



# PANDUAN VAKSINASI UNTUK PENYAKIT PARU DAN PERNAPASAN PADA ORANG DEWASA

**PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA (PDPI)  
TAHUN 2022**

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

## **EDITOR**

Fathiyah Isbaniah

Faisal Yunus

Agus Dwi Susanto

## **TIM PENYUSUN**

Fathiyah Isbaniah, Dianiti Kusumo Sutoyo, Assica Permata Amalya,  
Hakiman, Roberto Bagaskara Indy, Erlina Burhan, Agus Dwi Susanto,  
Faiza Hatim, Sita Laksmi Andarini, Helmia Hasan, Iin Noor Chozin,  
Bintang YM Sinaga, Faisal Yunus

**Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
(PDPI)**

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

## **EDITOR**

Fathiyah Isbaniah, Faisal Yunus, Agus Dwi Susanto

## **TIM PENYUSUN**

Fathiyah Isbaniah, Dianiati Kusumo Sutoyo, Assica Permata Amalya, Hakiman, Roberto Bagaskara Indy, Erlina Burhan, Agus Dwi Susanto, Faiza Hatim, Sita Laksmi Andarini, Helmia Hasan, Iin Noor Chozin, Bintang YM Sinaga, Faisal Yunus

## **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*

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

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

**ISBN: 978-623-95337-7-9**

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

Assalamualaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh

Penyakit infeksi paru merupakan penyakit yang berisiko terhadap kematian dan kesakitan terbanyak di dunia. Salah satu cara untuk mencegah penyakit infeksi saluran pernapasan dan paru adalah dengan melakukan vaksinasi. Secara umum cara kerja vaksin yaitu dengan merangsang sistem kekebalan tubuh sehingga tubuh dapat mengetahui, menghancurkan, dan mengingat benda asing. Setelah pemberian vaksin, tubuh dapat dengan mudah mengenali dan mencegah benda asing yang nantinya masuk dan menyerang. Saat ini terdapat berbagai macam tipe vaksin yang dapat diberikan pada berbagai jenis penyakit infeksi saluran napas dan paru yang akan dibahas lebih rinci di buku ini.

Pengurus Pusat PDPI mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berpartisipasi pada penyusunan Buku Panduan Vaksinasi Penyakit Paru dan Pernapasan pada Orang Dewasa. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi banyak pihak.

Wasalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

DR. Dr. Agus Dwi Susanto, Sp.P(K), FISR, FAPSR  
Ketua Umum



## KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr Wb

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT karena berkat rahmatNya buku panduan vaksinasi untuk penyakit paru dan pernapasan pada orang dewasa dapat diterbitkan. Vaksinasi merupakan upaya yang dilakukan untuk menimbulkan atau meningkatkan kekebalan seseorang secara aktif terhadap suatu penyakit sehingga apabila suatu saat terpajan dengan penyakit tersebut maka tidak akan sakit atau hanya mengalami sakit ringan. Infeksi saluran pernapasan masih merupakan penyebab kematian utama di negara berkembang sehingga dirasa penting untuk melakukan pencegahan salah satunya dengan melakukan vaksinasi.

Buku ini memberikan penjelasan mengenai konsep dasar imunologi vaksinasi, jenis-jenis vaksin serta panduan pemberian vaksinasi untuk penyakit paru dan pernapasan pada orang dewasa. Kami menyadari bahwa buku ini masih belum sempurna, oleh karena itu kami mohon masukan dan saran dari teman sejawat untuk penyempurnaan buku panduan ini pada masa mendatang. Semoga buku panduan ini dapat bermanfaat bagi teman sejawat dalam melakukan vaksinasi untuk penyakit paru pada orang dewasa.

Wassalamu'alaikum Wr Wb

### Tim Penyusun



## **DAFTAR ISI**

|   |     |
|---|-----|
| SAMBUTAN KETUA UMUM PDPI.....               | i   |
| KATA PENGANTAR .....                        | ii  |
| DAFTAR ISI.....                             | iii |
| DAFTAR SINGKATAN .....                      | iv  |
| DAFTAR GAMBAR.....                          | v   |
| DAFTAR TABEL .....                          | vi  |
| <br>  |     |
| BAB I : PENDAHULUAN .....                   | 1   |
| BAB II : KONSEP IMUNOLOGI VAKSIN .....      | 2   |
| BAB III : INFLUENZA .....                   | 12  |
| BAB IV : PNEUMOKOKUS .....                  | 20  |
| BAB V : <i>CORONAVIRUS DISEASE-19</i> ..... | 35  |
| BAB VI : TUBERKULOSIS .....                 | 57  |
| LAMPIRAN .....                              | 63  |
| DAFTAR PUSTAKA .....                        | 66  |



## **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>               |
| LAI        | <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>Bacille Calmette-Guerin</i>                     |
| POI :      | <i>Prevention of Infection</i>                     |
| POD :      | <i>Prevention of Disease</i>                       |
| POR :      | <i>Prevention of Recurrence</i>                    |



## DAFTAR GAMBAR

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Gambar 2.1 | Respons imun terhadap vaksin.....  | 3  |
| Gambar 2.2 | Pembentukan respons antibodi pada imunitas<br>nonspesifik.....                       | 5  |
| Gambar 2.3 | Kurva antibodi .....   | 6  |
| Gambar 3.1 | Struktur virus influenza.....  | 11 |
| Gambar 4.1 | Struktur <i>Streptococcus</i> .....  | 19 |
| Gambar 4.2 | Respons imun terhadap polisakarida dan vaksin<br>konjugasi protein-polisakarida..... | 23 |
| Gambar 5.1 | Struktur virus korona.....   | 34 |



## DAFTAR TABEL

|   |    |
|---|----|
| Tabel 4.1 : Perbandingan serotype pada vaksin PPSV23 dan PCV .....      | 27 |
| Tabel 5.1 : Efikasi vaksin COVID-19 .....                               | 42 |
| Tabel 5.2 : Kelayakan pemberian vaksin sinovac pada penyakit paru ..... | 48 |
| Tabel 5.3 : Dosis dan interval pemberian vaksin COVID-19 .....          | 49 |

