

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Hasil Penelitian Terdahulu

**Tabel 2.1 Penelitian terdahulu**

No	Penelitian	Judul penelitian	Hasil	Perbedaan dan persamaan
1.	Oh <i>et al.</i> , 2021	COVID-19 vaccine safety monitoring in the Republic of Korea: Februari 26, 2021 to April 30, 2021	Hasil penelitian ini menggunakan vaksin AstraZeneca dan mRNA (Pfizer-BioNTech), terdapat laporan berjumlah 16.196 efek samping serius dan non serius. Serius 538 (3,3%) seperti kematian, anafilaksis. dan non serius 15,658 (96,7%) mialgia, demam, sakit kepala. Tingkat laporan secara bertahap menurun dari 1,8% pada minggu pertama menjadi 0,3% pada minggu kedelapan	Perbedaan 1. Metode Prospektif, menggunakan sistem pemantauan 2. Waktu dan Tempat penelitian Persamaan 1. Jenis vaskin 2. Mengetahui reaksi KIPI
2.	Klugar <i>et al.</i> , 2021	Side Effects of mRNA-Based and Viral Vector-Based COVID-19 Vaccines among German Healthcare Workers	Pada penelitian ini terdapat efek samping yang menggunakan vaksin mRNA (Pfizer dan moderna) lokal (78,3%) dan sistemik (61%) kemudian untuk vaksin vektor virus. Efek samping lokal (70,4%) dan sistemik (87,2%). Reaksi lokal seperti nyeri di tempat suntikan, pembengkakan di tempat suntikan, kemerahan di tempat suntikan. Reaksi sistemik seperti sakit kepala, nyeri otot, malaise, menggigil dan nyeri sendi. efek samping serius (0,4%) Pada mRNA kemudian untuk vaksin viral vektor (3,2%).	Perbedaan 1. Kuisisioner Online 2. Waktu dan Tempat penelitian 3. Uji <i>Chi-Square</i> Persamaan 1. Jenis vaksin 2. Mengetahui reaksi KIPI 3. Retrospektif
3.	Safira <i>et al.</i> , 2021	Evaluasi Monitoring kejadian ikutan pasca imunisasi (KIPI) Vaksin Covid-19 (Coronavac) pada Tenaga Kesehatan di Rumah Sakit Imanuel Bandar Lampung	Data dari hasil penelitian yang diikuti oleh 124 orang, yang didapatkan pada tahap I untuk KIPI ringan (17,74%), Sedang (39,51%) dan berat (0,80%). Kemudian untuk dosis II KIPI ringan (16,12%), sedang (43,54%) dan berat (2,41%). Dari data tersebut pada tahap II dengan gejala sedang paling banyak terdapat KIPI. KIPI ringan seperti ngantuk, KIPI sedang seperti gatal demam, sakit kepala, nyeri otot, lesu, batuk, diare, muntah, kebas seluruh tubuh. KIPI berat seperti mata bengkak, ruam.	Perbedaan 1. Metode – Prospektif 2. Waktu dan Tempat penelitian 3. Uji <i>Chi-Square</i> Persamaan 1. Jenis vaksin 2. Mengetahui reaksi KIPI

## **B. Landasan Teori**

### **1. Corona Virus *Disease-19***

#### **a. Epidemiologi**

Kasus pneumonia dilaporkan pertama di wuhan pada akhir tahun 2019. Kasus ini berawal dari pasar ikan di wuhan. Lima pasien dirawat dengan *Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS)*. Peningkatan kasus meningkat pada saat 31 Desember 2019 sampai 3 Januari 2020, terdapat adanya pelaporan dengan 44 kasus. Dalam waktu kurang dari sebulan, telah menyebar ke china, korea selatan, jepang dan negara-negara lain (Susilo *et al.*, 2020).

