



Evaluation of Antibody and Adverse Events Following Immunization Full-doses COVID-19 Vaccine AstraZeneca

Stefanus Lukas^{1,2}, Diana L. Ramatillah², Yufri Aldi¹, Fatma S. Wahyuni¹

¹Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Andalas, St. Limau Manis, Pauh, Padang, West of Sumatera

²Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, University of 17 Agustus 1945 Jakarta, St. Sunter Permai, North of Jakarta, Indonesia.

Submitted 03 April 2024; Revised 22 April 2024; Accepted 01 May 2024; Published 28 October 2024

*Corresponding author: stefanus.lukas@uta45jakarta.ac.id

Abstract

Background: AstraZeneca is a viral vector vaccine. Vaccines are crucial tools in limiting the health impacts of the COVID-19 pandemic. This vaccine utilizes a more sophisticated method by using a modified virus to trigger antibodies, thus creating herd immunity within communities. **Objective:** To evaluate the correlation of administering the AstraZeneca vaccine on antibody titers and AEFI. **Method:** This study employs a retrospective and prospective cohort method. Respondents who meet the inclusion and exclusion criteria will be included in the study. A total of 102 respondents received complete doses of the AstraZeneca COVID-19 vaccine at the UTA'45 Vaccination Center in Jakarta. Following vaccination, respondents will be followed up for 7 days with measurements of antibody titers and monitoring of local and systemic adverse reactions (AEFI). **Results:** Out of 41 (40,2%) were occurrence of COVID-19 exposure was observed in male respondents, those under 35 years old, with comorbidities, engaged in physical activity, smokers, and alcohol consumers. The average antibody titer value after full dose vaccination was 231.08 U/mL. The high antibody titer post-COVID-19 vaccination is associated with the onset of KIPI symptoms or systemic reactions. **Conclusion:** There is a correlation between COVID-19 antibody titers and post-vaccination adverse reactions.

Keywords: AstraZeneca Vaccine, Antibody titer, COVID-19, Adverse Events Following Immunization (AEFI), Sociodemography

Evaluasi Antibodi dan Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi Vaksin COVID-19 AstraZeneca Dosis Lengkap

Abstrak

AstraZeneca merupakan vaksin vektor virus. Vaksin adalah alat penting untuk membatasi kesehatan pandemi COVID -19. Vaksin ini memiliki metode yang lebih canggih yaitu menggunakan virus yang dimodifikasi untuk memicu antibodi guna menciptakan kekebalan kelompok (*herd immunity*) pada masyarakat. Mengevaluasi hubungan pemberian vaksin AstraZeneca terhadap nilai titer antibodi dan KIPI. Penelitian ini menggunakan metode retrospektif dan prospektif kohort Responden yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan dijadikan sebagai responden dalam penelitian. Sebanyak 102 responden melakukan vaksinasi COVID-19 AstraZeneca dosis lengkap di Pusat Vaksin UTA'45 Jakarta. Setelah 7 hari pasca-vaksinasi, dilakukan pengukuran kadar titer antibodi dan gejala lokal dan sistemik KIPI selama 7 hari. Sebanyak 41 (40,2%) responden yang pernah terpapar COVID-19 signifikan secara statistik terjadi pada jenis kelamin laki-laki, umur dibawah 35 tahun, disertai dengan penyakit penyerta (komorbid), aktif berolahraga, merokok dan meminum alkohol. Rata-rata nilai titer antibodi setelah vaksinasi dosis lengkap 231,08 U/mL. Tingginya kadar titer antibodi setelah vaksin COVID-19 berhubungan dengan munculnya gejala atau reaksi sistemik KIPI. Terdapat hubungan kadar titer antibodi COVID-19 dengan KIPI pasca vaksinasi.

Kata Kunci: Vaksin AstraZeneca, Titer antibodi, COVID-19, Kejadian ikutan pasca-imunisasi (KIPI), Sosiodemografi

1. Pendahuluan

Virus COVID-19 telah menyebar di berbagai negara, termasuk Indonesia. Pada tanggal 2 Maret 2022 Presiden Joko Widodo melaporkan adanya dua kasus terkonfirmasi infeksi COVID -19 untuk pertama kalinya di Indonesia. Pengetahuan per 2 April mencapai 1.790 kasus terkonfirmasi, 113 kasus baru, 170 meninggal, dan 112 sembuh.¹ Pandemi yang disebabkan oleh virus corona baru, SARS-CoV-2, telah menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat dalam sejarah umat manusia. Salah satu upaya menekan pandemi COVID-19 adalah dengan pemberian vaksin massal kepada seluruh elemen masyarakat. Vaksinasi COVID-19 diharapkan dapat menciptakan kekebalan kelompok (*herd immunity*) sehingga masyarakat menjadi lebih kebal terhadap infeksi virus COVID-19.² Vaksinasi COVID-19 merupakan bagian penting dalam upaya penanganan pandemi COVID-19 secara komprehensif dan terpadu, termasuk aspek preventif, dengan harapan dapat membangun kekebalan masyarakat.

