

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

Vaksin adalah sebuah preparat yang digunakan untuk merangsang respon imun tubuh terhadap penyakit. Vaksin biasanya diberikan melalui suntikan jarum, tetapi beberapa dapat diberikan melalui mulut atau disemprotkan ke hidung.¹⁸ Di Indonesia banyak vaksin yang dipakai dalam proses vaksinasi dan salah satu vaksinnya adalah vaksin Astrazeneca. Vaksin Astrazeneca juga dikenal sebagai AZD1222 atau ChAdOx1-S (rekombinan), dikembangkan oleh Universitas Oxford, Inggris, yang terdiri dari rekombinan tunggal, vektor adenovirus simpanse yang memiliki sifat replikasi yang rendah pada *encoding S glycoprotein* dari SARS-CoV-2.¹⁹

Produksi vaksin terbagi menjadi beberapa metode seperti menggunakan alat percobaan seperti hewan atau tumbuhan. Produksi vaksin virus pada kultur sel hewan dapat dilakukan dengan menggunakan lini sel primer, diploid, atau kontinu (continuous/transformed). Setiap lini sel, setiap jenis virus, dan setiap jenis vaksin membutuhkan proses produksi dan pemurnian tertentu. Media harus dipilih semirip mungkin dengan kondisi sebenarnya, kondisi produksi, dan jenis proses.²⁰ Penggunaan tanaman transgenik untuk memproduksi protein rekombinan sangat tergantung pada jenis protein dan pengaplikasiannya.²¹ Astrazeneca menggunakan perantara hewan simpanse¹²

Perkembangan vaksin baru sangat panjang, rumit dan membutuhkan biaya. Vaksin dapat memiliki efek samping yang tidak dapat diterima, atau memperburuk penyakit

yang seharusnya dicegah. Efek samping vaksin meskipun terjadi dalam frekuensi rendah, kontraindikasi, dan potensi interaksi obat lain harus dijelaskan pada pasien penerima vaksin secara jelas.

Rhinovirus dan *Coronavirus* menjadi penyebab paling umum dari beberapa gejala flu yang kita alami. Penelitian intensif telah menghasilkan ciri-ciri imunogen, epitop pada patogen yang dapat dikenali oleh sel T dan sel B. Hal tersebut memungkinkan para ahli imunologi untuk membuat kandidat vaksin yang memaksimalkan aktivasi elemen selular dan humoral terhadap suatu penyakit.

Imunisasi adalah proses memunculkan keadaan imun protektif terhadap penyakit atau patogen. Proteksi seseorang terhadap suatu penyakit didapat melalui paparan patogen yang diikuti pemulihan. Vaksinasi adalah paparan yang disengaja dengan modifikasi bentuk atau bagian dari patogen yang tidak menyebabkan penyakit (vaksin).

22

Imunitas bisa didapat melalui infeksi, vaksinasi, melalui transfer antibodi atau limfosit dari individu yang memiliki imun aktif terhadap suatu penyakit

- Imun aktif adalah jika individu yang terpapar antigen dari mikroba yang mengaktivasi sistem imun untuk membasmi infeksi dan mengembangkan resistensi (sistem memory) terhadap infeksi selanjutnya oleh mikroba yang sama.
- Imun pasif adalah jika *T naive* individu menerima antibodi atau sel (limfosit pada hewan coba) dari individu lain yang sudah kebal terhadap infeksi. Imun

pasif berguna untuk memberikan kekebalan (sistem memori) dengan cepat namun tidak menyebabkan resistensi jangka panjang (seperti imun aktif).²³

Tiga faktor kunci yang harus diingat dalam pengembangan vaksin:

1. Vaksin harus aman,
2. Efektif dalam mencegah infeksi, dan
3. Sesuai dengan populasi

Pertimbangan populasi dapat mencakup lokasi geografis, akses ke kelompok sasaran (yang mungkin memerlukan beberapa vaksinasi), komplikasi infeksi atau komplikasi dari status gizi dan, biaya.

Setelah vaksin dibuat dengan pertimbangan keamanan, efektif dan sesuai, vaksin akan digunakan atau diberikan kepada masyarakat. Vaksin dikatakan berhasil ketika vaksin tersebut berhasil mengaktifkan sistem imun (humoral dan/atau *cell-mediated pathway*). Vaksin dapat mengaktifkan sistem imun melalui beberapa cara sesuai dengan klasifikasinya seperti; vaksin yang dilemahkan, vaksin yang tidak aktif atau dibunuh, vaksin subunit, vaksin vektor rekombinan, vaksin DNA.

Vaksin yang dilemahkan merupakan mikroorganisme yang dimodifikasi dari kemampuan yang menyebabkan patogenitas / penyakit tetapi mempertahankan kapasitasnya untuk melakukan pertumbuhan lambat. Hal tersebut menyebabkan sistem imun terhadap penyakit.

