

Review Artikel

by Amilia Shafa

Submission date: 17-Jun-2020 08:18AM (UTC+0700)

Submission ID: 1345108851

File name: Amilia_Shafa__no_dafpus_2.docx (453.5K)

Word count: 3027

Character count: 20968

MICRONEEDLE: TEKNOLOGI BARU PENGHANTAR VAKSIN COVID-19

Amilia Shafa^{*1}, Sriwidodo²

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran.

²Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran.
Jl. Raya Bandung, Sumedang Km 21 Jatinangor, 45363

*E-mail: amiliashafa@gmail.com

ABSTRAK

Wabah COVID-19 telah me¹³ebar lebih dari 200 negara dan menjadi perhatian kesehatan di seluruh dunia. SARS-CoV-2 adalah virus penyebab COVID-19 berasal dari keluarga coronaviridae. ¹²rus tersebut memiliki kesamaan genom dengan SARS-CoV dan MERS-CoV. Vaksinasi merupakan cara yang paling efektif untuk mencegah penyebaran virus COVID-19. Sebagian besar pemberian vaksin menggunakan jarum konvensional, jarum hipodermik, yang tidak bisa digunakan dengan mudah oleh pasien. Selain itu, penggunaan jarum hipodermik dapat menimbulkan rasa sakit. Maka, jarum dibentuk dengan ukuran mikron, sehingga penetrasinya tidak mencapai ujung saraf yang peka terhadap nyeri. *Microneedle* dapat digunakan sendiri tanpa rasa sakit dan melalui mekanisme stress mekanikal dari *microneedle* dapat digunakan sebagai adjuvant dalam meningkatkan respon imun. *Microneedle* merupakan teknologi vaksinasi baru yang aman dan memberikan kekebalan protektif terhadap serangan virus COVID-19. Termostabil yang diberikan oleh *microneedle* dapat mengurangi penggunaan pendingin, sehingga mengurangi biaya produksi dan meningkatkan kemudahan dalam pendistribusiannya. Berdasarkan fitur-fitur tersebut, *microneedle* memiliki potensi untuk digunakan sebagai penghantar vaksin yang efektif dalam mencegah penyebaran virus COVID-19.

Kata Kunci: microneedle, coronavirus, vaksin, COVID-19

Outline

- Pendahuluan
- Metode
- Hasil dan Pembahasan
 - Karakteristik Virus Corona
 - Struktur SARS-Cov-2
 - *Microneedle*
 - Penggunaan *Microneedle* Pada Vaksin
 - Desain Dan Pengembangan Vaksin COVID-19
- Kesimpulan
- Daftar Pustaka

PENDAHULUAN

⁸
Pemerintah Cina pada tanggal 31 Desember 2019 mengumumkan beberapa kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya di Wuhan. Penderita melaporkan bahwa gejala yang dialami berupa demam, batuk kering, kesulitan bernapas, dan sakit

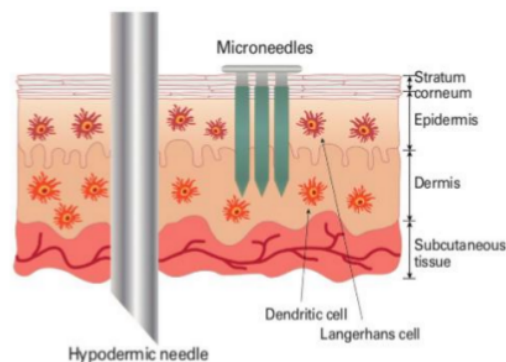
kepala. Wabah ini pertama kali dilaporkan berasal dari paparan di pasar lokal *seafood* Wuhan. Sebagian besar pada kasus awal, penderita memiliki riwayat kontak dengan pedagang atau orang-orang yang berada di pasar *seafood* tersebut (1,2).