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA - TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN



# 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 rawat 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..

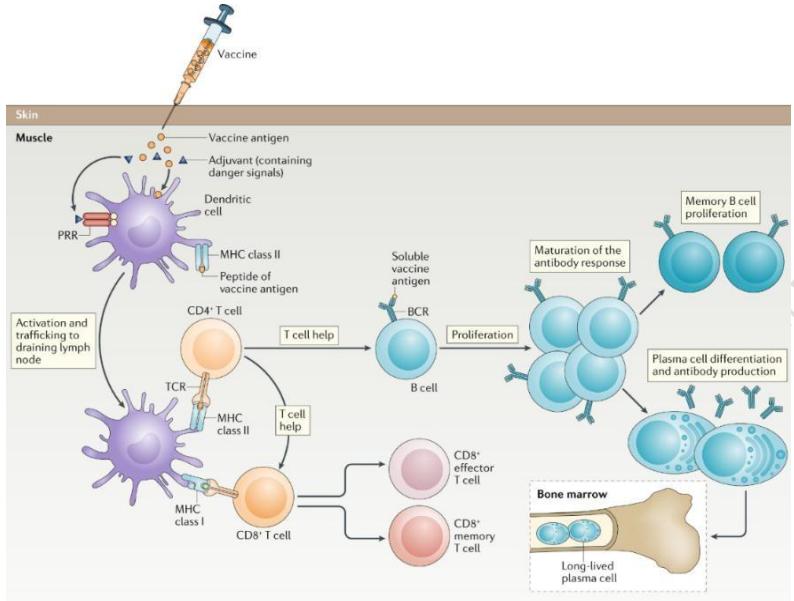


## BAB II

# KONSEP IMUNOLOGI VAKSIN

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 selular. Respons imun humoral berkaitan dengan antigen dari patogen yang beredar bebas atau di luar sel yang terinfeksi. Respons imun seluler terjadi di dalam sel yang terinfeksi dengan 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 isotipe yang berbeda-beda (Gambar 2.1).



Gambar 2.1 Respons imun terhadap vaksin

Dikutip dari (7)

Reaksi ekstrafolikular 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 ekstrafolikular, aktivasi sel B dan produksi antibodi tidak melibatkan sel T.

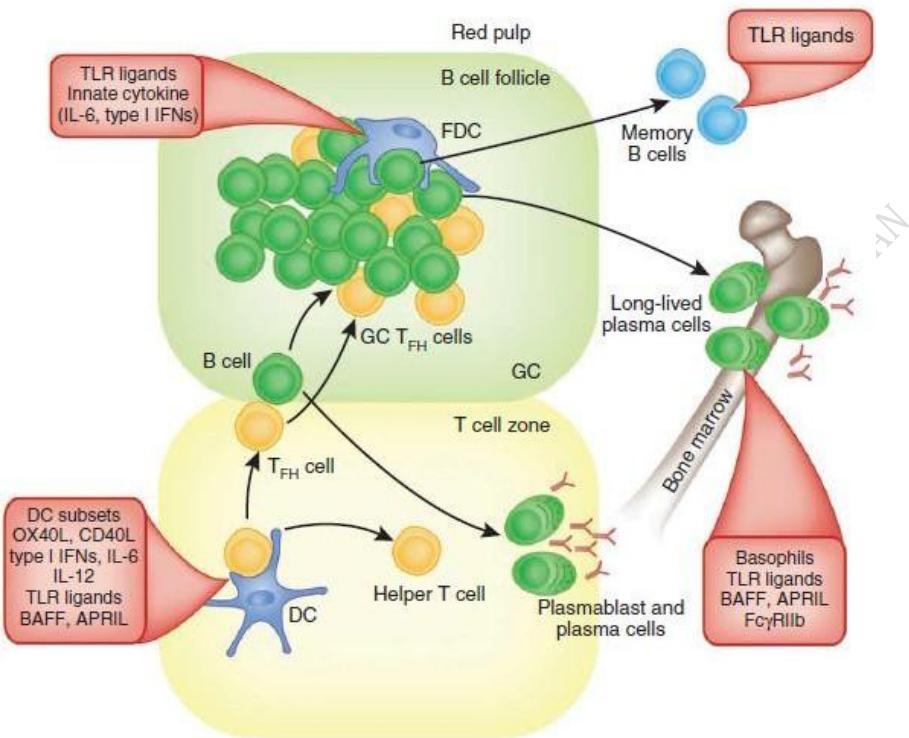
Reaksi folikular terjadi ketika antigen yang bersifat imunogenik mengaktifkan sel dendritik untuk kemudian mengaktifkan sel T *helper*. Sel T *helper* folikular (Tfh) diinduksi oleh subset DC, sitokin, TLR ligan, molekul kostimulasi, dan lain-lain. Sel T *helper* spesifik antigen yang telah diaktifkan 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.