Pada 11 Februari 2020, novel coronavirus disebut sebagai sindrom pernafasan akut parah coronavirus 2 (SARS-CoV-2) oleh komisi klasifikasi virus internasional kemudian *World Health Organization (WHO)* penyakit ini disebut Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Pada 30 Januari 2020 WHO telah mendeklarasikan COVID-19 sebagai darurat pada kesehatan global dan pada 11 Maret menandai sebagai pandemi.

Di Indonesia, terdapat dua kasus COVID yang dilaporkan pada 2 Maret 2020, kemudian data pada 31 Maret 2020 mengkonfirmasi 1.528 dan 136 angka kematian dengan angka kematian tertinggi yaitu 8,9% (Susilo *et al.*, 2020).

#### **b. Tranmisi**

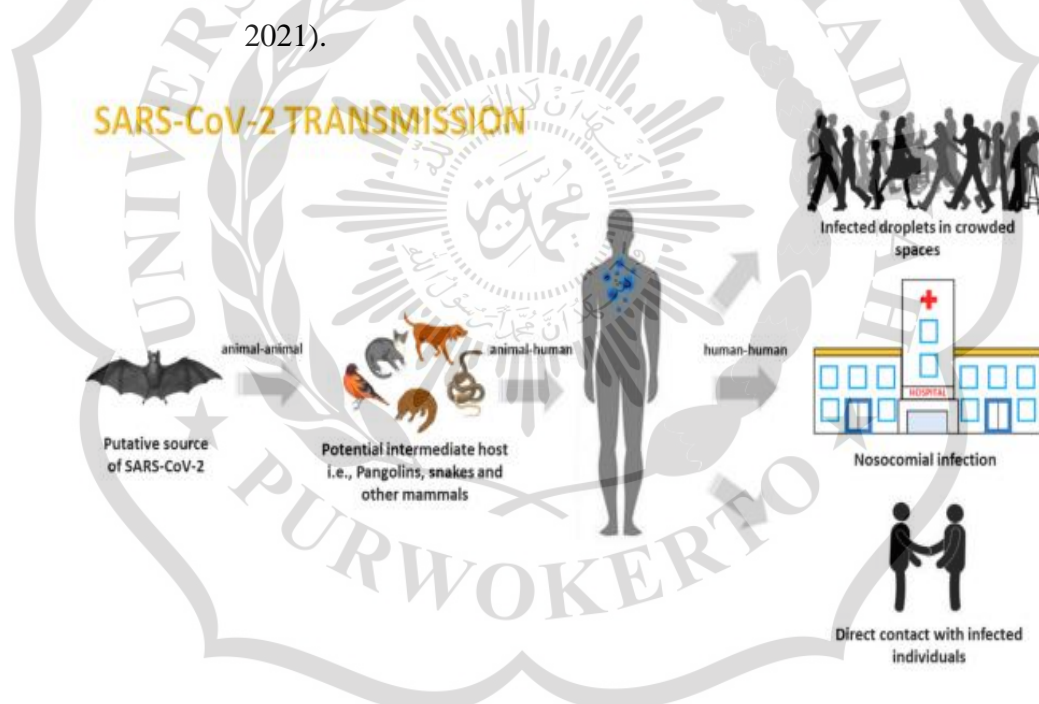
##### **1) Penularan dari hewan ke manusia**

Seperti yang telah diketahui bahwa, Penularan ini telah diidentifikasi berasal dari kelelawar tetapi telah ditularkan ke manusia. Sebuah studi yang dilakukan oleh Xiao *et al.* bahwa SARS-CoV dapat menular ke manusia, inang perantara harus ada karena CoV yang ada pada kelelawar jarang menginfeksi manusia. Dan melaporkan jika trenggiling liar telah diuji untuk virus corona yang mirip SARS-CoV-2 dengan hasil yang mayoritasnya positif, setelah dianalisis bahwa domain pengikat

reseptor tunggal dalam protein trenggiling CoV terdapat perbedaan kecil pada asam amino dari SARS-CoV-2. Data menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 mungkin dapat berpotensi dari rekombinasi trenggiling-CoV dan Bat-nCoV sebelum ditularkan ke manusia (Sharma *et al.*, 2021).