Pada 9 januari 2020, Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit Cina (CCDC) melaporkan bahwa *novel coronavirus* merupakan agen penyebab kasus ini. Kemudian, virus ini diisolasi dan diteliti urutan gennya. Virus tersebut dinamai SARS-CoV-2 yang memiliki kesamaan genom dengan SARS-CoV dan MERS-CoV. WHO menamai penyakit tersebut dengan sebutan COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) yang disebabkan oleh virus corona baru. Lebih dari 200 negara telah terpapar oleh wabah ini dan cukup sulit untuk mengendalikannya (2,3).

Sebelum terjadi pandemi COVID-19, virus corona telah menyebabkan endemi termasuk SARS (*severe acute respiratory syndrom*) dan MERS (*middle east respiratory syndrom*). SARS-CoV penyebab endemi yang terjadi di tahun 2003. Virus tersebut berasal dari daerah cina bagian selatan. Sedangkan MERS terjadi pertama pada tahun 2012 di Arab Saudi. Endemi tersebut kemudian menyebar ke beberapa negara. Kedua virus tersebut termasuk ke dalam keluarga *coronaviridae* genus *betacoronavirus* (4).

Pencegahan penyakit terutama yang disebabkan oleh virus seperti COVID-19 dapat dilakukan dengan vaksinasi. Sebagian besar bioterapi dan vaksin diberikan secara injeksi subkutan atau intramuskular. Penggunaan jarum suntik tidak dapat dengan mudah digunakan sendiri oleh pasien di rumah. Selain itu, penggunaannya menimbulkan rasa sakit yang tidak nyaman bagi pasien. Jarum suntik yang dipakai ulang dapat menyebarkan patogen melalui peredaran darah (5). Pemberian bioterapetik dan vaksin melalui rute administrasi oral menunjukkan hasil yang kurang efektif. Sebagian obat tidak dapat diabsorpsi dan terjadi degradasi di saluran cerna. Rute administrasi yang lainnya pun menunjukkan hasil yang kurang efektif dibandingkan injeksi dengan jarum suntik (6).

Dalam mengatasi hal tersebut, maka jarum dibentuk dengan ukuran mikron (*microneedle*) untuk meningkatkan penghantaran bioterapetik, keamanan, dan kepatuhan pasien. *Microneedle* dapat menghantarkan partikel kecil tanpa memberikan rasa sakit. Sehingga efektivitas vaksin meningkat dan dosis yang dibutuhkan tidak terlalu besar (5,7,8). Perbandingan ukuran dan tingkat penetrasi antara *microneedle* dengan jarum konvensional ditunjukkan oleh gambar 1.



Gambar 1. Perbandingan jarum suntik konvensional dengan *microneedle* (9).

Berdasarkan data dan pengetahuan tentang *microneedle*, review artikel ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai penggunaan *microneedle* sebagai penghantar vaksin COVID-19. ⁵awasan tersebut dapat membantu dalam merancang vaksin atau terapi COVID-19 yang efektif dan efisien.

METODE

Metode yang digunakan dalam *article review* ini adalah dengan studi pustaka dengan mencari jurnal-jurnal pada situs jurnal internasional dengan kata kunci "*Fabrication of microneedle*", "*microneedle for vaccine delivery*", "*Covid-19 outbreaks*", "*SARS-CoV vaccines*" dan "*MERS-CoV vaccines*". Sumber lainnya diambil dari situs CDC. Kriteria inklusi meliputi jurnal yang diterbitkan 10 tahun terakhir.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Virus Corona

Virus corona, termasuk ke dalam keluarga *coronaviridae*, merupakan virus RNA *positive-sense* rantai tunggal yang dapat menyebabkan infeksi pernapasan dan saluran cerna pada binatang. Virus ini dibagi ke dalam empat jenis berdasarkan hubungan filogenik dan kesamaan struktur, yaitu alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus, dan deltacoronavirus. Alfacoronavirus dan betacoronavirus menginfeksi mamalia, terutama kelelawar, sedangkan gammacoronavirus dan deltacoronavirus sebagian besar menginfeksi burung (10).