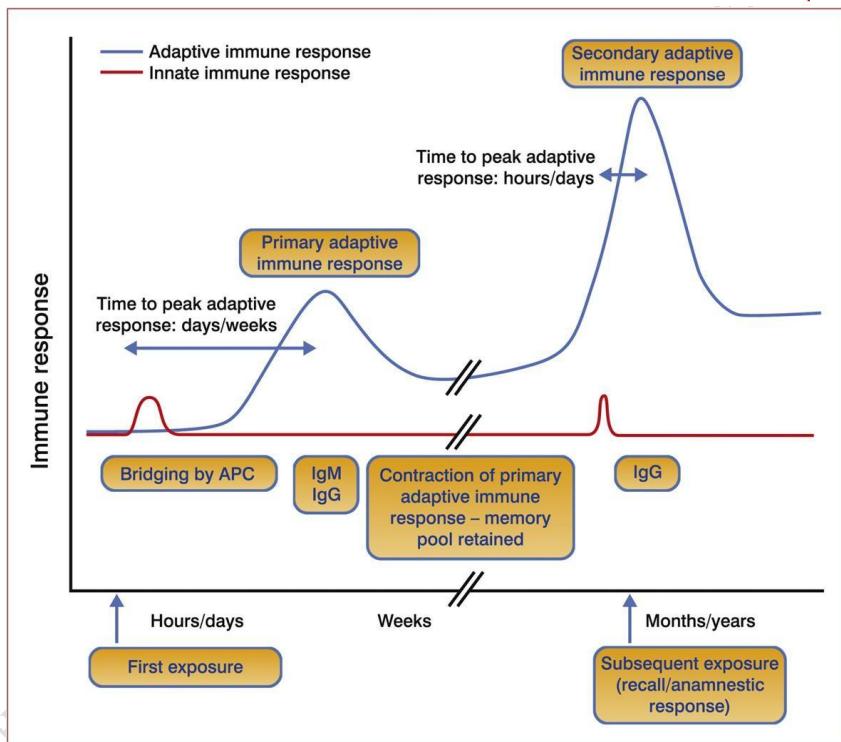
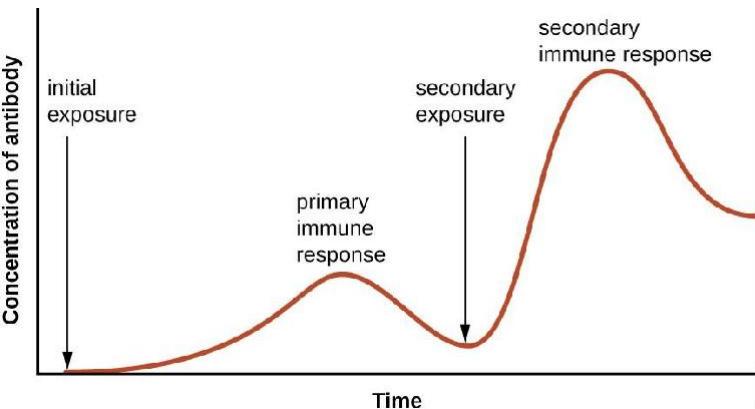
Pada *germinal center*, sel B teraktivasi oleh Tfh dan menghasilkan sel B memori dan sel B efektor. Sel B memori dihasilkan selama reaksi GC, paralel dengan diferensiasi sel plasma. sel B memori keluar dari GC dan bermigrasi melalui darah menuju area ekstrafolikular, bertahan di sana sebagai *resting 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*.



Gambar 2.2 Pembentukan respons antibodi pada imunitas nonspesifik  
Dikutip dari (8)

Pada akhir reaksi GC, GC mengalami regresi dan sel plasma dengan afinitas tinggi bermigrasi ke sumsum tulang (gambar 2.2) 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 2.3 Kurva antibodi

Dikutip dari (16)

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.

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 immunoglobulin yang diproduksi sel B dapat menetralisir patogen dengan cara, antara lain: (1) netralisasi, yaitu antibodi penetal 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.

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 mengaktifasi 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 menetralisir patogen. Pengukuran ini umumnya dilakukan dengan menggunakan *assay* yang terstandarisasi untuk melihat apakah antibodi dapat menetralisir 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.

## Tipe vaksin (*Platform*)

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:

### 1. Vaksin inaktif (inactivated vaccines)

Vaksin inaktif terdiri patogen yang dibuat tidak aktif (dimatikan) melalui proses pemanasan, paparan bahan kimia dan radiasi sebelum dipajangkan 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.

### 2. 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*.



**3. 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.

**4. Vaksin subunit**

Vaksin yang berisi protein atau asam amino yang berasal dari patogen. Vaksin subunit dapat dibagi lagi menjadi tiga kategori yaitu:

a. **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.

b. **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.

c. **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.

d. 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.



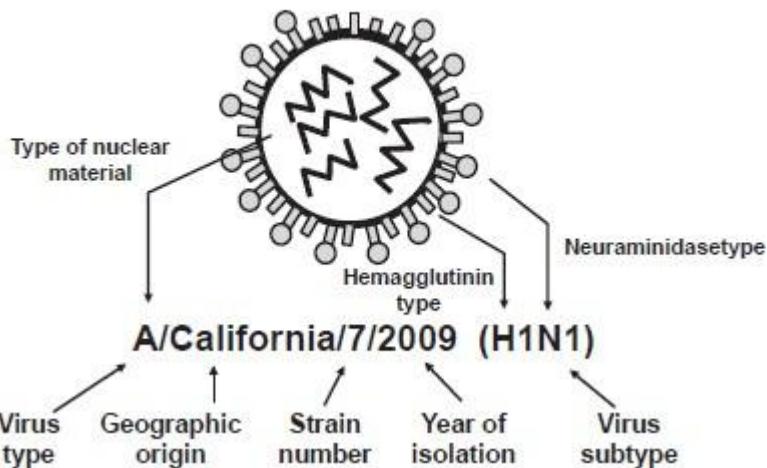
## BAB III

# 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 subtipen HA dan 11 subtipen NA telah diidentifikasi hingga saat ini. Glikoprotein permukaan HA dan NA virus influenza sering berubah sebagai akibat mutasi genetik.

## Influenza Virus



Gambar 3.1 Struktur virus Influenza

Dikutip dari (34)

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 trachea 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 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. 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 trivalent 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 trivalent 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.

**3. 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

**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, ketidak-hadiran, 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.

#### 4. 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, bronkiktasis, 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 imunosupresi (termasuk imunosupresi 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.

## 5. 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.

## 6. Kontraindikasi vaksin Influenza

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

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



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

1. Orang berusia > 50 tahun.
2. 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.
3. Orang dewasa muda yang menerima terapi jangka panjang dengan aspirin atau terapi yang mengandung aspirin karena kaitan antara sindrom Reye dengan infeksi influenza.
4. Orang dengan kondisi imunosupresi karena penyakit, termasuk HIV atau yang sedang menerima terapi imunosupresif.
5. Perempuan hamil.
6. Orang dengan riwayat alergi parah terhadap telur atau komponen vaksin lainnya.
7. Riwayat sindrom Guillain Barré (GBS) dalam 6 minggu setelah pemberian vaksin influenza sebelumnya.
8. 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.