## 2) Penularan dari manusia ke manusia

Penularan ini seperti melalui aerosol, telah diakui bahwa bentuk penularan dari manusia ke manusia yaitu dengan tetesan pernafasan yang dikeluarkan dari orang yang terinfeksi. Seperti bersin dan batuk dapat membuat SARS-CoV-2 mengudara yang mengakibatkan adanya risiko penularan. Terdapat data yang menunjukkan jika penularan nisa terjadi dengan benda mati yang terkontaminasi disebut sebagai transmisi fomite (Sharma *et al.*, 2021).



**Gambar 2.1. Representasi cara penularan COVID-19 yang bersifat zoonosis (Sharma *et al.*, 2021)**

### c. Virologi

Coronavirus terdiri dari empat protein struktural: protein nukleokapsid (N) membentuk kapsid heliks untuk mengakomodasi genomnya. Seluruh struktur selanjutnya dikelilingi oleh selubung lipid, yang terbuat dari protein S (spike), E (amplop) dan M

(membran). Membran dan protein selubung diperlukan untuk perakitan virus dan protein lonjakan untuk masuknya virus dan pengenalan sel inang. Protein spike membentuk tonjolan besar (Peplomers) di permukaan virus (F. Li, 2016). Coronavirus milik keluarga Coronaviridae dan dibagi menjadi alpha ( $\alpha$ -CoV), beta ( $\beta$ -CoV), gamma ( $\gamma$ -CoV), dan delta ( $\delta$ -CoV) coronavirus. Virus alfa dan betacorona dapat menginfeksi mamalia, dan virus yang ditemukan pada manusia secara genetik mirip dengan genus  $\beta$ -CoV (Letko *et al.*, 2020).

Pada Januari 2020 Urutan genom SARS-CoV-2 telah terbukti 96% sama atau identik dengan genom kelelawar coronavirus (batCoV) RaTG13 dan 80% identik dengan genom SARS-CoV, tapi tetap ada perbedaan yang signifikan seperti urutan protein 8a dalam genom SARS-CoV tidak terdapat di 2019-nCoV. Pada urutan protein 8b SARS-CoV-2 yaitu 37 asam amino lebih lama dibandingkan di SARS-CoV (Mohamadian *et al.*, 2020).

## 2. Vaksin

### a. Pengertian Vaksin

Vaksin merupakan Produk biologi, mengandung antigen berupa mikroorganisme atau zat yang sudah diolah sedemikian rupa. Vaksin dikembangkan untuk memberikan kekebalan dan mencegah infeksi, dan ketika diberikan kepada seseorang, secara aktif dapat menimbulkan kekebalan spesifik terhadap suatu penyakit tertentu dengan tujuan menghindari penularan dan kemungkinan sakit. Cara vaksin melindungi tubuh yaitu dengan mengingat virus pembawa dan mengetahui cara melawannya. Tujuan dari vaksinasi adalah untuk memutus rantai penularan penyakit, menghentikan wabah, mengeliminasi bahkan mengradikasi (memusnahkan atau menghilangkan) penyakit (Kemenkes, 2021).

Herd Immunity adalah situasi di mana kebanyakan orang kebal dengan penyakit tertentu. Kekebalan kelompok akan timbul dampak tidak langsung (*indirect effect*), akan terlindunginya kelompok

masyarakat yang rentan dan tidak memenuhi syarat untuk vaksinasi. Kondisi ini hanya bisa tercapai jika tingkat vaksinasi yang tinggi dan merata (Kemenkes, 2021).