Kemampuan rekombinasi dan tingkat mutasi yang tinggi pada virus RNA, memungkinkan virus jenis ini dapat beradaptasi dengan lingkungan dan kondisi inang yang baru. Hal ini yang membuat virus corona dapat berpindah dari binatang dan menginfeksi manusia (10). Corona virus yang menginfeksi manusia pertama kali diidentifikasi pada tahun 1960. Terdapat tujuh spesies virus corona yang menginfeksi manusia, yaitu HCoV-229E dan HCoV-NL63 berasal dari jenis alfacoronavirus, HCoV-OC43 dan CoV-HKU1 jenis betacoronavirus. Virus tersebut menyebabkan infeksi saluran napas atas ringan pada inang imunokompeten, walaupun dapat menyebabkan infeksi parah pada geriatri dan pediatri. Tiga virus dari jenis beta¹¹onavirus yang menyebabkan infeksi saluran napas parah pada manusia yaitu SARS-CoV, MERS-CoV, dan SARS-CoV-2 – penyebab COVID-19 (11,12).

Struktur SARS-CoV-2

Virus corona memiliki *spike glycoprotein*, protein S, yang terdapat pada permukaan yang menyelubunginya. Protein S bertanggung jawab dalam ikatan dengan reseptor dan fusi membran (13).

Struktur SARS-CoV-2 secara genomik memiliki kemiripan dengan SAR¹⁶₁₀CoV, penyebab *severe acute respiratory syndrome* pada tahun 2002, dibandingkan dengan

Middle East respiratory syndrome - Coronavirus (MERS-CoV). Kemiripan tersebut secara genetik dilihat dari protein struktural (*Spike, Envelope, Membrane, Nucleocapsid*). Hal ini yang menyebabkan SARS-CoV-2 memiliki mekanisme yang sama dengan SARS-CoV, yaitu ikatan terhadap reseptor ACE2 pada permukaan sel manusia (4). Sedangkan MERS-CoV berikatan dengan reseptor dipeptidyle peptidase 4 (DDP4) (13).

Mekanisme ikatan terhadap reseptor dan fusi membran, baik SARS-CoV-2 dan MERS-CoV, melalui *receptor-binding domain* (RBD) pada N-terminal di permukaan subunit (S1) dan kemudian fusi membran dengan C-terminal transmembran (S2). Protein S tersebut merupakan target yang baik dalam pengembangan vaksin (14).

Microneedle

Microneedle, sama seperti namanya, adalah jarum yang dibentuk dalam ukuran mikron dengan formulasi obat. Formula tersebut dapat langsung menembus lapisan stratum korneum pada kulit. Bentuk jarumnya yang kecil, memungkinkan penetrasi *microneedle* tanpa memberikan rasa sakit karena jarum tersebut tidak mencapai ujung saraf, peka terhadap nyeri, yang terdapat pada lapisan dermis (15).

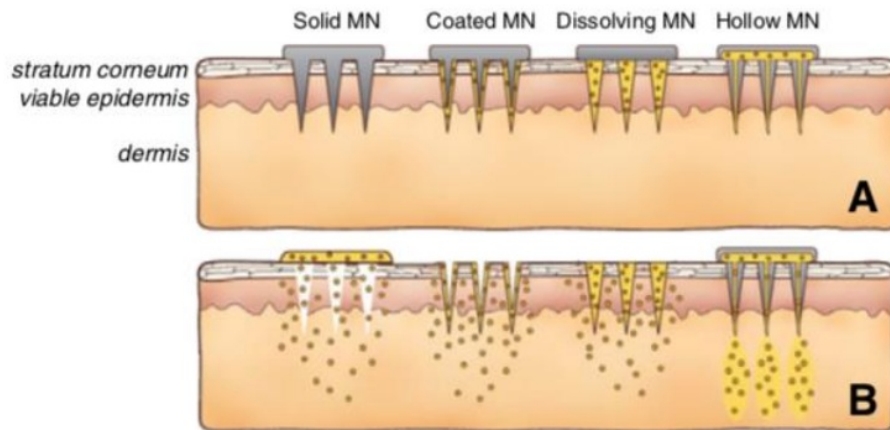
Kelebihan dari penggunaan *microneedle* dalam penghantaran obat dan vaksin adalah (16):