**7. Jadwal dan cara pemberian vaksin Influenza**

Vaksin influenza baik *trivalent* ataupun *quadrivalent* diberikan satu kali setiap tahun. Vaksinasi dilakukan sebelum musim 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 manufakturer vaksin.

b. **LAI**

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

## 8. 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.

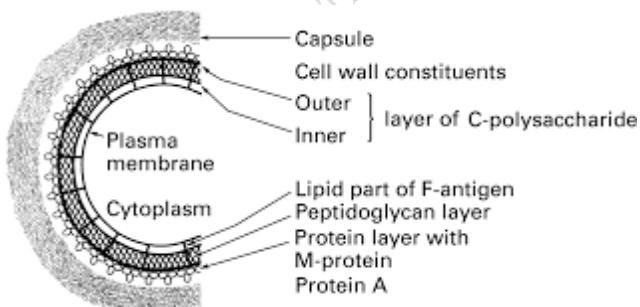


## BAB IV

# 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 fosforikolin.



Gambar 4.1 Struktur *Streptococcus*

Dikutip dari (47)

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 diselimuti 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 pneumokok 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 disease/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. Vaksin pneumokokal

### a. Pengembangan vaksin pneumokokal

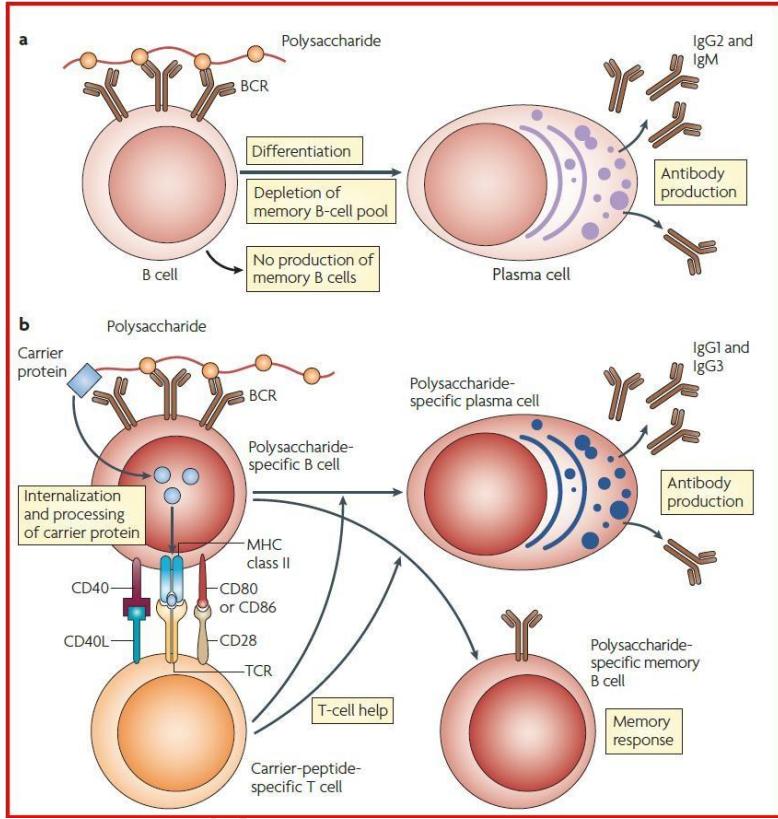
Vaksin pneumokokal diawali dengan vaksin polisakarida polivalen yang dilisensikan tahun 1977. Kapsul polisakarida dari beberapa serotipe pneumokokus dijadikan vaksin karena dapat menginduksi antibodi opsonofagositik. Keberadaan antibodi tersebut telah dikaitkan dengan imunitas natural. Namun, polisakarida merupakan antigen yang kurang kuat untuk menstimulasi respons imum (stimulasi sel T) sehingga menjadi dasar pengembangan vaksin konjugat.

Robbins dan rekannya menggunakan toxoid 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.





Gambar 4.2 Respons imun terhadap polisakarida dan vaksin konjugasi protein-polisakarida.

Dikutip dari (63)

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 ekstrafolikular, 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 4.2).

Konjugasi polisakarida dengan toxoid difteri (vaksin konjugat) merupakan antigen yang kuat, bersifat imunogenik dan mampu menstimulasi sel T dan mengaktivasi sel B. Protein pembawa dari vaksin konjugat protein-polisakarida seperti toxoid 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 4.2).

- *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 immunogenik 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 PCPSV23 juga efektif dalam mengurangi angka kejadian *Non-bacteremic Pneumococcal Pneumonia* (NBPP) pada populasi dewasa resiko rendah (low risk group). Beberapa studi terbaru menunjukan 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 menunjukan profil keamanan yang sebanding antara dewasa usia  $\geq 65$  tahun dan dewasa usia 50-64 tahun. Studi klinis lainnya menunjukan 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 predominan 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.



Tabel 4.1 Perbandingan serotype pada vaksin PPSV23 dan PCV

| <b>Tipe Vaksin<br/>Pneumokokus</b> | <b>Cakupan Serotype</b>   |
|------------------------------------|---|
| 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 |

### 3. 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.

Studi-studi menyimpulkan bahwa vaksinasi PPSV-23 memiliki keefektivitas 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 anatomic, 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



serotype non-PCV7, terutama serotype 19A, 7F, 6A, dan 6C.

Vaksin PCV13 diperkenalkan pada tahun 2010 yang mencakup seluruh serotype PCV7 dan ditambah serotype 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 CAPiTAL 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 polisakaria (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 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.