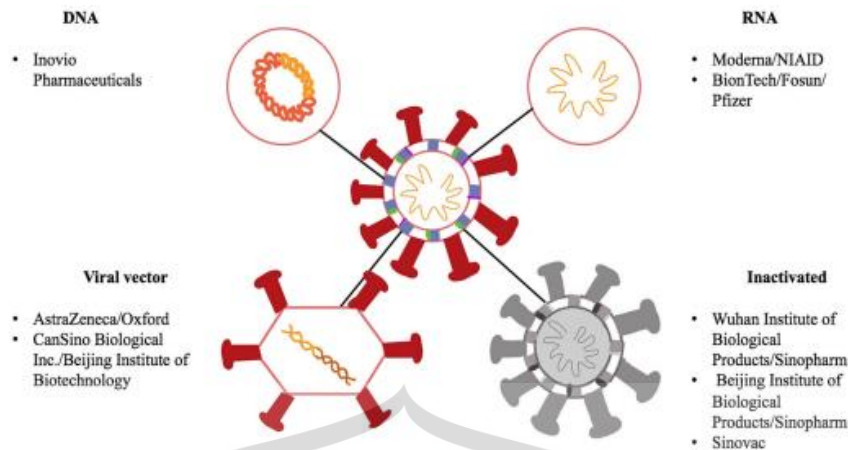
Pengembangan vaksin memerlukan proses yang panjang, biasanya membutuhkan waktu 10-15 tahun, vaksin tercepat yang pernah dikembangkan yaitu untuk gondok yang membutuhkan waktu kurang lebih 5 tahun. Maka suatu tantangan yang baru untuk mengembangkan vaksin COVID-19 dalam rentang 12-24 bulan. Pengembangan vaksin COVID-19 melalui beberapa tahap, tahap pertama yaitu tahap eksplorasi yang melibatkan laboratorium dasar dan pemodelan komputasi untuk mengidentifikasi alami atau sintetis yang akan digunakan sebagai kandidat vaksin. Kemudian tahap kedua yaitu studi pra-klinis yang melibatkan kultur sel dan kultur jaringan kemudian diuji coba pada hewan untuk menilai keamanan, imunogenisitas dan kemampuan untuk dapat memicu respon imun (Sharma *et al.*, 2020).

Kemudian uji klinis manusia yang menguji keamanan dan imunogenisitas pada kelompok kecil setelah itu kelompok besar selama 3 fase, fase 1 keamanan pada tahap ini vaksin diberikan kepada manusia pada sejumlah kecil individu yang sehat dan imunokompeten untuk menguji keamanan, ketepatan dosis dan memeriksa respon imun sebagai efek sekunder. Fase 2 keamanan diperluas yaitu vaksin diberikan kepada ratusan orang yang dibagi menjadi beberapa kelompok berdasarkan demografi, fase ini dilakukan untuk memastikan keamanan, ketepatan dosis, interval antar dosis, memeriksa respon imun, efek sekunder dan menentukan dosis yang tepat yang akan digunakan pada uji coba fase 3. Fase 3 khasiat yaitu uji coba pada skala besar dan vaksin akan diberikan pada ribuan orang untuk mengevaluasi kemanjurannya, kemanjuran vaksin sendiri sebagai persentase yaitu berkurangnya tingkat kejadian penyakit pada kelompok yang vaksinasi dibandingkan dengan placebo. Setelah uji klinis pada manusia telah dilakukan,

keamanan dan kemanjuran klinis telah ditentukan lalu akan melakukan tinjauan dan persetujuan (Sharma *et al.*, 2020).