- Dapat menghantarkan molekul dalam bentuk yang lebih besar dibandingkan dengan rute pemberian injeksi lainnya.
- Administrasi bahan aktif obat yang tidak menimbulkan rasa sakit.
- Proses pemulihan pada situs penetrasi lebih cepat dibandingkan dengan jarum konvensional.
- Mempermudah dalam administrasi bahan aktif obat atau vaksin.
- Tidak mengalami *first-pass metabolism*.
- Minimalisir infeksi mikroba.
- Laju penghantaran obat dapat dikontrol lebih efektif dibandingkan dengan penghantaran obat melalui stratum korneum.
- Target penghantaran obat pada area yang diinginkan.
- Meningkatkan efikasi obat sehingga dapat mengurangi dosis.

Adapun kekurangan dari *microneedle* adalah (16):

- Kurangnya akurasi dosis dibandingkan dengan jarum konvensional.
- Memungkinkan terjadinya partikel yang keluar dari permukaan kulit dan jarum dapat menembus kulit dengan derajat yang berbeda apabila *microneedle* tidak digunakan dengan benar.
- Penghantaran obat dapat dipengaruhi oleh faktor eksternal, seperti tingkat hidrasi kulit.
- Terdapat variasi kedalaman penetrasi karena tiap individu memiliki ketebalan stratum korneum yang berbeda.
- Penggunaan yang berulang di tempat yang sama dapat merusak pembuluh darah.
- Bagian ujung dari *microneedle* dapat tertinggal pada kulit saat pelepasan *patch*.

Microneedle berdasarkan desain dan komposisinya terbagi menjadi empat jenis yaitu *solid microneedle* digunakan pada kulit sebelum pemberian bahan bioaktif; *coated microneedle* untuk disolusi obat di kulit; *dissolving microneedle* bertujuan untuk memberikan pelepasan obat atau vaksin terkontrol menggunakan suatu polimer; dan *hollow microneedle* untuk injeksi (17,18). Skematika desain *microneedle* dalam penghantaran produk farmasetik dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. (A) dan (B) Jenis-jenis *microneedle* yang diaplikasikan pada kulit (5)

1. *Solid microneedle*

Solid microneedle digunakan sebelum pengaplikasian produk farmasetik pada kulit dengan tujuan membentuk lubang atau kanal berukuran mikron pada kulit. Saat *solid microneedle* pada permukaan kulit, jarum-jarum berukuran mikron tersebut akan membentuk pori, lubang, berukuran mikron yang apabila obat dalam formulasi semi solida diaplikasikan, maka akan meningkatkan penetrasi obat. Pori yang terbentuk juga akan meningkatkan permeabilitas kulit (15).

Selain obat atau kosmetik, *solid microneedle* dapat digunakan untuk administrasi vaksin melalui kulit. Vaksin akan berdifusi pada kulit melalui pori-pori yang terbentuk. Aplikasi vaksin tersebut akan memberikan efek lokal pada kulit maupun efek sistemik. Vaksin yang telah dikembangkan dengan *solid microneedle* adalah difteri, influenza, malaria, dan hepatitis B. Baksin tersebut telah diuji secara *in vivo* pada mencit. Adapun vaksin anthrax, diuji pada mencit dan kelinci, dan vaksin rabies, sudah diuji klinik pada manusia, telah dikembangkan menggunakan *solid microneedle* dalam sistem penghantarannya (19).

Fokus dari *solid microneedle* adalah menyediakan kekuatan mekanik sehingga dapat membentuk kanal pada kulit dengan cara menajamkan bagian ujung jarum. Sehingga, pembuatan *solid microneedle* diperlukan pemilihan bahan dan bentuk geometri untuk mendukung penggunaannya. Bahan-bahan yang digunakan dalam pembuatan *microneedle* yaitu berasal dari silikon. Seiring berjalannya waktu,

sekarang *microneedle* banyak dibuat dari logam, polimer, gelas dan keramik, dan bahan lainnya yang disesuaikan dengan tujuan dari penggunaan *microneedle* (5).