Vaksin-vaksin ini dapat bervariasi dalam hal efek samping, imunogenisitas, kemanjuran dan durasi perlindungan.³ Salah satu hal yang dapat memicu terbentuknya antibodi dan menimbulkan kekebalan aktif dalam mencegah penyakit adalah vaksinasi, yaitu pengobatan biologis yang mengandung antigen.^{4,5} Vaksinasi bertujuan untuk mencegah penularan virus dari pejamu yang terinfeksi ke penerima.⁶ Vaksinasi menciptakan sistem kekebalan dalam tubuh sehingga dapat mencegah atau mengurangi kemungkinan terjadinya infeksi patogen di kemudian hari.⁷

Vaksin-vaksin ini dapat bervariasi dalam hal efek samping, imunogenisitas, kemanjuran dan durasi perlindungan.³ Salah satu hal yang dapat memicu terbentuknya antibodi dan menimbulkan kekebalan aktif dalam mencegah penyakit adalah vaksinasi, yaitu pengobatan biologis yang mengandung antigen.^{4,5} Vaksinasi bertujuan untuk mencegah penularan virus dari pejamu yang terinfeksi ke penerima.⁶ Vaksinasi menciptakan sistem kekebalan dalam tubuh sehingga dapat mencegah atau mengurangi

kemungkinan terjadinya infeksi patogen di kemudian hari.⁷

AstraZeneca adalah salah satu vaksin COVID-19, pengembangan di Universitas Oxford yang terdiri dari defisiensi replikasi vektor adenoviral yang mengandung gen antigen glikoprotein struktural SARS-CoV-2.⁸ Pada Juli 2021, vaksin COVID-19 dosis kedua yang ada di Indonesia yakni Sinovac dan AstraZeneca. Kedua vaksin tersebut memiliki efikasi yang berbeda yakni AstraZeneca memiliki efikasi sebesar 63.09% sedangkan Sinovac 56.5%. Dari penelitian di Inggris dan Brazil, AstraZeneca atau ChAdOx1nCoV-19 (AZD1222) telah menunjukkan 70,4% (n=11 636) terhadap gejala COVID -19 (18-55 tahun).⁹ Namun, vaksin AstraZeneca dilaporkan menunjukkan gejala efek samping lebih banyak meski tidak fatal.¹⁰

Oleh karena itu, pada penelitian ini ingin bertujuan untuk mengevaluasi hubungan pemberian vaksin COVID-19 AstraZeneca terhadap nilai titer antibodi dan KIPI.

2. Metode

Penelitian ini menggunakan desain penelitian retrospektif dan prospektif kohort dengan metode pengambilan data yakni convenience sampling. Informasi penelitian telah diinformasikan kepada subjek penelitian berdasarkan informed consent melalui interview secara langsung. Penelitian dilakukan di Sentra Vaksin COVID-19 yang berlokasi di Jalan Sunter Permai, Sunter Agung, Kecamatan Tanjung Priok, Jakarta Utara, Daerah Khusus Ibukota Jakarta. Penelitian ini dilakukan dari bulan Juni sampai dengan Juli 2021 dengan kaji etik dengan Nomor: 0153-21.153/DPKE-KEP/FINAL-EA/UEU/VI/2021 oleh Komisi Etik Penelitian, Dewan Penegakan Kode Etik Universitas Esa Unggul.

2.1. Responden Penelitian

Populasi pada penelitian ini ialah civitas akademika Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta (dosen, mahasiswa karyawan beserta dengan keluarganya) dan masyarakat di sekitar Jakarta Utara yang datang selama

enam hari pada tanggal 20 dan 21 September 2021 berjumlah 766 orang untuk vaksinasi. Pengambilan sampel dengan metode convenience sampling sebanyak 190 responden dari populasi sebanyak N=766 orang.

2.1.1. Kriteria Inklusi

- Masyarakat yang memiliki KTP.
- Berumur >18 tahun.
- Masyarakat yang bersedia mengisi inform consent.
- Masyarakat yang bersedia diambil darahnya untuk pemeriksaan antibodi pertama dan kedua.
- Masyarakat yang mendapat vaksin AstraZeneca vaksin dosis pertama, dan dosis lengkap (kedua).
- Masyarakat yang bersedia menerima penjelasan untuk pengisian kuesioner.

2.1.7. Kriteria Eklusi

- Memiliki penyakit komorbid tidak terkontrol.
- Ibu hamil dan menyusui.
- Memiliki penyakit autoimun.
- Memiliki penyakit kanker.
- Dalam pengobatan pembekuan darah.
- Masyarakat yang mendapat vaksin Sinovac, Pfizer dan Moderna.
- Masyarakat yang tidak datang pada saat pemeriksaan antibodi pertama dan kedua.

2.2. Prosedur

2.2.1. Vaksinasi COVID-19 dan *Follow-up*

Vaksinasi kedua dilakukan di sentra vaksin Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta selama enam hari pada 20 dan 21 September. Vaksinasi menggunakan Vaksin COVID-19 merek AstraZeneca sebanyak 0,5 mL dosis. Proses vaksinasi dilakukan oleh petugas Puskesmas Sunter Agung Jakarta Utara. Setelah vaksinasi, responden akan diminta mengisi form pemantauan KIPI terkait gejala yang timbul sesaat setelah vaksinasi. Responden dilakukan follow-up gejala KIPI selama 7 hari sejak mendapatkan vaksin COVID-19. Adapun kejadian infeksi COVID-19 di follow-up selama 3 bulan