## **b. Jenis Vaksin**

Jenis vaksin COVID-19 banyak digunakan di Indonesia saat pandemi ialah vaksin virus yang tidak aktif (*inactivated virus*) dikembangkan oleh Sinovac. Vaksin virus yang dilemahkan menggunakan bentuk virus yang telah dilemahkan sehingga tidak menyebabkan penyakit, tetapi tetap menghasilkan respon imun. Kemudian vaksin mRNA yang dikembangkan oleh Pfizer-BioNTech dan Moderna. Vaksin RNA dan DNA adalah pendekatan mutakhir yang menggunakan RNA atau DNA rekayasa genetika untuk menghasilkan protein yang dengan sendirinya memicu respons imun dengan aman. Kemudian vaksin vektor virus (adenovirus) yang dikembangkan oleh Astra-Zeneca, Johnson & Johnson, dan Sputnik. Vaksin vektor virus menggunakan virus yang telah direkayasa secara genetik sehingga tidak dapat menyebabkan penyakit, tetapi menghasilkan protein virus corona untuk menghasilkan respons imun dengan aman. Dan terdapat vaksin subunit protein yang dikembangkan oleh Novavax. Vaksin berbasis protein menggunakan fragmen protein atau cangkang protein yang tidak berbahaya yang meniru Covid-19 untuk menghasilkan respons imun dengan aman (Mascellino *et al.*, 2021).



Gambar 2.2. Representasi SARS-CoV-2 bersama dengan berbagai komponen virus sebagai target vaksin (Sharma *et al.*, 2020)

### c. Keamanan Vaksin

Keamanan vaksin yang diproduksi secara masal, sudah melalui beberapa proses yang lama serta dapat memenuhi persyaratan seperti keamanan, khasiat, stabilitas dan efisien dari segi biaya. Sedangkan untuk uji klinis dapat dipastikan dengan memiliki beberapa fase yang benar dan mengikuti aturan sains dan standar kesehatan. vaksin disediakan setelah sudah terbukti aman dan lolos uji klinis, dan diberikan izin untuk digunakan dalam keadaan darurat (*Emergency Use of Authorization/EUA*) dari BPOM (Kemenkes, 2021).

Vaksin diberikan kepada orang yang sehat, ada beberapa yang tidak boleh melakukan vaksinasi ini yaitu :

- 1) Demam pada suhu  $> 37,5$  °C,
- 2) Orang yang mengalami alergi berat setelah vaksinasi,
- 3) Orang yang memiliki tekanan darah  $> 180/110$  mmHg,
- 4) Vaksinasi di tunda, jika kondisi akut atau belum terkendali bagi orang yang mengidap penyakit autoimun,
- 5) Jika melakukan pengobatan untuk gangguan pembekuan darah, defisiensi imun.

### 3. Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI)

#### a. Pengertian Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI)

Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) atau *Adverse Event Following Immunization* (AEFI) Merupakan setiap kejadian medis yang tidak diinginkan yang terjadi setelah imunisasi dan tidak selalu memiliki hubungan sebab akibat dengan penggunaan vaksin (WHO, 2019).

#### b. Klasifikasi KIPI

Jenis-jenis vaksin yang telah digunakan pada program imunisasi nasional jika sudah mengikuti aturan yaitu cara pengelolaan dan pemberiannya sesuai dengan SOP maka akan efektif dan aman. Pada kasus-kasus KIPI tidak semuanya berhubungan dengan vaksinasi, dan tidak semuanya terjadi pada kausalitas dengan vaksin. Dalam menentukan KIPI maka diperlukan informasi tentang frekuensi KIPI.

KIPI dapat dibagi menjadi 5 kategori yaitu, reaksi yang terkait dengan produk vaksin, reaksi yang terkait dengan cacat mutu vaksin, reaksi yang terkait kekeliruan prosedur imunisasi, reaksi kecemasan yang terkait dengan imunisasi, dan reaksi kejadian koinsiden (WHO, 2020c).

#### c. Epidemiologi KIPI

KIPI akan muncul ketika telah melakukan pemberian vaksin dalam dosis yang besar, KIPI belum tampak ketika jumlah dosis masih terbatas oleh karena itu untuk mengetahui dan menilai jumlah KIPI harus melakukan penelitian uji klinis pada sampel yang besar yang disebut *Post Marketing Surveillance* (PMS) sampelnya yaitu dosis vaksin dan orang. Tujuan adanya PMS yaitu mengetahui keamanan dari vaksin ketika pemakaian sudah luas dimasyarakat dan juga untuk memonitor (Hadinegoro, 2016).