2. Coated microneedle

Coated microneedle sama seperti *solid microneedle*, namun formula obat terdapat pada permukaan jarum (melapisi jarum). Pada *coated microneedle* diperlukan formulasi dengan viskositas dan tegangan permukaan yang sesuai untuk distribusi yang merata dari bahan obat yang melapisi permukaan *microneedle*. Formulasi *coating* yang larut air juga penting untuk kecepatan pelarutan obat saat penetrasi *microneedle* ke dalam kulit (17).

Pada pembuatan *coated microneedle*, pelapisan *microneedle* dengan cara *dipping* (pencelupan) atau *spraying* (penyemprotan) bahan larut air yang diformulasikan untuk meningkatkan viskositas, sehingga dapat meningkatkan ketahanan formula pada *microneedle*. Formulasi terdiri atas surfaktan sebagai zat pembasah pada permukaan *microneedle*; obat, vaksin, atau bahan aktif lainnya; dan bahan penstabil untuk melindungi obat dari kerusakan saat pengeringan dan penyimpanan (5).

Surfaktan yang dapat digunakan pada *coated microneedle* agen pembasah dan untuk meningkatkan persebaran bahan pada permukaan *microneedle* adalah tween 20, poloxamer 188, lutrol F-68 NF, dan quil-A. *Thickening agent* yang digunakan untuk meningkatkan kekentalan adalah garam natrium karboksimetilselulosa (Na-CMC), natrium alginat, sukrosa, metilselulosa, asam alginat, asam hialuronat, PVP, dan xanthan gum. Bahan penstabil ditambahkan ke dalam formula untuk melindungi bahan obat atau vaksin saat proses *coating* atau pengeringan. Bahan yang dapat digunakan sebagai agen penstabil adalah glukosa, sukrosa, inulin, trehalosa, dan dekstran (5,20).

Vaksin-vaksin yang telah dikembangkan secara *in vivo* menggunakan *coated microneedle* adalah influenza, *herpes simplex virus*, *human papillomavirus* (HPV), chikungunya virus, virus polio, hepatitis C, hepatitis B, rotavirus, measles, *west Nile virus*, dan *bacillus Calmette-Guérin* (19).

3. Dissolving microneedle

Dissolving microneedle dikembangkan dengan menggunakan polimer yang dapat larut pada kulit, sehingga jarum tajam dari *microneedle* tidak akan tertinggal saat patch dilepaskan. Bahan-bahan yang digunakan berupa bahan yang aman, inert, dan larut air seperti polimer dan gula yang akan larut saat diaplikasikan pada kulit (5).

Kebanyakan pembuatan *dissolving microneedle* dengan cara cetakan mikron yang diisi pelarut, air sebagai pelarut biasa yang digunakan, kemudian diisi dengan polimer yang sudah larut atau lelehan polimer dan dibiarkan hingga mengering, disebut juga dengan polimerisasi monomer likuida *in-situ* dalam cetakan. Bahan-bahan yang dapat digunakan yaitu dextran, dextrin, chondroitin sulfat, gula yang sudah dilarutkan dengan air, PVP, PVA, dan PLGA (21–23).

Penggunaan *dissolving microneedle* sebagai penghantar senyawa yang peka terhadap panas seperti protein dan antigen (vaksin) harus melalui tahap enkapsulasi

dan pemadatan, sehingga tidak akan merusak aktivitasnya. Beberapa literatur menjelaskan bahwa kebanyakan *dissolving microneedle* membutuhkan waktu sekitar 5 menit untuk larut sepenuhnya. Oleh karena itu, *microneedle* didesain dengan bentuk seperti mata panah, sehingga dapat memungkinkan polimer dengan cepat terlepas dari tangkai jarum dan tetap tertanam pada kulit untuk berdisolusi (24).