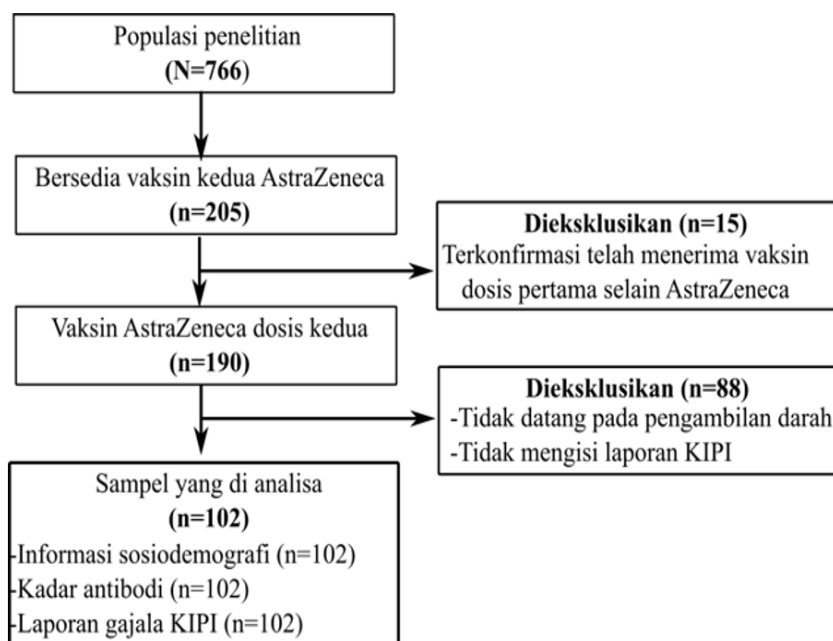
pasca-vaksinasi kedua (September 2021 – November 2021).

2.2.2. Pengumpulan informasi sosiodemografi responden dan paparan infeksi COVID-19

Data sosiodemografi didapatkan dari data diri responden pada saat vaksinasi COVID-19. Data tersebut berupa jenis kelamin (laki-laki dan wanita), umur (18-35; 35-45; 45-55; dan >55 tahun), keberadaan komorbiditas (diabetes tipe-2, hipertensi, anemia, asma dan hyperlipidemia), serta gaya hidup (olah raga, merokok dan alkohol). Umur responden dikategorikan berdasarkan kelayakan yang diijinkan mengacu pada hasil uji klinis vaksin yakni diatas 18 tahun tapi tidak dibatasi batas atas usia. Namun, penelitian sebelumnya yang dilakukan di Jerman menyatakan bahwa umur diatas 65 tahun menunjukkan rendahnya efikasi vaksin.¹¹ Data sosiodemografi tersebut juga dikaitkan dengan pernah atau tidaknya responden terpapar COVID-19 sesudah vaksin COVID-19 dosis lengkap.

2.2.3. Pemeriksaan Titer Antibodi anti-SARS-CoV-2

Satu pekan setelah vaksinasi, seluruh responden diambil darah sebanyak 3 mL untuk pemeriksaan antibodi anti-SARS-CoV-2 dalam serum. Pengambilan darah dilakukan oleh petugas Laboratorium Klinik Bio Medika di Jakarta. Nilai Titer antibodi anti SARS-CoV-2 secara kuantitatif diukur menggunakan metode ECLIA yang mengacu pada protokol *Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 assay (Roche Diagnostics International Ltd, Rotkreuz, Switzerland)* 09289267500 V2.0 dengan cara pada inkubasi pertama sebanyak 20 µL plasma darah di biotinilasi menggunakan antigen SARS-CoV-2 *S-RBD-specific recombinant* dan *SARS-CoV-2 S-RBD-specific recombinant antigen labeled with a ruthenium complex*. Kemudian, inkubasi kedua dengan menambahkan *streptavidin-coated microparticles* yang akan menghasilkan reaksi kimiawi yang menghasilkan fluoresense (*chemiluminescent emission*) dan dibaca menggunakan *photomultiplier*. Nilai titer



Gambar 1. Alur perjalanan responden uji pada penelitian

antibodi ditampilkan dalam satuan U/mL, dengan titer <0.80 U/mL diinterpretasi sebagai negative (non reaktif) anti-SARS-CoV-2-S sedangkan >0.80 U/mL diinterpretasi sebagai positif (reaktif) anti-SARS-CoV-2-S.^{12,13}

2.2.4. Identifikasi KIPI

Identifikasi KIPI di follow-up selama dua pekan pasca-imunisasi Adapun gejala atau reaksi yang timbul pasca vaksinasi didapatkan berdasarkan wawancara dan pengisian formulir KIPI yang terdiri dari reaksi lokal dan reaksi sistemik. Reaksi lokal yakni gejala pasca vaksinasi berupa kemerahan atau nyeri atau bengkak. Skala reaksi lokal terdiri dari 3 skala yakni tidak ada gejala; salah satu gejala lokal; dan dua gejala lokal. Reaksi sistemik yakni gejala pasca vaksinasi berupa demam, sakit kepala, lemah, nyeri otot dan nyeri sendi. Skala sistemik terdiri dari 5 skala yakni tidak ada gejala; satu gejala sistemik; dua gejala sistemik; tiga gejala sistemik; empat gejala sistemik; dan lima gejala sistemik. Formulir KIPI mengacu pada dokumen standard reporting form for *adverse events following immunization* (AEFI) yang diterbitkan oleh *World Health Organization* (WHO) versi Desember 2020 yang telah di alih bahasakan ke bahasa Indonesia.

2.2.5. Analisa statistik

Analisa data berupa sosiodemografi

terhadap responden yang terpapar COVID-19 setelah vaksinasi dosis lengkap dianalisa menggunakan *Fisher Exact*. Adapun hubungan antibodi 2 dengan peserta terpapar COVID-19, antibodi 2 dengan KIPI lokal dan sistemik dianalisa menggunakan *Fisher Exact*.

3. Hasil

Terdapat 102 yang memenuhi kriteria inklusi dari 205 responden yang menyetujui dengan mengisi informed consent tapi terdapat 15 responden yang telah menerima vaksin Sinovac dosis 1 sehingga dieksklusikan dan total 190 responden. Namun, sebanyak 88 dari 190 responden tidak hadir pada saat pengambilan darah dan tidak mengisi form pemantauan KIPI, maka hanya 102 responen yang telah memenuhi kriteria dan mengikuti vaksinasi COVID-19 dosis lengkap dan memberikan follow-up KIPI.