#### 4. 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

## 5. Jadwal pemberian, interval dan indikasi vaksin

ACIP dan CDC merekomendasikan pemberian vaksin PCV20 pada usia lansia ( $\geq 65$  tahun) atau orang dewasa usia 19-64 tahun dengan kondisi khusus\* yang belum pernah mendapatkan vaksin PCV atau riwayat vaksin tidak diketahui; atau PCV15 yang diikuti PPSV23 satu tahun setelahnya atau minimal 8 pekan pada lansia dengan kondisi *immunocompromise*\*\*, implan koklea atau kebocoran cairan serebrospinal untuk mengurangi risiko IPD (Lampiran 1).

Pada kondisi belum tersedianya PCV15 atau PCV20, maka dianjurkan pemberian PCV13 pada usia lansia yang diikuti PPSV23 satu tahun setelahnya atau minimal 8 pekan pada lansia dengan kondisi *immunocompromise*\*\*. Vaksinasi pneumokokus juga dianjurkan pada orang dewasa usia  $\geq 19$  tahun dengan kondisi khusus\*, implan koklea atau kebocoran cairan serebrospinal, diberikan PCV13 dan diikuti PPSV23 satu tahun



setelahnya atau minimal 8 pekan pada kondisi *immunocompromise*\*\*.

Yang disebut kondisi khusus (\*) termasuk alkoholism, 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.

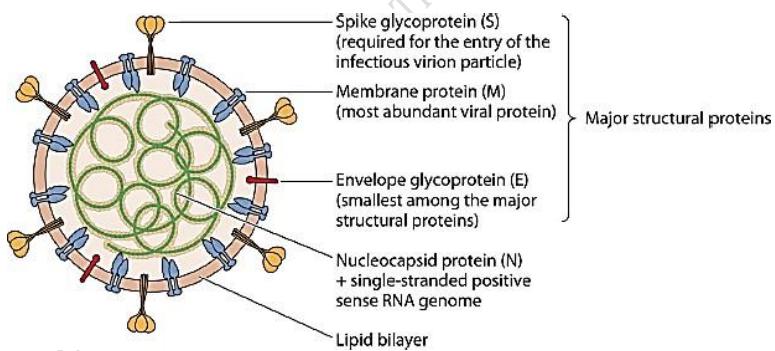
Di Indonesia, Satuan Tugas Imunisasi Dewasa dari Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (SATGAS Imunisasi Dewasa PAPDI) merekomendasikan pemberian PCV13 pada semua orang berusia 50 tahun (termasuk lansia) ke atas yang belum pernah divaksin pneumokok yang diikuti dengan PPSV23 minimal satu 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 5.1 Struktur virus korona

Dikutip dari (90)

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 asimtomatis. 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. 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 placebo. 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.

### 3. 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 ajuvan 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 ajuvan. 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 ajuvan 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 penetal 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.

#### 4. 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.

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.

Tabel 5.1 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.   |

## 5. 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 imunosupresif 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 imunosupresif.

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-toksoïd 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 kovalesen, pengobatan antivirus, atau pemberian kortikosteroid).

## 6. 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. Bronkiktasis 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 ( $>37,5^{\circ}\text{C}$ ) sehingga ditunda sampai pasien sembuh dan terbukti bukan menderita COVID-19 dan dilakukan skrining ulang pada saat kunjungan berikutnya

Tabel 5.2 Kelayakan pemberian vaksin Sinovac pada penyakit paru

| No | Penyakit penyerta  | Kelayakan pemberian Sinovac | Catatan   |
|----|--|-----------------------------|---|
| 1  | Asma bronkial  | Layak*                      | <p>Asma bronkial yang terkontrol dengan baik dapat diberikan Sinovac®.</p> <p>Asma yang terkontrol dengan baik memenuhi semua kriteria berikut selama empat minggu terakhir:</p> <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 pelepas lebih dari dua kali per minggu</li> <li>- Tidak memiliki keterbatasan aktivitas</li> </ul> <p>Pasien asma dengan zat pencetus berupa obat dan makanan perlu mendapatkan perhatian khusus</p> |
| 2  | Bronkiktasis   | Layak*                      | Bronkiktasis (BE) merupakan penyakit yang menetap (irreversible). Pasien BE dalam kondisi stabil dapat diberikan Sinovac. Pasien BE yang menunjukkan gejala infeksi berupa demam tidak dapat diberikan Sinovac® 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 eksaserbasai atau infeksi yang ditandai dengan demam pemberian vaksin harus ditunda hingga eksaserbasai atau infeksi teratas.  |
| 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 Interstisial   | Layak*                      | Penderita penyakit paru interstisial dalam kondisi baik dan tidak dalam kondisi akut.   |
| 7. | Penyakit Autoimun (Penyakit Paru Interstisial yang disebabkan oleh Autoimun) | Belum layak                 | Penderita Penyakit Paru Interstisial 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.  |



## 7. 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  $37,5^{\circ}\text{C}$  dan tekanan darah  $> 140/90\text{ mmHg}$  vaksinasi ditunda hingga tekanan darah kembali ke batas normal. Keluhan dan tanda preeklamsia (kaki bengkak, sakit kepala, nyeri ulu hati, pandangan kabur, tekanan darah  $> 140/90\text{ mmHg}$ ), komplikasi akut dari penyakit penyerta lainnya, gangguan pembekuan darah, kelainan darah, defisiensi imun, dan konsumsi obat imunosupresan merupakan indikasi rujuk ke rumah sakit dan penundaan vaksinasi. Ibu hamil dengan riwayat COVID-19 maka pemberian vaksinnya dapat ditunda sampai 3 bulan setelah sembuh.

## 8. 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 5.3.



Tabel 5.3. 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.

## 9. *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* Jannsen 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.

## 10. 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, KIPI bersifat ringan dan akan hilang dengan sendirinya. KIPI 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 KIPI 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.

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA - TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIAN

## 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-γ 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> melisikan 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* kurang 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. 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 menyebakan 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 inadequat, atau Mtb yang resistan terhadap rifampisin dan isoniazid, pertimbangan vaksinasi pada wisatawan, tenaga kesehatan, dan individu yang tinggal di komunitas yang terpajan TB Resisten 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 imunosupresi seperti penghambat tumor nekrosis faktor alfa dan kortikosteroid, dan pasien HIV dewasa yang tinggal di area dengan prevalensi TB rendah.