Penggunaan *dissolving microneedle* sangat biokompatibel dan tidak meninggalkan jarum pada kulit apabila terjadi kegagalan dalam melepaskan patch. Vaksin influenza, tetanus, measles, polio, HIV, malaria, hepatitis B, dan difteri juga sudah dikembangkan dengan *dissolving microneedle* secara *in vivo* (19).

4. *Hollow microneedle*

Pada *hollow microneedle* terdapat saluran untuk mengalirkan formula seperti jarum konvensional. Formula dibuat dalam bentuk likuida, sehingga formula dapat mengalir ke dalam kulit melalui *microneedle* karena adanya tekanan. Beberapa metode telah dirancang untuk penghantaran cairan obat menggunakan *hollow microneedle*. *Hollow microneedle* biasanya digunakan menggunakan syringe untuk menginjeksikan formula. Akan tetapi, ada beberapa sistem terintegrasi dengan aktuator. Aliran likuida pada *hollow microneedle* diatur dengan tekanan gas CO₂, pegas, pompa syringe, pompa micro gear, piezo-electric micropump, dan a piezoelectric linear servo motor (5).

Penggunaan *hollow microneedle* dalam administrasi vaksin, memungkinkan aplikasi formulasi vaksin pada area kulit yang lebih luas. Hal ini dapat menyebabkan bioavailabilitas yang lebih tinggi dan menginduksi antigen limfatik (19).

Penggunaan *Microneedle* Pada Vaksin

Microneedle banyak digunakan dalam aplikasi penghantar vaksin melalui kulit. Kulit adalah target yang baik dalam pemberian vaksin dibandingkan dengan intramuskular vaksinasi (25). Pada kulit terdapat banyak *antigen-presenting cells* sebagai respon awal dalam mengenali antigen (7). Penggunaan *microneedle* sebagai penghantar vaksin dapat dilihat pada tabel 1.

Stabilitas vaksin pun perlu diperhatikan. Penyimpanan vaksin dalam waktu yang cukup lama tanpa perlu pendinginan tentunya akan memberikan keuntungan, terutama bagi negara berkembang. Saat proses *coating* dan juga proses enkapsulasi pada *dissolving microneedle* dapat merusak kestabilan vaksin. Namun, penambahan bahan penstabil, seperti trehalosa, untuk melindungi zat termolabil dapat mengatasi permasalahan ini (5).

Studi stabilitas *in vitro* terhadap vaksin influenza yang berisi virus inaktif dengan *coated microneedle* yang disimpan pada suhu ruangan selama 1 bulan menunjukkan penurunan antigenisitas sebesar 20%. Namun, studi *in vivo* pada mencit yang divaksin menggunakan formula *microneedle* tersebut memberikan respon IgG yang sama dengan vaksinasi menggunakan *coated microneedle* yang baru. *Coated microneedle* dengan vaksin subunit virus influenza formulasi berbeda memberikan respon antibodi pada mencit setelah formula *microneedle* disimpan

selama 6 bulan. Hasil tersebut memberikan respon yang sama dibandingkan formula *microneedle* yang baru dibuat. Studi stabilitas mengenai mekanistik terhadap *coated microneedle* vaksin influenza menunjukkan transformasi fase dan kristalisasi trehalosa pada lapisan *microneedle*. Transformasi fase khususnya kristalisasi trehalosa berhubungan sangat kuat dengan berkurangnya antigenisitas vaksin. Studi lain pun menunjukkan vaksin BCG pada *coated microneedle* kehilangan antigenisitas sebesar 30% setelah penyimpanan selama 7 minggu pada suhu ruang (26–28). Penurunan aktivitas antigen pada saat proses *coating* dapat dikarenakan adanya agregasi antigen virus (20).

Stabilitas vaksin perlu divalidasi pada suhu dan periode waktu penyimpanan tertentu. Penentuan stabilitas vaksin digunakan untuk menjaga efikasi dan keamanannya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan vaksin dengan *microneedle* memiliki potensi stabilitas dalam waktu yang lebih lama tanpa membutuhkan pendingin tambahan yang dapat meningkatkan biaya produksi (27,29,30).