3.1. Sosiodemografi responden dan paparan infeksi COVID-19

Berdasarkan profil demografi yang tertera pada Tabel 1 bahwa terdapat hubungan pada jenis kelamin, komorbiditas, merokok dan alkohol terhadap terpaparnya infeksi COVID-19 ($p < 0.05$). Jumlah responden yang pernah terpapar COVID-19 paling banyak terjadi pada jenis kelamin laki-laki, disertai dengan penyakit penyerta

Tabel 1. Sosiodemografi dengan luaran klinis peserta yang terpapar vaksin COVID 19

Sosiodemografi	Indikator	Terpapar N (%)		Total	Pvalue
		Tidak	Ya		
Jenis Kelamin	Perempuan	18 (62,1)	11 (37,9)	29 (28,4)	0,04
	Laki – laki	45 (61,6)	28 (38,4)	73 (71,6)	
Umur	18- 35	42 (63,6)	24 (36,4)	66 (64,7)	0,92
	35-45	12 (60,0)	8 (40,0)	20 (19,6)	
	45-55	7 (53,8)	6 (46,2)	13 (12,7)	
	>55	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (02,9)	
Komorbiditas	Tidak	41 (77,4)	12 (22,6)	52 (50,9)	0,000
	Ya	22 (44,9)	27 (55,1)	50 (49,1)	
Olah Raga	Tidak	12 (66,7)	6 (33,3)	20 (19,6)	0,19
	Ya	51 (60,7)	33 (39,3)	82 (80,4)	
Merokok	Tidak	57 (66,3)	29 (33,7)	92 (90,2)	0,02
	Ya	6 (37,5)	10 (62,2)	10 (09,8)	
Alkohol	Tidak	61 (64,9)	33 (35,1)	92 (90,2)	0,03
	Ya	2 (25,0)	6 (75,)	10 (09,8)	

Fisher Exact

(komorbid), merokok dan tidak meminum alkohol. Jumlah komorbid yang diderita oleh responden sebagai berikut, anemia 29 orang (28,4%), hipertensi 19 orang (18,6%) dan hiperlipidemia 2 orang (1,9%).

3.2. Kadar Titer Antibodi

Berdasarkan Tabel 2 terdapat 41 (40,2%) orang yang terpapar COVID-19 setelah divaksinasi dosis lengkap dengan rata-rata titer antibody sebesar 231.08 U/mL, sedangkan 61 orang yang tidak terpapar memiliki rata-rata antibodi sebesar 247.76 U/mL. Hasil analisa statistik menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar titer antibodi 2 dengan terpapar COVID-19.

3.3. Hubungan tingkat antibodi dengan KIPi

Berdasarkan Tabel 3 menunjukkan bahwa kadar titer antibodi COVID-19 tidak berhubungan dengan munculnya KIPi

pada responden ($p>0.05$). Pada Tabel 3, peningkatan rata-rata kadar antibodi diikuti dengan peningkatan munculnya reaksi lokal dan reaksi sistemik. Namun, terdapat 14 orang muncul 2 gejala reaksi sistemik dengan nilai rata-rata antibodi sebesar 223,7 U/mL yang lebih rendah dibandingkan orang yang tidak muncul gejala sistemik (240,3 U/mL).

Pada pengamatan KIPi lokal menunjukkan sebanyak 65 orang (63,7%) diantaranya pernah merasakan gejala kemerahan, nyeri atau bengkak setelah mendapatkan vaksin COVID-19. Pada pengamatan KIPi sistemik, terdapat sebanyak 53 orang (51,9%) menunjukkan pernah mengalami gejala demam, atau sakit kepala, atau lemah, atau nyeri otot, atau nyeri sendi.

Gejala KIPi lokal mencakup gejala kemerahan, nyeri atau bengkak setelah vaksin COVID-19 tetapi tidak berbeda signifikan secara statistik ($p>0.05$). Secara

Tabel 2. Hubungan uji Mann-Whitney Antibodi 2 dengan Peserta terpapar COVID-19 (*Clinical Outcome*)

Terpapar	Antibodi 2	
	N (%)	
	Total	<i>P-value</i>
Tidak	61 (59,8)	0,02
Ya	41 (40,2)	

Tabel 3. Hubungan Antibodi dengan KIPI Lokal dan Sistemik

KIPI2	Indikator	Antibodi 2		
		Total n (%)	Rata-rata titer antibodi (U/mL)	P-value
Reaksi Lokal	A	37 (36,3)	237,4	0,13
	B	54 (52,9)	241,7	
	C	11 (10,8)	250,0	
Reaksi Sistemik	A	49 (48,8)	240,3	0,05
	B	27 (26,4)	250,0	
	C	14 (13,7)	223,7	
	D	6 (5,8)	250,0	
	E	5 (4,9)	250,0	
	F	1 (1,0)	250,0	

Kruskal-Wallis

Reaksi lokal: A) Tidak ada gejala; B) Kemerahan atau Nyeri atau Bengkak; C) Dua gejala dari B

Reaksi sistemik: A) Tidak ada gejala; B) Demam / Sakit Kepala / Lemah / Nyeri Otot / Nyeri Sendi; C) Dua gejala dari B; D) Tiga gejala dari B; E) Empat gejala dari B; F) Semua gejala B.

umum, responden laki-laki (35,6%) maupun perempuan (37,9%) tidak merasakan gejala lokal KIPI setelah vaksin COVID-19. Terdapat 63,7% responden merasakan gejala lokal KIPI dengan 66% diantaranya terjadi pada rentang umur 18-35 tahun, serta sebanyak 48% responden dari yang merasakan geala lokal terjadi pada penderita yang memiliki komorbid. Sebanyak 82,4% responden yang memiliki aktivitas olahraga pernah merasakan gejala lokal KIPI. Sebanyak 84,3% diantaranya merupakan

bukan perokok, serta 92,2% diantaranya tidak pernah minum alkohol.