Vaksin yang tidak aktif atau dibunuh diproses melalui cara dipanaskan atau secara kimiawi sehingga membuat patogen tidak mampu bereplikasi, tapi masih

mampu memungkinkan untuk menginduksi respon imun setidaknya beberapa imunogen (antigen) yang terkandung dalam organisme. Cara ini harus memperhatikan epitop dari patogen

Vaksin subunit merupakan vaksin yang hanya menggunakan makromolekul spesifik yang dimurnikan, berasal dari patogen, atau dikenal dengan subunit. Memiliki 3 pengaplikasian yang umum seperti menggunakan eksotoksin patogen yang tidak aktif (toksoid), polisakarida kapsuler terisolasi atau glikoprotein pada permukaan mikroorganisme, dan antigen protein rekombinan yang dimurnikan

Vaksin DNA didasarkan pada DNA plasmid yang mengkode protein antigen. Vaksin ini langsung disuntikan pada otot penerima sehingga mengarah pada aktivasi MHC pada sistem imun.

Vaksin vektor rekombinan memiliki keuntungan mempertahankan sifat lemah pada vaksin dan menghindari kemungkinan vaksin menjadi patogen kembali. Gen individu yang mengkodekan antigen, terutama faktor virulensi dari patogen dapat digabungkan dengan virus atau bakteri yang telah dilemahkan sebagai mikroorganisme pembawa antigen. Virus dan bakteri yang telah dilemahkan merupakan vektor dari patogen yang dimaksudkan untuk vaksin. Virus dan bakteri tersebut merupakan vektor rekombinan. Vektor rekombinan harus melalui proses yang panjang dan terlisensi hidup dan dilemahkan, setelah itu ditambahkan antigen patogen.²²

Vaksin COVID-19 AstraZeneca ini menggunakan vektor adenovirus yang berasal dari simpanse. Vaksin ini memiliki kemampuannya untuk menginduksi respons

humoral dan seluler yang kuat. Vaksin COVID-19 AstraZeneca, juga dikenal sebagai AZD1222 atau ChAdOx1-S (rekombinan), dikembangkan oleh Universitas Oxford, Inggris, dan AstraZeneca, dan merupakan vaksin bervektor adenovirus simpanse yang memiliki sifat kekurangan replikasi yang mengekspresikan *spike* gen glikoprotein SARS CoV-2.

Vaksin COVID-19 AstraZeneca memiliki karakteristik pada SARS-CoV-2 S immunogen yang mengekspresikan kode genetik belum dimodifikasi untuk menstabilkan S-protein. Adenovirus tidak berkapsul, partikel ikosahedral pada virionnya, dan mengandung satu salinan genom DNA untai ganda. Pada jaringan plasminogen terdapat protein SARS-CoV-2 yang menyatu dengan menggunakan promotor cytomegalovirus manusia yang dimodifikasi dan untaian hormon polyadenylation pertumbuhan sapi.

Vaksin COVID-19 AstraZeneca memiliki beberapa kandungan dalam satu dosis (0,5ml) diantaranya mengandung 5×10^{10} partikel virus ChAdOx1-S (rekombinan). Vaksin ini diproduksi dalam 293 sel ginjal embrionik manusia yang dimodifikasi secara genetik (HEK). Selain ChAdOx1-S (rekombinan), produk ini juga mengandung eksipien L-histidin, L-histidin hidroklorida monohidrat, magnesium klorida heksahidrat, polisorbitat 80, etanol, sukrosa, natrium klorida, dinatrium edetat dihidrat dan air untuk injeksi.

Vaksin COVID-19 AstraZeneca memiliki farmakokinetik dari dua penelitian biodistribusi menunjukkan, setelah injeksi, virus tidak bereplikasi atau bertahan, dan

tidak di distribusikan dalam tubuh di luar tempat injeksi dengan cara yang signifikan secara klinis.¹²

Vaksin COVID-19 AstraZeneca memiliki kontraindikasi yaitu pada orang yang mengalami reaksi anafilaksis setelah dosis pertama. Orang dengan riwayat anafilaksis ini tidak boleh menerima dosis kedua dari vaksin yang sama. Orang yang pernah mengalami TTS (sindrom pembekuan darah yang sangat jarang dikombinasikan dengan jumlah trombosit yang rendah) setelah dosis pertama vaksin ini tidak boleh menerima dosis kedua dari vaksin yang sama.