### 3. 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* asimtotik 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 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.

## LAMPIRAN

### LAMPIRAN 1. REKOMENDASI DAN JADWAL VAKSINASI DEWASA CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

**Table 1** Recommended Adult Immunization Schedule by Age Group, United States, 2022

| Vaccine   | 19–26 years   | 27–49 years   | 50–64 years   | ≥65 years  |
|---|---|---|---|--|
| Influenza inactivated (IIV4) or Influenza recombinant (RIIV4) <b>or</b><br>Influenza live, attenuated (LAIV4) |   | 1 dose annually<br><b>OR</b>                          |   |  |
| Tetanus, diphtheria, pertussis (Tdap or d)  |   | 1 dose annually                                       |   |  |
| Measles, mumps, rubella (MMR)   |   |   | 1 dose Tdap, then Td or Tdap booster every 10 years                                     |  |
| Varicella (VAR)   |   | 2 doses<br>(if born in 1980 or later)                 | 1 or 2 doses depending on indication<br>(if born in 1957 or later)                      |  |
| Zoster recombinant (ZvZ)  |   | 2 doses for immunocompromising conditions (see notes) |   | 2 doses  |
| Human papillomavirus (HPV)  | 2 or 3 doses depending on age at initial vaccination or condition | 27 through 45 years                                   |   |  |
| Pneumococcal (PCV15, PCV20, PPSV23)   |   |   | 1 dose PCV15 followed by PPSV23<br>OR<br>1 dose PCV20 (see notes)                       | 1 dose PCV15 followed by PPSV23<br><b>OR</b><br>1 dose PCV20 |
| Hepatitis A (HepA)  |   |   | 2 or 3 doses depending on vaccine   |  |
| Hepatitis B (HepB)  |   |   | 2, 3, or 4 doses depending on vaccine or condition                                      |  |
| Meningococcal A, C, W, Y (MenACWY)  |   |   | 1 or 2 doses depending on indication, see notes for booster recommendations             |  |
| Meningococcal B (MenB)  |   |   | 2 or 3 doses depending on vaccine and indication, see notes for booster recommendations |  |
| <i>Haemophilus influenzae type b</i> (Hib)  |   |   | 1 or 3 doses depending on indication  |  |

■ Recommended vaccination for adults who meet age requirement, lack documentation of vaccination, or lack evidence of past infection  
■ Recommended vaccination for adults with an additional risk factor or another indication  
■ No recommendation/  
Not applicable



**REKOMENDASI JADWAL VAKSINASI DEWASA  
BERDASARKAN KONDISI MEDIS DAN INDIKASI LAINNYA,  
*CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION 2022***

**Table 2** Recommended Adult Immunization Schedule by Medical Condition or Other Indication, United States, 2022

| Vaccine                             | Pregnancy                    | Immuno-compromised (excluding HIV infection) | HIV infection CDA percentage and count<br><15% or >200/mm <sup>3</sup> | Asplenia, complement deficiencies        | End-stage renal disease, or on hemodialysis | Heart or lung disease; or alcoholism <sup>1</sup>                                      | Chronic liver disease                              | Diabetes  | Health care personnel <sup>2</sup>  | Men who have sex with men         |
|-------------------------------------|------------------------------|--|--|--|---|--|--|---|---|-----------------------------------|
| MMR                                 | Contraindicated              |  |  |  |   |  |  |   |   |                                   |
| Td/dp or Td                         | 1 dose Tdap each pregnancy   |  |  |  |   |  |  |   |   |                                   |
| LAIv4                               | Contraindicated <sup>#</sup> |  |  |  |   |  |  |   |   |                                   |
| MMR                                 | Contraindicated <sup>#</sup> |  |  |  |   |  |  |   |   |                                   |
| VAR                                 | Contraindicated <sup>#</sup> |  |  |  |   |  |  |   |   |                                   |
| RZV                                 |                              |  |  | 2 doses at age ≥19 years                 |   |  |  |   |   |                                   |
| HPV                                 | Not Recommended <sup>#</sup> | 3 doses through age 26 years                 |  |  |   | 2 or 3 doses through age 26 years depending on age at initial vaccination or condition |  |   |   |                                   |
| Pneumococcal (PCV15, PCV23, PPSV23) |                              |  |  |  |   | 1 dose PCV15 followed by PCV23 OR 1 dose PCV20 (see notes)                             |  |   |   |                                   |
| HepA                                |                              |  |  |  |   |  | 2 or 3 doses depending on vaccine                  |   |   |                                   |
| HepB                                | 3 doses (see notes)          |  |  |  |   |  | 2, 3, or 4 doses depending on vaccine or condition |   |   |                                   |
| MenACWY                             |                              |  |  |  |   |  |  | 1 or 2 doses depending on indication, see notes for booster recommendations             |   |                                   |
| MenB                                | Precaution                   |  |  |  |   |  |  | 2 or 3 doses depending on vaccine and indication, see notes for booster recommendations |   |                                   |
| Hib                                 |                              |  |  | 3 doses HSC <sup>3</sup> recipients only |   |  |  | Recommended vaccination based on shared clinical decision-making                        |   |                                   |
|                                     |                              |  |  |  |   |  |  |   | Recommended vaccination for adults with an additional risk factor or another indication | No recommendation/ Not applicable |
|                                     |                              |  |  |  |   |  |  |   | Contraindicated or not recommended—vaccine should not be administered.                  |                                   |
|                                     |                              |  |  |  |   |  |  |   | Vaccinate after pregnancy.  |                                   |