Gejala KIPI sistemik mencakup gejala demam, sakit kepala, lemah, nyeri otot, nyeri sendi setelah vaksin COVID-19 tetapi tidak berbeda signifikan secara statistik ($p>0.05$).

4. Pembahasan

VMenurut Anggriani (2015), *Clinical outcome* merupakan hasil klinis yang ditunjukan oleh pasien setelah mendapatkan perawatan dan sebagai penentu

Tabel 4. Pengaruh Sosiodemografi terhadap KIPI Lokal

Sosiodemografi	Indikator	KIPI Reaksi Lokal			Total	P-value
		N (%)				
		A	B	C		
Jenis Kelamin	Perempuan	11(37,9)	16(55,2)	2(06,9)	29(28,4)	0,94
	Laki – laki	26(35,6)	39(53,4)	8(11,0,)	73(71,6)	
Umur	18- 35	23(34,8)	35(53,0)	8(12,1)	66(64,7)	0,67
	35-45	10(50,0)	8(40,0)	2(10,0)	20(19,6)	
	45-55	4(30,8)	9(69,2)	0(00,0)	13(12,7)	
	>55	0(00,0)	3(100)	0(00,0)	3(02,9)	
Komorbiditas	Tidak	16(30,8)	31(59,6)	5(9,6)	52(50,9)	0,81
	Ya	0(00,0)	38(76,0)	12(24,0)	50(49,1)	
Olah Raga	Tidak	5(27,8)	11(61,1)	2(11,1)	20(19,6)	0,88
	Ya	32(38,1)	44(52,4)	8(09,5)	82(80,4)	
Merokok	Tidak	31(36,0)	47(54,7)	8(09,3)	92(90,2)	0,98
	Ya	6(37,5)	8(50,0)	2(12,5)	10(09,8)	
Alkohol	Tidak	32(34,0)	53(56,4)	9(09,6)	92(90,2)	0,38
	Ya	5(62,5)	2(25,0)	1(12,5)	10(09,8)	

Uji Fisher Exact

Keterangan : Reaksi lokal: A). Tidak ada gejala; B). Kemerahan atau Nyeri atau Bengkak; C). Dua gejala dari B

Tabel 5. Sosiodemografi dengan KIPI Sistemik

Sosio demografi	Indikator	KIPI Reaksi Sistemik						Total	P-value
		N (%)							
		A	B	C	D	E	F		
Jenis Kelamin	Perempuan	14	8	5	1	0	1	29	0,48
		(48,3)	(27,6)	(17,2)	(03,4)	(00,0)	(3,4)	(28,4)	
	Laki – laki	33	14	12	8	5	1	73	
		(45,2)	(19,2)	(16,4)	(11,0)	(6,8)	(1,4)	(71,6)	
Umur	18- 35	30	16	13	4	2	1	66	0,23
		(44,5)	(24,2)	(19,7)	(6,1)	(03,0)	(1,5)	(64,7)	
	35-45	12	3	1	3	1	0	20	
		(60,0)	(15,0)	(05,0)	(15,0)	(05,0)	(00,0)	(19,6)	
	45-55	4	3	1	2	2	1	13	
		(30,8)	(23,1)	(7,7)	(15,4)	(15,4)	(7,7)	(12,7)	
	>55	1	0	2	0	0	0	3	
		(33,3)	(0,0)	(66,73)	(0,0)	(00,0)	(00,0)	(2,9)	
Komorbiditas	Tidak	16	16	10	4	4	2	52	0,48
		(30,8)	(30,8)	(19,2)	(7,7)	(7,7)	(3,8)	(50,9)	
	Ya	0	21	17	8	4	0	50	
		(00,0)	(42,0)	(34,0)	(16,0)	(8,0)	(00,0)	(49,1)	
Olah Raga	Tidak	9	5	1	2	0	1	20	0,45
		(50,0)	(27,8)	(05,6)	(11,1)	(00,0)	(5,6)	(19,6)	
	Ya	38	17	16	7	5	1	82	
		(45,2)	(20,2)	(19,0)	(8,3)	(6,0)	(1,2)	(80,4)	
Merokok	Tidak	43	18	12	7	4	2	92	0,41
		(50,0)	(20,9)	(14,0)	(8,1)	(4,7)	(2,3)	(90,2)	
	Ya	4	4	5	2	1	0	10	
		(25,0)	(25,0)	(31,3)	(12,5)	(6,3)	(00,0)	(09,8)	
Alkohol	Tidak	44	20	14	9	5	2	92	0,58
		(46,8)	(21,3)	(14,9)	(9,6)	(5,3)	(2,1)	(90,2)	
	Ya	3	2	3	0	0	0	10	
		(37,5)	(25,0)	(37,5)	(0,0)	(00,0)	(00,0)	(09,8)	

Uji Fisher Exact

Keterangan :

Reaksi sistemik: A). Tidak ada gejala; B). Demam / Sakit Kepala / Lemah / Nyeri Otot / Nyeri Sendi; C). Dua gejala dari B; D). Tiga gejala dari B; E). Empat gejala dari B; F). Semua gejala B.

keberhasilan suatu terapi. Pada penelitian ini ditemukan adanya hubungan signifikan antara sosiodemografi seperti komorbiditas, perokok dan minum alkohol dengan peserta vaksin yang terpapar. Peserta vaksinasi yang memiliki komorbiditas akan lebih mudah terpapar COVID-19 sebesar 58 % bahkan dapat beresiko penyakitnya menjadi lebih berat hingga dapat timbul kematian. (14). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Kleebayoon et al, 2023 menunjukkan bahwa keragaman genetik orang yang mewarisinya mempengaruhi respons imunologis.¹⁵