*World Health Organization* (WHO) merekomendasikan untuk pengumpulan sistematis, menganalisis dan mengevaluasi efek samping medis setelah melakukan imunisasi, tujuan dari surveilans

keamanan vaksinasi yaitu mendeteksi dini dan menganalisis efek samping agar dapat memungkinkan, ketepatan dan kecepatan tanggapan terhadap masalah KIPI akan mengurangi dampak negative pada kesehatan setiap individu pada program vaksinasi (Pan *et al.*, 2021).

Menurut *committee of the institute of medicine (IOM)* data KIPI sangat sulit didapatkan karena, kurang memahami mekanisme biologi gejala KIPI, kurang akurat dan kurang rincinya data kasus KIPI, belum meluas dan belum menyeluruh surveilans KIPI, dalam jangka panjang belum bisa melakukan surveilans KIPI, pada jumlah kasus besar masih kurangnya publikasi KIPI.

#### **d. Gejala KIPI**

Gejala klinis bisa muncul dengan cepat maupun lambat, semakin cepat KIPI maka makin berat gejalanya. Beberapa gejala reaksi bisa terjadi setelah vaksinasi, seperti reaksi lokal yaitu nyeri ditempat suntikan, kemerahan. Kemudian reaksi sistemik yaitu demam, sakit kepala, batuk, muntah, kehilangan nafsu makan, diare, nyeri sendi dan kondisi autoimun (An *et al.*, 2021).

KIPI memiliki jenis yaitu serius dan non serius atau parah, KIPI yang serius yaitu mengakibatkan rawat inap, perpanjangan rawat inap, kecacatan, mengancam jiwa dan kematian (Pan *et al.*, 2021).

Standar keamanan dari vaksin harus lebih tinggi dari standar keamanan obat. Karena umumnya dibuat untuk orang yang sakit, vaksin ditujukan untuk orang sehat terutama bayi. maka, toleransi terhadap efek samping vaksin harus lebih kecil dari pada obat. Tidak ada vaksin aman tanpa efek samping. Maka, setelah imunisasi harus dipantau, untuk memastikan tidak ada KIPI (reaksi cepat). pemantauan umumnya selama 15 menit setelah imunisasi. (WHO, 2016).

## e. Faktor yang Dapat Mempengaruhi KIPI

### 1) Usia

Penurunan KIPI yang dilaporkan sebagian gejala melalui peningkatan usia dari proporsi tertinggi dalam rentang usia 18-30 tahun menjadi 31-45 tahun kemudian 46-60 tahun dan ke proporsi terendah yaitu dalam rentang usia > 60 tahun. KIPI menurun drastis setelah berusia 30 tahun. Pengaruh signifikan rentang usia terhadap KIPI terlihat pada gejala demam, sakit kepala, nyeri badan, sesak nafas, detak jantung cepat, dan sakit tenggorokan (Tran *et al.*, 2020).

### 2) Jenis kelamin

Pada hampir semua gejala, persentase wanita yang melaporkan memiliki gejala KIPI lebih tinggi dari pada pria yang menunjukkan wanita lebih sering mengeluhkan KIPI dari pada pria. Perbedaan yang signifikan terlihat pada gejala seperti sakit kepala, pusing, nyeri, kelelahan. Terdapat gejala gastrointestinal seperti sakit perut, mual, kehilangan nafsu makan, dan muntah. Terdapat gejala yang muncul sedikit lebih umum pada pria yaitu hipertensi (Tran *et al.*, 2020).