## LAMPIRAN 2. 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 susteran sembuh   |
| 2        | Tekanan Darah   |       | Jika tekanan darah $>180/110$ mmHg pengukuran tekanan darah diulang 5 (lima) sampai 10 (sepuluh) menit kemudian<br><br>Jika masih tinggi maka vaksinasi ditunda sampai terkontrol |
|          | Pertanyaan  | Ya    | Tidak   |
| 1        | Pertanyaan untuk vaksinasi ke-1<br><br>Apakah Anda memiliki riwayat alergi berat seperti sesak napas, Bengkak dan utkara seluruh badan atau reaksi berat lainnya karena vaksin? |       | Jika Ya: vaksinasi diberikan di Rumah Sakit   |
|          | Pertanyaan untuk vaksinasi ke-2<br><br>Apakah Anda memiliki riwayat alergi berat setelah divaksinasi COVID-19 sebelumnya?   |       | Jika Ya: merupakan kontraindikasi untuk vaksinasi ke-2  |
| 2        | Apakah Anda mengidap penyakit autoimun seperti lupus.   |       | Jika Ya, maka vaksinasi ditunda jika sedang dalam kondisi ekstrem atau belum terkendali   |
| 3        | Apakah Anda sedang mendapat pengobatan untuk gangguan pembekuan darah, kelainan darah, defisiensi imun dan penerima produk darah/transfusi?                                     |       | Jika Ya: vaksinasi ditunda dan dirujuk  |
| 4        | Apakah Anda sedang mendapat pengobatan immunsupressant 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   |                |
| Pertanyaan Nomor 7 dilanjutkan apabila terdapat penilaian kelemahan fisik pada sasan vaksinasi.   |                |
| 7 Pertanyaan tambahan bagi sasan lansia (>60 tahun):  |                |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Apakah Anda mengalami kesulitan untuk naik 10 anak tangga?</li> <li>2. Apakah Anda sering merasa lelah?</li> <li>3. Apakah Anda memiliki paling sedikit 5 dari 11 penyakit (Hipertensi, diabetes, kanker, penyakit paru kronik, serangan jantung, gagal jantung longistik, nyeri dada, asma, nyeri sendi, stroke dan penyakit ginjal)?</li> <li>4. Apakah Anda mengalami kesulitan berjalan kira-kira 100 sampai 200 meter?</li> </ol> <p>Apakah Anda mengalami penurunan berat badan yang bermakna dalam setahun terakhir?</p> |                |
| HASIL SKRINING :  |                |
| <input type="checkbox"/> LANJUT VAKSIN<br><input type="checkbox"/> TUNDA<br><input type="checkbox"/> TIDAK DIBERIKAN  |                |
| HASIL VAKSINASI   |                |
| Jenis Vaksin:   | Paraf petugas: |
| No. Batch:  |                |
| Tanggal vaksinasi:  |                |
| Jam Vaksinasi:  |                |

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

|   |  |
|---|--|
| HASIL OBSERVASI   |  |
| <input type="checkbox"/> Tanpa keluhan<br><input type="checkbox"/> Ada keluhan<br>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. Cooper NR, Nemerow GR. The role of antibody and complement in the control of viral infections. J Invest Dermatol 83:121s–127s, 1984.
18. Klimov VV. From basic to clinical immunology. Springer; 2019 Mar 6.
19. Bacchetta R, Gregori S, Roncarolo MG. CD4+ regulatory T cells: mechanisms of induction and effector function. Autoimmun Rev 4:491–496, 2005.
20. 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.
21. Palucka AK, Laupeze B, Aspord C, et al. Immunotherapy via dendritic cells. Adv Exp Med Biol 560:105–114, 2005.
22. Comparative trial of live attenuated measles vaccine in Hong Kong by intramuscular and intradermal injection. Bull World Health Organ 36:375–384, 1967.
23. Hoebe K, Janssen E, Beutler B. The interface between innate and adaptive immunity. Nat Immunol 5:971–974, 2004.
24. Van Duin D, Medzhitov R, Shaw AC. Triggering TLR signaling in vaccination. Trends Immunol 27:49–55, 2006.
25. Chen W, Gluud C. Vaccines for preventing hepatitis B in health-care workers. Cochrane Database Syst Rev:CD000100, 2005.
26. 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.
27. Reif K, Ekland EH, Ohl L, et al. Balanced responsiveness to chemoattractants from adjacent zones determines B-cell position. Nature 416:94–99, 2002.
28. MacLennan IC, Toellner KM, Cunningham AF, et al. Extrafollicular antibody responses. Immunol Rev 194:8–18, 2003.
29. Deenick EK, Hasbold J, Hodgkin PD. Decision criteria for resolving isotype switching conflicts by B cells. Eur J Immunol



- 35:2949–2955, 2005.
30. Sanders B, Koldijk M, Schuitemaker H. Inactivated viral vaccines. InVaccine analysis: strategies, principles, and control 2015 (pp. 45-80). Springer, Berlin, Heidelberg.
  31. Hajra D., Datey A., Chakravortty D. Attenuation Methods for Live Vaccines. In: Pfeifer B.A., Hill A. (eds) Vaccine Delivery Technology. Methods in Molecular Biology, vol 2183. 2021.
  32. Carrat F, Flahault A. Influenza vaccine: The challenge of antigenic drift. *Vaccine*. 2007;25(39–40):6852–62.
  33. Centers for Disease Control and Prevention. Types of Influenza Viruses [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
  34. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza. In: Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. 2015. p. 451–64.
  35. Monto AS. Epidemiology of influenza. *Vaccine*. 2008;26(SUPPL. 4):45–8.
  36. 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.
  37. Suntarattiwong P, Sian-nork C, Thongtipa P, Thawatsupha P. Influenza-associated hospitalization in urban Thai children. *Influenza Other Respi Viruses*. 2007;177–82.
  38. 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>
  39. 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).
  40. Kosasih H, Klimov A, Xiyan X, Lindstrom S. Surveillance of Influenza in Indonesia , 2003 – 2007. *Influenza Other Respi Viruses*. 2012;
  41. Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine*. 2003;21(16):1776–9.