Pada penelitian ini persentasi peserta

vaksinasi COVID-19 yang telah divaksinasi ke -1 dan ke -2 dan terpapar COVID-19 berjumlah 41 orang (40,2 %) dandirawat mandiri (isoman). Saat seorang yang telah divaksinasi bahkan setelah mendapat vaksin dosis lengkap sekalipun tetap terinfeksi COVID-19, salah satunya karena vaksin yang ada saat ini belum memiliki efektifitas 100% untuk cegah infeksi virus. Efektifitas vaksin COVID-19 ChAdOx1-S (Rekombinan) AstraZeneca sebesar 72 % terhadap infeksi SAR-Cov-2 simptomatik.¹⁴ Menurut penemuan Zulkarnain et al, 2022 tenaga Kesehatan yang telah divaksinasi lengkap tertular COVID-19

sebanyak 14%.¹⁶

Pada penelitian sebelumnya, dinyatakan bahwa efikasi vaksin AstraZeneca mencapai 79.68%. Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan bahwa gejala KIPI terjadi baik secara lokal maupun sistemik. Namun, gejala KIPI sistemik lebih kerap dilaporkan kejadiannya. Penelitian di Lebanon dengan responden vaksin dosis kedua AstraZeneca sebanyak 164 orang dan vaksin Pfizer sebanyak 1051 orang menunjukkan bahwa gejala sistemik setelah vaksin Pfizer lebih banyak terjadi dibandingkan AstraZeneca. Responden yang menerima vaksin AstraZeneca mengalami reaksi lemas (41.5%), nyeri otot (32.9%), sakit kepala (31.1%), demam (26.8%).¹⁷ Penelitian lain di Wilayah Pasifik Barat melaporkan bahwa KIPI AstraZeneca lebih tinggi dibandingkan vaksin Johnson & Johnson, Gamaleya, Sinopharm, Sinovac dan Novavax, tapi lebih rendah dibandingkan Pfizer-BioNTech. Bahkan terdapat 12.6 kasus per 1 juta dosis.¹⁸ Vaksin AstraZeneca di Ethiopia dilaporkan bahwa responden merasa lemas (43.3%), sakit kepala (40.7%), dan nyeri otot (32.3%).¹⁹

Sebagian besar orang yang terinfeksi COVID-19 ringan hingga sedang memiliki respons antibodi imunoglobulin G yang kuat terhadap lonjakan virus. Menurut²⁰ titer antibodi dan titer pengikat anti spike relatif stabil setidaknya untuk jangka waktu sekitar 4 bulan. Selain itu Burton, 2023 juga menemukan adanya korelasi signifikan antara titer antibodi dengan kadar serum penetralisir (nAbs).²¹ Dimana tingkat netralisasi dapat memprediksi perlindungan kekebalan tubuh dan memberikan perlindungan kekebalan terhadap COVID-19.²²

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa 53 orang (51,9%) dengan antibodi >250 U/mL muncul gejala KIPI sistemik. Rekombinan materi genetik pada vaksin AstraZeneca bersifat non-virulen tapi dapat menginduksi sistem imun. Struktur antigen tersebut dapat berupa pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) atau damage-associated molecular patterns (DAMPs) maupun pattern-recognition receptors (PRRs). Sistem imun mengenali antigen untuk membentuk

antibodi IgG tanpa menimbulkan penyakit.²³ Namun, adanya lonjakan antibodi yang tinggi terkadang menimbulkan gejala simptomatis hingga anafilaksis. Hal ini karena, proses pembentukan antibodi melibatkan pelepasan mediator, hormon maupun sitokin inflamasi (IL-1, IL-6 dan prostaglandin) yang menyebabkan terjadinya perubahan persepsi lokal maupun homeostasis tubuh sehingga muncul gejala lokal seperti nyeri tempat injeksi, kemerahan dan bengkak sedangkan respon sistemik seperti demam, sakit kepala, nyeri otot, hingga lemas.^{24,25}

Perbedaan gender menunjukkan bahwa laki-laki lebih beresiko terpapar COVID-19 dibandingkan perempuan. Hal ini diperkuat dengan penelitian sebelumnya bahwa laki-laki lebih banyak mengandung hormon testosteron. Hormon tersebut meningkatkan ekspresi ACE2 yang dapat memudahkan proses fusi membran oleh virus COVID-19.²⁶

Menurut Panduan Interim WHO 24 Mei 2021 komorbiditas tertentu telah teridentifikasi meningkatkan risiko penyakit berat maupun kematian akibat COVID-19. Pada penelitian ini, komorbid yang paling besar adalah anemia meskipun adanya komorbid tidak signifikan secara statistik sebagai salah satu faktor yang memperparah gejala KIPI. Namun, pada penelitian sebelumnya melaporkan bahwa terdapat peningkatan kadar *C-reactive protein* (CRP), *procalcitonin* (PCT) dan *creatinine* pada penderita anemia yang memperparah kondisi infeksi COVID-19.²⁷