### 3) Jenis vaksin

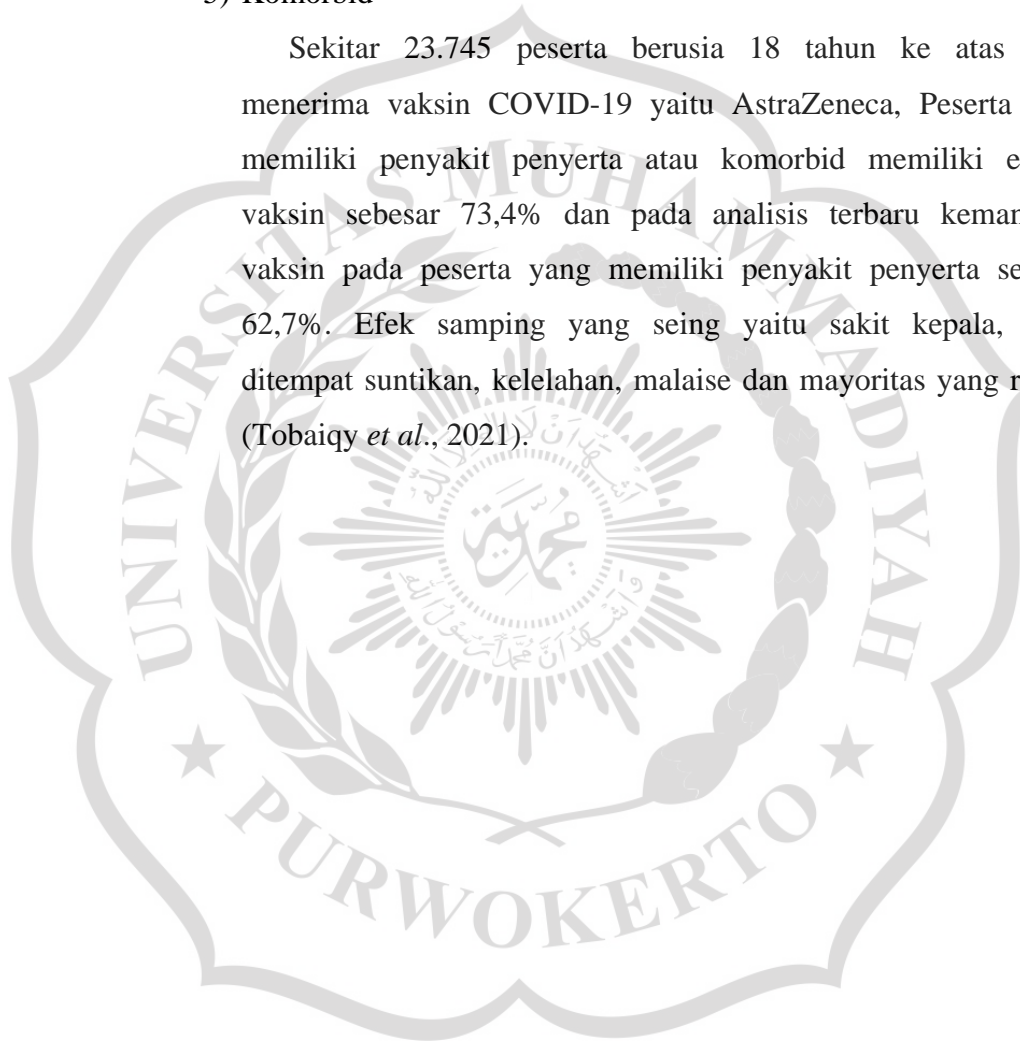
Efek samping lokal yang terkait dengan tempat suntikan, banyak terjadi pada mRNA dibandingkan kelompok vaksin vektor virus. Dari vaksin berbasis mRNA dan penerima vaksin yang berbasis vektor virus melaporkan efek samping lokal seperti nyeri ditempat suntikan yaitu efek samping lokal yang paling umum, kemudian pembengkakan ditempat suntikan, kemerahan ditempat suntikan. secara signifikan lebih umum pada kelompok vaksin berbasis mRNA. Sebaliknya efek samping sistemik lebih banyak terjadi pada vaksin vektor virus, Secara umum sistemik yang paling sering adalah sakit kepala, kelelahan, nyeri otot, malaise, nyeri sendi (Klugar *et al.*, 2021).