Tabel 1. Aplikasi microneedle pada vaksin

No	Vaksin	Jenis	Formula	Hasil
1.	Influenza (25)	<i>Coated microneedle</i>	Na-CMC, surfaktan (Lutrol F-68 NF), D-(+)-trehalose dihidrat, <i>influenza virus-like particle</i> dalam buffer fosfat	Distribusi antigen yang merata pada lapisan dermal dan epidermal. Administrasi dengan <i>microneedle</i> meningkatkan igG dibandingkan dengan rute intramuskular pada tikus.
2.	Antibodi TNF- α (8)	<i>Dissolvable microneedle</i>	<i>Low viscosity</i> Na-CMC, anti-TNF- α	Meningkatkan efisiensi penghantaran anti-TNF- α pada dermis kulit manusia berdasarkan profil klinis.
3.	Polio (31)	<i>Dissolvable microneedle</i>	Trehalose, PVA, Mg(Cl) $_2$.6H $_2$ O, monosodium glutamat, sorbitol, virus polio inaktif	Meningkatkan netralisasi antibodi yang dibandingkan dengan vaksin likuid yang diberikan secara intramuskular.
4.	Influenza (H5N1 dan H1N1) (32)	<i>Dissolvable microneedle</i>	PR8 (H1N1), Vac-3 (H5N1), aquadest, <i>Hydroxyethyl starch</i> , polietilen tereftalat (PET), kondroitin sulfat.	Vaksinasi <i>whole virus particle</i> (WVP) baik virus H5N1 dan H1N1 dengan <i>dissolvable microneedle</i> menunjukkan respon antibodi netralisasi dibandingkan dengan pemberian secara

				subkutan pada mencit.
5.	HPV (33)	<i>Hollow microneedle</i>	HPV E743-63 SLP; NH ₄ OH; 1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium-propane; 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	Respon sel T yang kuat pada mencit dengan menggunakan silica kapiler <i>microneedle</i> .
6.	Difteri (34)	<i>Solid microneedle</i>	<i>Microneedle</i> logam. Formula vaksin: N-trimethyl chitosan, toksin difteri, buffer karbonat, buffer fosfat, natrium klorida 1%.	vaksinasi transkutan dengan <i>microneedle</i> campuran N-trimethyl chitosan dan toksin difteri menunjukkan respon igG 8 kali lebih banyak.

Desain dan Pengembangan Vaksin COVID-19

Virus corona – SARS-CoV, SARS-CoV-2, dan MERS-CoV– memiliki protein *spike* (S) pada bagian permukaan *envelope*. Protein S tersebut yang dijadikan target dalam pengembangan vaksin COVID-19. Antibodi netralisasi merupakan hal penting dalam sistem imun untuk melawan infeksi virus (2).

Penelitian yang dilakukan oleh Kim et al., (2014) menunjukkan bahwa vaksin SARS-CoV-S1 dan MERS-S1 dengan vektor adenoviral dapat meningkatkan induksi antibodi netralisasi terhadap virus corona hidup dibandingkan dengan menggunakan komponen S1 sendiri – berdasarkan uji menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Studi lain memperlihatkan hasil bahwa pada fase pemulihan, *receptor binding domains* (RBD) virus SARS (SARS-CoV) yang ditunjukkan oleh protein subunit S1 memberikan respon kuat terhadap antisera dari pasien SARS. (35).