Kebiasaan merokok dapat menurunkan jumlah limfosit dan trombosit, sehingga imunitas dapat berkurang.²⁸ Selain itu kebiasaan merokok juga dapat meningkatnya ekspresi gen terhadap C-reaktif protein, lipopolisakarida dan asam lipoteikoat yang dimana akan menerangkan peningkatan terhadap IFN γ , IL-1 β , IL-6, dan TNF α .²⁹ Akibat peningkatan itulah orang yang memiliki kebiasaan merokok dan minum alkohol memiliki tingkat kesembuhan yang lebih rendah dari pada orang yang tidak merokok dan minum alkohol.^{28,29} Menurut Haddad et al, 2021 peserta vaksinasi yang memiliki kebiasaan merokok memiliki resiko lebih tinggi tertular virus COVID-19

dan memiliki prognosis lebih buruk terhadap virus COVID-19 serta penyakit penyertanya.³⁰ Namun, kebiasaan merokok dapat menurunkan antibodi dibandingkan dengan tidak merokok.³¹

Hubungan antara infeksi bakteri dan virus dengan penggunaan alkohol disebabkan oleh beberapa mekanisme patofisiologis berikut, yaitu : mengurangi jumlah limfosit T, mencegah proliferasi, meningkatkan sitokin inflamasi seperti TNF- α dan interleukin (IL-1, IL-6), menurunkan jumlah sel NK (*Natural killer*) yang bertanggungjawab untuk membuang sel yang terinfeksi, dan mengganggu fungsi makrofag pada sel alveolus paru. Faktor lain juga disebabkan karena malnutrisi akibat kelebihan konsumsi alkohol yang bisa merusak saluran pencernaan sehingga menyebabkan penurunan absorpsi dan metabolisme vitamin seperti Vitamin B (B1, B6, B9, asam folat) yang memperlambat proliferasi leukosit. Mekanisme pertahanan pada sistem imun mukosal juga menyebabkan disfungsi dari IgA dan IgG.³²

Munculnya gejala KIPi merupakan respon imunitas terhadap antigen dari vaksin pada proses pembentukan sel limfosit B memori dan antibodi. Oleh karena itu, gejala KIPi dapat diklasifikasikan menjadi KIPi serius dan KIPi non-serius. Adapun gejala KIPi yang serius yang mengancam jiwa seperti kejadian anafilaksis sistemik atau perubahan tanda vital membutuhkan hospitalisasi di rumah sakit, sedangkan KIPi non-serius pada gejala lokal (nyeri tempat injeksi, kemerahan, dan bengkak) atau gejala sistemik (demam, lemas, nyeri otot, sakit kepala) tidak membutuhkan tindakan medis spesifik karena gejala tersebut termasuk dalam *self-limiting illness*.³³ Beberapa tenaga kesehatan menyarankan pemberian analgesik dan atau antipiretik untuk mengurangi gejala KIPi sistemik.³⁴

Pengobatan peserta vaksinasi yang terpapar COVID-19 dirawat mandiri (isoman) mendapat pengobatan dari dokter puskesmas dengan kategori derajat ringan, Seperti Vitamin C 500mg, Multivitamin, Vitamin D 1000-5000 IU (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2022). Obat vitamin

C yang diberikan untuk peserta terpapar COVID-19 berguna untuk imunitas dan antioksidan dan vitamin D dapat berpengaruh dalam meningkatkan sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif.³⁵

Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) memiliki regulasi pelaporan KIPi yang termuat pada Peraturan BPOM No.15 tahun 2022 tentang penerapan farmakovigilans yang memuat prosedur pelaporan efek samping obat dan KIPi vaksin. Gejala KIPi serius dilaporkan paling lambat 24 jam pasca kejadian, sedangkan gejala KIPi non-serius dilaporkan setiap 6 bulan sekali.³⁶

5. Kesimpulan

Responden dengan jenis kelamin laki-laki, keberadaan komorbid, merokok dan minum alkohol beresiko terpapar COVID-19. Terdapat hubungan kadar titer antibodi COVID-19 AstraZeneca dosis lengkap dengan KIPi reaksi sistemik pasca vaksinasi.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Ketua Dewan Pembina Yayasan Perguruan Tinggi 17 Agustus 1945 Jakarta yang telah mendanai penelitian ini.

Referensi

1. Djalante R, Lassa J, Setiamarga D, Sudjatma A, Indrawan M, Haryanto B, et al. Review and analysis of current responses to COVID-19 in Indonesia: Period of January to March 2020. *Progress in Disaster Science*. 2020;6.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Masyarakat Indonesia Sambut Baik Vaksinasi Covid-19. *PromkesKemkesGoId*. 2021;2021.
3. Alharbi NK, Al-Tawfiq JA, Alwehaibe A, Alenazi MW, Almasoud A, Algaisi A, et al. Persistence of Anti-SARS-CoV-2 Spike IgG Antibodies Following COVID-19 Vaccines. *Infection and Drug Resistance*. 2022;15(June):4127–36.
4. Tanrioer MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine

- (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *The Lancet*. 2021;398(10296):213–22.
5. Kezia V, Ramatillah DL. Original Article INTENSIVE MONITORING OF SINO-VAC VACCINE FOR SAFETY AND EFFICACY AMONG INDONESIAN POPULATION. 2022;14(2):44–8.
 6. Raghotham S, Balamuralidhara V, Karuna K. Registration requirement and approval procedure of vaccines in Saudi Arabia. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2019;12(9):4531–8.
 7. Ahmed R, Lanier JG, Pamer E. Immunological Memory and Infection. *Immunology Of Infectious Disease*. Washington D.C.; 2002.
 8. Knoll MD, Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *The Lancet*. 2021;397(10269):72–4.
 9. WHO. Introduksi Keamanan Vaksin, Klasifikasi KIPI. 2021;1–3.
 10. Qamar N, Rukh G, Khan SN. Vaccines for Covid-19: An insight on their effectiveness and adverse effects. *J Med Virol*. 2022 Aug;94(8):3554–60.
 11. Torjesen I. Covid-19: AstraZeneca vaccine is approved in EU with no upper age limit. *BMJ*. 2021 Feb 1;372:n295.
 12. Riester E, Findeisen P, Hegel JK, Kabesch M, Ambrosch A, Rank CM, et al. Performance evaluation of the Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S immunoassay. *Journal of Virological Methods*. 2021 Nov 1;297:114271.
 13. Roche Diagnostics GmbH. Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S Protocol. Roche Diagnostics International Ltd; 2021.
 14. World Health Organization. Rekomendasi interim untuk penggunaan vaksin COVID-19 inaktivasi, CoronaVac, yang dikembangkan oleh Sinovac. Panduan Interim. 2021;1(4):1–7.
 15. Kleebayoon A, Wiwanitkit V. Adverse effects and antibody responses following homologous and heterologous COVID19 prime-boost vaccinations. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2023;122(5):432–3.
 16. Zulkarnain BS, Kundiman EMS, Aina L, Ardianto N, Meiliani F, Rachman MPA, et al. Evaluation of Covid-19 Vaccine Effectiveness Among Healthcare Workers Using Cascade Analysis. *Jurnal Kesehatan*. 2022;15(2):92–7.
 17. Zeitoun A, Hallit S, Chehade S, Ibrahim A, Helali M, Allam C, et al. A 1-year analysis of adverse events following COVID-19 vaccination in Lebanon: a retrospective study. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2023 Feb 21;16(1):24.
 18. Amarasinghe A, Cho H, Katalbas ER, Takashima Y. COVID-19 vaccine-related adverse events following immunization in the WHO Western Pacific Region, 2021–2022. *WPSAR*. 2023 Apr 28;14(2):40–51.
 19. Muluneh AG, Merid MW, Gelaye KA, Tilahun SY, Teshager NW, Abereha AY, et al. More Than Three-Fourths of AstraZeneca (ChAdox1 COV-19) COVID-19 Vaccinated Individuals Develop Post Immunization Adverse Event in Northwest Ethiopia. *IDR*. 2022 May;Volume 15:2409–16.
 20. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdottir K, Holm H, Eythorsson E, et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(18):1724–34.
 21. Burton DR. Antiviral neutralizing antibodies: from in vitro to in vivo activity. *Nature Reviews Immunology*. 2023;23(November 2023):720–34.
 22. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*. 2021;27(7):1205–11.
 23. Tani N, Ikematsu H, Goto T, Gondo K, Inoue T, Yanagihara Y, et al. Correlation of Postvaccination Fever With Specific Antibody Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 BNT162b2 Booster and No Significant Influence of Antipyretic Medication.

- Open Forum Infect Dis. 2022 Sep 23;9(10):ofac493.
24. Romero-Ibarguengoitia ME, González-Cantú A, Rivera-Salinas D, Hernández-Ruiz YG, Armendariz-Vázquez AG, Barco-Flores IA, et al. Analysis of Immunization, Adverse Events, and Efficacy of a Fourth Dose of BNT162b2 Vaccine in Health Workers in Mexico, a Pilot Study. *Vaccines (Basel)*. 2022 Jul 17;10(7):1139.
 25. Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *npj Vaccines*. 2019 Sep 24;4(1):1–11.
 26. Zaher K, Basingab F, Alrahimi J, Basahel K, Aldahlawi A. Gender Differences in Response to COVID-19 Infection and Vaccination. *Biomedicines*. 2023 Jun 9;11(6):1677.
 27. Tao Z, Xu J, Chen W, Yang Z, Xu X, Liu L, et al. Anemia is associated with severe illness in COVID-19: A retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1478–88.
 28. Dai M, Tao L, Chen Z, Tian Z, Guo X, Allen-Gipson DS, et al. Influence of Cigarettes and Alcohol on the Severity and Death of COVID-19: A Multicenter Retrospective Study in Wuhan, China. *Frontiers in Physiology*. 2020;11(December):1–6.
 29. Gaydos J, McNally A, Guo R, William Vandivier R, Simonian PL, Burnham EL. Alcohol abuse and smoking alter inflammatory mediator production by pulmonary and systemic immune cells. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2016;310(6):L507–18.
 30. Haddad C, Bou Malhab S, Sacre H, Salameh P. Smoking and COVID-19: A Scoping Review. *Tobacco Use Insights*. 2021;14:1179173X2199461.
 31. Usyal E, Gumus S, Bektore B, Bozkurt H, Gozalan A. Evaluation of Antibody Response After COVID-19 Vaccination of Healthcare workers. *Journal of Medical Virology*. 2021;94(3).
 32. Sari IP, Sriwidodo S. Perkembangan Teknologi Terkini dalam Mempercepat Produksi Vaksin COVID-19. *Majalah Farmasetika*. 2020;5(5):204.
 33. Kaswandani N, Medise BE, Leonard E, Satari HI, Sundoro J, Hadinegoro SRH, et al. Safety profile of inactivated COVID-19 in healthy adults aged ≥ 18 years: A passive surveillance in Indonesia. *PLoS One*. 2023 Oct 12;18(10):e0286484.
 34. Konu YR, Gbeasor-Komlanvi FA, Yerima M, Sadio AJ, Tchankoni MK, Zida-Compaore WIC, et al. Prevalence of severe adverse events among health professionals after receiving the first dose of the ChAdOx1 nCoV-19 coronavirus vaccine (Covishield) in Togo, March 2021. *Arch Public Health*. 2021 Dec;79(1):207.
 35. Aisy SR, Rizal A, Simanjuntak BY. Vitamin C, Vitamin D dan Imunitas Pasien COVID-19. *Journal of Nutrition College*. 2023;12(1).
 36. BPOM Republik Indonesia. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) No. 15 tahun 2022 tentang Penerapan Farmakovigilans. Jakarta; 2022.