42. Stephenson I, Zambon M. The Epidemiology of Influenza. *Occup Med* (Chic Ill). 2002;52(5):241–7.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Recombinant Influenza (Flu) Vaccine [Internet]. 2021. Available from: [https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa\\_flublok-vaccine.htm#anchor\\_1538681301827](https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa_flublok-vaccine.htm#anchor_1538681301827)
44. 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.
45. The top 10 causes of death [Internet]. Who.int. 2021 [3 March 2021].
46. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings L, Murdoch D. Viral pneumonia. *The Lancet*. 2011;377(9773):1264-1275.
47. Kalin M. Pneumococcal serotypes and their clinical relevance *Thorax*. 1998;53:159-162
48. 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).
49. 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;
50. Paton J, Trappetti C. *Streptococcus pneumoniae* Capsular Polysaccharide. *Microbiology Spectrum*. 2019;7(2).
51. Moberley S, Holden J, Tatham D, Andrews R. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;
52. 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.
53. Whitsett J, Wert S, Weaver T. Alveolar Surfactant Homeostasis



- and the Pathogenesis of Pulmonary Disease. Annual Review of Medicine. 2010;61(1):105-119.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Plotkin SA, Plotkin SL. The development of vaccines: how the past led to the future. Nature Reviews Microbiology. 2011 Dec;9(12):889-93.
59. 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>
60. 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.
61. 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](#)

62. 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.
63. 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.
64. Esposito S, Principi N. Impacts of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children. Journal of immunology research. 2015 Oct;2015.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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>
70. Centers for Disease Control and Prevention. Adult Immunization Schedule [Internet]. 2022. Available from: [Adult Immunization](#)



## Schedule by Vaccine and Age Group | CDC

71. Prevnar 13 (pneumococcal 13-valent conjugate vaccine [diphtheria CRM197 protein]), for intramuscular injection, prescribing information.  
<http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=501>
72. 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)
73. Bogaert D, Hermans PW, Adrian PV et al. Pneumococcal vaccines: an update on current strategies. *Vaccine*. 2004;22(17–18):2209–2220.
74. 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.
75. 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.
76. 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
77. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo W, Susilo A, et al. Pedoman Tatalaksana COVID-19. 2020.
78. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html#Basics>
79. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 2021.
80. World Health Organization Indonesia. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) World Health Situation Report - 1. 2020.
81. Worldometer. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC [Internet]. 2021. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>

82. World Health Organization. Key Things to Know About COVID-19 Vaccines [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/keythingstoknow.html>
83. 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>
84. Mallapaty S. Can COVID vaccines stop transmission? Scientists race to find answers. Nature. 2021;1–6.
85. 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>
86. 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>
87. Parasher A. COVID-19 : Current understanding of its pathophysiology , clinical presentation and treatment. 2020;1–9.
88. 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.
89. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. Clin Immunol. 2020;215.
90. Dhama K, Khan S, Sircar S. Coronavirus Disease 2019 – COVID-19. Clin Microbiol Rev. 2020;33(4).
91. 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.
92. John Hopkins University. COVID-19 Vaccines: Infographic [Internet]. 2021. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/coronavirus-vaccines-infographic>
93. Haque A, Pant AB. Efforts at COVID-19 vaccine development: Challenges and successes. Vaccines. 2020;8(4):1–16.



94. Halim M, Halim A, Tjhin Y. COVID-19 Vaccination Efficacy and Safety Literature Review. *J Clin Med Res*. 2021;3(1):1–10.
95. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing*. 2020;1–5.
96. 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>
97. 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>
98. 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>
99. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. 2021.
100. 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.
101. Mallapaty S. China COVID vaccine reports mixed results — what does that mean for the pandemic ? *Nature*. 2021;1–6.
102. Knoll MD, Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet*. 2021;397(10269):72–4.
103. 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)
104. 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.

105. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kelompok Komorbid bisa Divaksinasi, Begini Ketentuannya [Internet]. Available from: <https://www.kemkes.go.id/article/view/2102180001/kelompok-komorbid-bisa-divaksinasi-begini-ketentuannya.html>
106. 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/)
107. World Health Organization. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual Module: Responsding 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)
108. 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.
109. 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>
110. Perhimpunan Obstetri dan Ginekologi Indonesia. Rekomendasi Pogi Terkait dengan Melonjaknya Kasus Ibu Hamil Dengan Covid-19 dan Perlindungan Terhadap Tenaga Kesehatan. 2021.
111. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. Revisi - Rekomendasi PAPDI tentang Pemberian Vaksinasi COVID-19. 2021.
112. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Considerations: Preparing for the Potential Management of Anaphylaxis at COVID-19 Vaccine Sites. 2021;1–3.
113. Butler J. Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Efficacy. JAMA. 1993;270(15):1826.



114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. Oliver S. Overview of data to inform recommendations for booster doses of COVID-19 vaccines. Centers for Disease Control and Prevention. June 2021.
118. 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.
119. *World Health Organization*. Interim recommendations for heterologous COVID-19 vaccine schedules. 2021.
120. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical considerations for use of covid-19 vaccines currently approved or authorized in the United States. 2021.
121. 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.
122. 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.

123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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/covid-19/pregnancy/breastfeeding/)
127. Sia JK, Rengarajan J. Immunology of Mycobacterium tuberculosis infections. *Microbiology spectrum*. 2019 Jul 12;7(4):7-4.
128. 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: [https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/CoreCurriculum\\_TB-508.pdf](https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/CoreCurriculum_TB-508.pdf)
129. World Health Organization. BCG vaccine. 2021. Available form: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccines-quality/bcg>
130. Kaufmann SH, Weiner J, von Reyn CF. Novel approaches to tuberculosis vaccine development. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017 Mar 1;56:263-7.



131. Sable SB, Posey JE, Scriba TJ. Tuberculosis vaccine development: progress in clinical evaluation. Clinical microbiology reviews. 2019 Oct 30;33(1):e00100-19.
132. Centers for Disease Control and Prevention. BCG Vaccine [Internet]. 2016. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/prevention/bcg.htm>

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA - TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

# PANDUAN VAKSINASI UNTUK PENYAKIT PARU DAN PERNAPASAN PADA ORANG DEWASA

Didukung oleh:

