koch M, Ma L, Hill A, Nunna N, Huang W, Oestreicher J, Colpitts T, Bennett H, Legault H. Preliminary analysis of safety and immunogenicity of a SARS-CoV-2 variant vaccine booster. Medrxiv. 2021 Jan 1.



135. *World Health Organization*. Interim recommendations for heterologous COVID-19 vaccine schedules. 2021.
136. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical considerations for use of covid-19 vaccines currently approved or authorized in the United States. 2021.
137. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, Pizarro A, Acevedo J, Leo K, Leon F, Sans C. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *New England Journal of Medicine*. 2021 Sep 2;385(10):875-84.
138. Thomas SJ, Moreira Jr ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Polack FP, Zerbini C, Bailey R. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. *New England Journal of Medicine*. 2021 Nov 4;385(19):1761-73.
139. Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, Neuzil KM, Hahn W, Hunt J, Mulligan MJ, McEvoy C. Phase 3 safety and efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2021 Dec 16;385(25):2348-60.
140. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, Campbell TB, Clark J, Jackson LA, Fichtenbaum CJ, Zervos M. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. *New England Journal of Medicine*. 2021 Nov 4;385(19):1774-85.
141. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, Marquez PL, Olson CK, Liu R, Chang KT, Ellington SR. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *New England Journal of Medicine*. 2021 Apr 21.
142. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding. 2022. Available from: [COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding \(cdc.gov\)](https://www.cdc.gov/covid19/vaccines-while-pregnant-or-breastfeeding/)
143. Sia JK, Rengarajan J. Immunology of Mycobacterium tuberculosis infections. *Microbiology spectrum*. 2019 Jul 12;7(4):7-4.
144. Centers for Disease Control and Prevention. Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis. In: Core Curriculum on



- Tuberculosis: What the Clinician Should Know. 7<sup>th</sup> edition. 2021. p 8-15. Available from:
145. Centers for Disease Control and Prevention. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. 7<sup>th</sup> ed. CDC; 2021.
  146. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2024. World Health Organization; 2024.
  147. World Health Organization. BCG vaccine. 2021. Available form: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccines-quality/bcg>
  148. Kaufmann SH, Weiner J, von Reyn CF. Novel approaches to tuberculosis vaccine development. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017 Mar 1;56:263-7.
  149. Sable SB, Posey JE, Scriba TJ. Tuberculosis vaccine development: progress in clinical evaluation. *Clinical microbiology reviews*. 2019 Oct 30;33(1):e00100-19.
  150. Centers for Disease Control and Prevention. BCG Vaccine [Internet]. 2016. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/prevention/bcg.htm>
  151. Kaler J, Hussain A, Patel K, Hernandez T, Ray S. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. *Cureus*. 2023 Mar 18;15(3):e36342.
  152. Jung HE, Kim TH, Lee HK. Contribution of Dendritic Cells in Protective Immunity against Respiratory Syncytial Virus Infection. *Viruses*. 2020 Jan 15;12(1):102.
  153. Piralla A, Chen Z, Zaraket H. An update on respiratory syncytial virus. *BMC Infect Dis*. 2023;23:734.
  154. Wildenbeest JG, Lowe DM, Standing JF, Butler CC. Respiratory syncytial virus infections in adults: a narrative review. *Lancet Respir Med* 12. 2024: 822-836.
  155. Colosia AD, Yang J, Hillson E, Mauskopf J, Copley-Merriman C, Shinde V, et al. The epidemiology of medically attended respiratory syncytial virus in older adults in the United States: A systematic review. *PLoS One*. 2017 Aug 10;12(8):e0182321.
  156. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodríguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O, et al. Respiratory



- Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Infect Dis*. 2018 Apr 11;217(9):1356-1364
157. Britton A, Roper LE, Kotton CN, Hutton DW, Fleming-Dutra KE, Godfrey M, et al. (2024). Use of respiratory syncytial virus vaccines in adults aged  $\geq 60$  years: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2024. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 73(32), 696–702. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7332e1.htm#print>
  158. Walsh EE, Marc GP, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *New England Journal of Medicine*, 2023;388(16): 1465–1477.
  159. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(24): 2233–2244.
  160. Gómez JA, Cintra O, Berzanskis A, Pacheco S, Jaswantlal H, Hasnaoui AE, van Oorschot DAM, Guzman-Holst A. Burden of Disease Due to Respiratory Syncytial Virus in Adults in Five Middle-Income Countries. *Infect Dis Rep*. 2024 Aug 15;16(4):750-762.
  161. Bouzya B, Rouxel RN, Sacconnay L, Mascolo R, Nols L, Quique S, François L, Atas A, Warter L, Dezutter N, Lorin C. Immunogenicity of an AS01-adjuvanted respiratory syncytial virus prefusion F (RSVPreF3) vaccine in animal models. *NPJ Vaccines*. 2023 Sep 29;8(1):143.
  162. EMA. Summary of Product Characteristics (SmPC) AREXVY 6 Jun 2023 EMEA/H/C/006054 available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arexvy>
  163. AREXVY Product Information (Indonesia). 2024. – Vaksin RSV, Indikasi Vaksin, Efektivitas, Syarat dan kelayakan penerima vaksin RSV, Kontraindikasi, Jadwal dan cara pemberian vaksin RSV, Kejadian Pasca Imunisasi (KIPI) dan tatalaksana
  164. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F



- Protein Vaccine in Older Adults [Internet]. Vol. 388, New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2023. p. 595–608. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2209604>
165. Reuters. GSK RSV shot 43% effective against severe disease in third year. 2024. Available from: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/gsk-rsv-shot-43-effective-against-severe-disease-third-year-2024-10-08/>
  166. Financial Times. Positive efficacy data of Arexvy over 3 seasons. 2024. Available from: <https://markets.ft.com/data/announce/detail?dockey=1323-16704691-5791KUCBHP6HL511JCO8JNNPGN>
  167. Cherukuri A, Patton K, Gasser RA Jr, Zuo F, Woo J, Esser MT, et al. Adults 65 Years Old and Older Have Reduced Numbers of Functional Memory T Cells to Respiratory Syncytial Virus Fusion Protein [Internet]. Vol. 20, Clinical and Vaccine Immunology. American Society for Microbiology; 2013. p. 239–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/cvi.00580-12>
  168. Leroux-Roels I, Davis MG, Steenackers K, Essink B, Vandermeulen C, Fogarty C, Andrews CP, Kerwin E, David MP, Fissette L, Vanden Abeele C. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus prefusion F (RSVPreF3) candidate vaccine in older adults: phase 1/2 randomized clinical trial. *The Journal of Infectious Diseases*. 2023 Mar 15;227(6):761-72.
  169. Global Initiative for Asthma, 2024. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf) (accessed Sept 2024)
  170. Centers for Disease Control and Prevention, 2024. Healthcare Providers: RSV Vaccination for Adults 60 Years of Age and Over. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/hcp/older-adults.html> (accessed Sept 2024)
  171. Global Initiative for Chronic Obstructive Disease, 2024. 2024 GOLD report. Available from: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> (accessed Sept 2024)
  172. U.S Food & Drug Administration. AREXVY, Respiratory Syncytial Virus Vaccine, Adjuvanted. 2024. Available from:



- <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/arexvy>
173. European Medicines Agency. AREXVY, Recombinant respiratory syncytial virus pre-fusion F protein, adjuvanted with AS01E. 2024. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arexvy>
  174. Thailand Food & Drug Administration. AREXVY, RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS, GLYCOPROTEIN F, RECOMBINANT, STABILISED IN THE PRE-FUSION CONFORMATION (RSVPREF3). 2024. Available from: [https://pertento.fda.moph.go.th/FDA\\_SEARCH\\_DRUG/SEARCH\\_DRUG/pop-up\\_drug.aspx?Newcode\\_U=U1DR1C1072670001211C](https://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug.aspx?Newcode_U=U1DR1C1072670001211C)
  175. Chandler R, Montenegro N, Llorach C, Aguirre LN, Germain S, Kuriyakose SO, Lambert A, Descamps D, Olivier A, Hulstrøm V. Immunogenicity, Reactogenicity, and Safety of AS01E-adjuvanted Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein-based Candidate Vaccine (RSVPreF3 OA) When Co-administered With a Seasonal Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults: Results of a Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2024 Jan 8:ciad786.
  176. Buynak R, Cannon K, DeAtkine D, Kirby J, Usdan L, Bhavsar A, Gérard C, Kuznetsova A, Jayadev A, Amare H, Valenciano S. Randomized, Open-Label Phase 3 Study Evaluating Immunogenicity, Safety, and Reactogenicity of RSVPreF3 OA Coadministered with FLU-QIV-HD in Adults Aged  $\geq 65$ . *Infectious Diseases and Therapy*. 2024 Aug;13(8):1789-805.
  177. Clark R, Davies S, Labrador J, Loubet P, Natalini Martínez S, Moríñigo HM, Nicolas JF, Vera MP, Rămet M, Rebollo-Rodrigo MH, Sanz-Muñoz I. Safety and Immunogenicity of Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine when Co-administered with Adjuvanted Seasonal Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults: A Phase 3 Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2024 Aug 5:ciae365.







Didukung oleh:

**GSK**

 **Pfizer**

 **MSD**

ISBN 978-623-95337-7-9



9 786239 533779