Selanjutnya pada penelitian Kim et al., (2020) dalam mengembangkan vaksin MERS-CoV-S1 menggunakan metode *dissolving microneedle* dengan polimer Na-CMC. Pemberian vaksin menggunakan *microneedle* memberikan kadar antigen spesifik igG yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan pemberian injeksi subkutan. Hasil immunogenisitas vaksin MERS-CoV tanpa adjuvant menjadikan vaksin tersebut sebagai kandidat dalam uji klinik selanjutnya. Respon antibodi spesifik MERS-S1 dan penghantar vaksin menggunakan *microneedle* dapat diaplikasikan dalam pengembangan dan desain vaksin COVID-19. Selain itu, telah diteliti dalam uji pre klinik SARS-CoV-2-S1 menggunakan *microneedle* menunjukkan hasil yang sama dengan MERS-S1. Secara statistik, vaksin *microneedle* SARS-CoV-2-S1 dapat meningkatkan antibodi spesifik antigen dalam waktu dua minggu dibandingkan dengan respon preimunisasi dan setelah satu minggu pemberian vaksin.

Peningkatan antibodi spesifik tersebut dikarenakan stress mekanikal yang diberikan oleh *microneedle*. Stress mekanikal dari *microneedle* dapat menginduksi secara lokal respon *innate immune*. Hal tersebut digunakan sebagai adjuvant fisik dalam meningkatkan imun adaptif spesifik antigen (36).

KESIMPULAN

Pengembangan dan desain vaksin dalam upaya pencegahan penyebaran COVID-19 masih terus dilakukan hingga saat ini. Dalam pengaplikasiannya, sebagian besar vaksin diberikan menggunakan jarum yang tidak bisa digunakan dengan mudah dan dapat memberikan kesan tidak nyaman pada pasien. *Microneedle* memiliki bentuk yang kecil dan didesain tanpa menggunakan peralatan khusus dalam aplikasinya. Sehingga, dalam penggunaannya dapat dilakukan sendiri tanpa menimbulkan rasa sakit. Selain itu, melalui mekanisme stress mekanikal dari *microneedle* dapat digunakan sebagai adjuvant dalam meningkatkan respon imun. Melalui model pre-klinik, terhadap hewan uji, penghantaran vaksin menggunakan *microneedle* mendemostrasikan keamanan dan peningkatan imunogenisitas. Beberapa studi klinik penggunaan vaksin dengan *microneedle* juga sudah dilakukan dan memberikan respon yang sama dengan uji pre-klinik walaupun masih membutuhkan uji-uji pendukung lainnya. Dengan demikian, fitur-fitur tersebut memberikan keuntungan yang mendukung *microneedle* dalam penggunaannya sebagai penghantar vaksin COVID-19. Berdasarkan paparan yang telah dijelaskan pada review ini, penggabungan metode bioteknologi dengan teknologi baru dalam strategi penghantaran vaksin tersebut diharapkan dapat memberikan perlindungan secara global dari persebaran virus COVID-19.

Ucapan Terimakasih

Penulis panjatkan rasa syukur kepada Allah SWT karena rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan *review article* ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada dosen mata kuliah Metodologi Riset¹ dan Biostatistik yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat, serta kepada dosen pembimbing yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk membimbing, memberikan kritik dan saran, juga perbaikan dalam penulisan *review article* ini.

DAFTAR PUSTAKA

Review Artikel

ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

4%

INTERNET SOURCES

1%

PUBLICATIONS

4%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

id.scribd.com

Internet Source

1%

2

journal.unpad.ac.id

Internet Source

1%

3

refubium.fu-berlin.de

Internet Source

<1%

4

text-id.123dok.com

Internet Source

<1%

5

anitahidayantii.blogspot.com

Internet Source

<1%

6

www.scribd.com

Internet Source

<1%

7

Submitted to Syiah Kuala University

Student Paper

<1%

8

Submitted to Universitas Diponegoro

Student Paper

<1%

9

jurnal.unpad.ac.id

Internet Source

<1%

10

nureviyanamutiaraagustina.blogspot.com

Internet Source

<1 %

11

today.line.me

Internet Source

<1 %

12

fr.scribd.com

Internet Source

<1 %

13

jurusan.iain-tulungagung.ac.id

Internet Source

<1 %

14

farmasi.unpad.ac.id

Internet Source

<1 %

15

Submitted to Universitas Muhammadiyah
Surakarta

Student Paper

<1 %

16

Submitted to Napier University

Student Paper

<1 %

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On