#### 4) Reaksi Alergi

Secara umum peserta dengan memiliki alergi sedikit lebih tinggi melaporkan KIPI dibandingkan peserta yang tidak memiliki KIPI. Peserta yang memiliki riwayat alergi secara signifikan mengalami ruam atau memar, kelelahan, nyeri, bengkak ditempat suntikan dan kedinginan (Tran *et al.*, 2020).

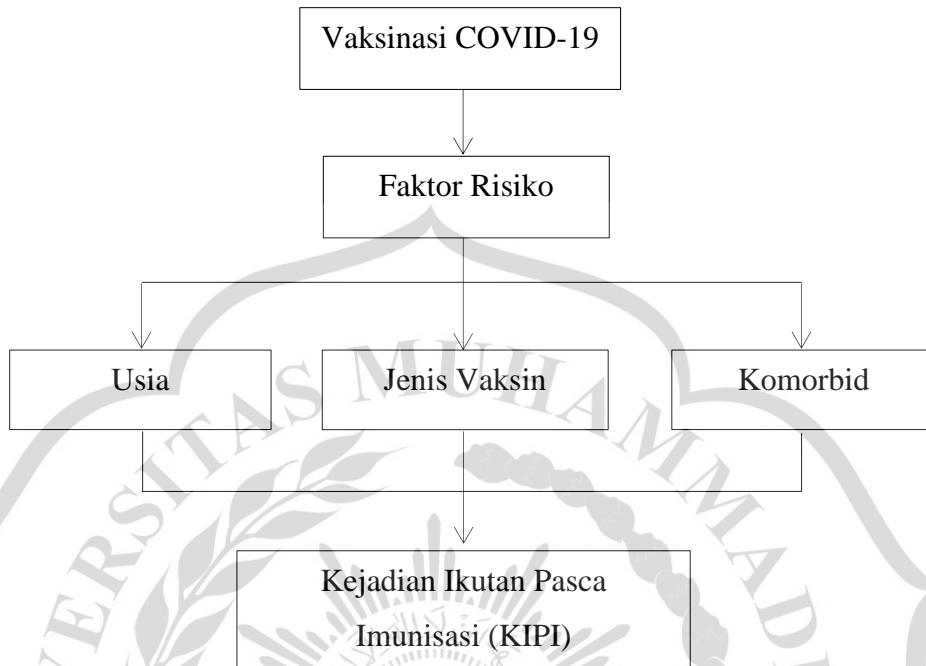
#### 5) Komorbid

Sekitar 23.745 peserta berusia 18 tahun ke atas telah menerima vaksin COVID-19 yaitu AstraZeneca, Peserta yang memiliki penyakit penyerta atau komorbid memiliki efikasi vaksin sebesar 73,4% dan pada analisis terbaru kemanjuran vaksin pada peserta yang memiliki penyakit penyerta sebesar 62,7%. Efek samping yang sering yaitu sakit kepala, nyeri ditempat suntikan, kelelahan, malaise dan mayoritas yang ringan (Tobaiqy *et al.*, 2021).



### C. Kerangka Konsep

Alur kerangka konsep pada penelitian ini ditunjukkan pada Gambar 2.3. berikut.



**Gambar 2.3. Kerangka konsep penelitian**

### D. Kerangka Empiris

Kerangka empiris pada penelitian yang dilakukan sebagai berikut:

1. Adanya Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi pada Vaksinasi Covid-19 di beberapa Puskesmas Kabupaten Purbalingga diketahui dari hasil Kuesioner yang terdokumentasi di Puskesmas setempat.
2. Penerima vaksin yang mengalami Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi akan melaporkan gejala-gejala yang terjadi kepada tenaga kesehatan di Puskesmas tempat diterimanya vaksin tersebut.