Keamanan vaksin COVID-19 AstraZeneca pada populasi tertentu di antaranya pada individu berusia 65 tahun ke atas. Pada individu berusia 65 tahun ke atas memiliki risiko COVID-19 parah dan kematian meningkat tajam seiring bertambahnya usia. Uji klinis fase 3 menunjukkan serokonversi terhadap gejala COVID-19 sebesar 83,5% pada individu berusia 65 tahun ke atas. Data uji coba juga menunjukkan bahwa vaksin tersebut aman untuk kelompok usia ini. Dosis *booster* direkomendasikan untuk kelompok penggunaan prioritas tertinggi dan tinggi seperti orang dewasa yang lebih tua, diberikan 4-6 bulan setelah selesainya seri primer.

Efek pada populasi lain yaitu pada individu dengan penyakit penyerta dan kondisi kesehatan tertentu seperti diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular dan pernapasan, penyakit neurodegeneratif, dan obesitas telah diidentifikasi sebagai peningkatan risiko penyakit COVID-19 yang parah dan kematian. Data efektivitas vaksin setelah 2 dosis menunjukkan profil keamanan dan efektivitas yang serupa untuk orang dengan penyakit penyerta. Dosis booster direkomendasikan untuk kelompok

penggunaan prioritas tertinggi dan tinggi seperti orang dengan komorbiditas, diberikan 4-6 bulan setelah selesainya seri primer.

Efek vaksin COVID-19 AstraZeneca pada anak-anak dan remaja di bawah usia 18 tahun dari data terbatas didapatkan hasil tentang efektivitas atau keamanan untuk orang di bawah usia 18 tahun untuk vaksin COVID-19 AstraZeneca. Vaksinasi individu dalam rentang usia ini dengan vaksin ini tidak direkomendasikan secara rutin, hingga terdapat data penelitian lebih lanjut.

Pada wanita hamil dengan COVID-19 berisiko lebih tinggi terkena penyakit parah, dengan peningkatan risiko masuk ke unit perawatan intensif dan ventilasi invasif, dibandingkan dengan wanita tidak hamil pada usia reproduksi. COVID-19 dalam kehamilan juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kelahiran prematur, dan neonatus yang membutuhkan perawatan intensif neonatus. Ini juga dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian ibu. Wanita hamil yang lebih tua (berusia 35 tahun), atau memiliki indeks massa tubuh yang tinggi, atau memiliki penyakit penyerta seperti diabetes atau hipertensi memiliki risiko khusus untuk hasil yang serius dari COVID-19.

Studi toksikologi perkembangan dan reproduksi (DART) belum menunjukkan efek berbahaya dari vaksin pada hewan hamil dan keturunannya. Dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil, kehamilan dikaitkan dengan tingkat trombosis, trombositopenia, dan perdarahan yang lebih tinggi. Bukti saat ini tidak menunjukkan bahwa wanita hamil memiliki risiko TTS yang lebih besar daripada wanita tidak hamil.

WHO telah menyatakan bahwa wanita hamil dikategorikan sebagai kelompok prioritas untuk vaksinasi COVID-19, mengingat peningkatan risiko COVID-19 pada wanita hamil yang kurang baik. WHO merekomendasikan penggunaan vaksin COVID-19 AstraZeneca pada wanita hamil ketika manfaat vaksinasi bagi wanita hamil lebih besar daripada potensi risikonya.

Rekomendasi WHO terhadap penggunaan vaksin pada wanita menyusui dan tidak menyusui adalah sama besar. Hal ini didasarkan pada pertimbangan berikut: menyusui menawarkan manfaat kesehatan yang substansial bagi wanita menyusui dan anak-anak mereka yang disusui; efektivitas vaksin diharapkan serupa pada wanita menyusui seperti pada individu yang tidak menyusui. Belum tersedia data tentang potensi manfaat atau risiko vaksin untuk anak-anak yang disusui. Namun, karena vaksin AstraZeneca bukanlah vaksin virus hidup, maka secara biologis dan klinis tidak mungkin menimbulkan risiko bagi anak yang menyusui.¹⁹

Efek samping yang dirasakan pada beberapa populasi umum menunjukkan nyeri otot, sakit kepala, demam, mati rasa, sakit otot mata, gejala gastrointestinal, sakit tenggorokan, jantung berdebar, hilang indra perasa/penciuman, nafas pendek. Bahkan dari sumber lain ada tambahan efek samping seperti kelelahan, mialgia, sakit punggung, sakit sendi, menggigil, gangguan tidur.²⁴

Efek samping tersebut bisa terjadi karena ada gangguan pada bekuan darah/*blood clots*. Ketika *blood clots* terjadi di pembuluh darah otak bisa mengakibatkan sakit kepala. Apabila terjadi di pembuluh darah kaki akan mengakibatkan sakit pada area tersebut.²⁵ Gangguan pada bekuan darah atau *blood*

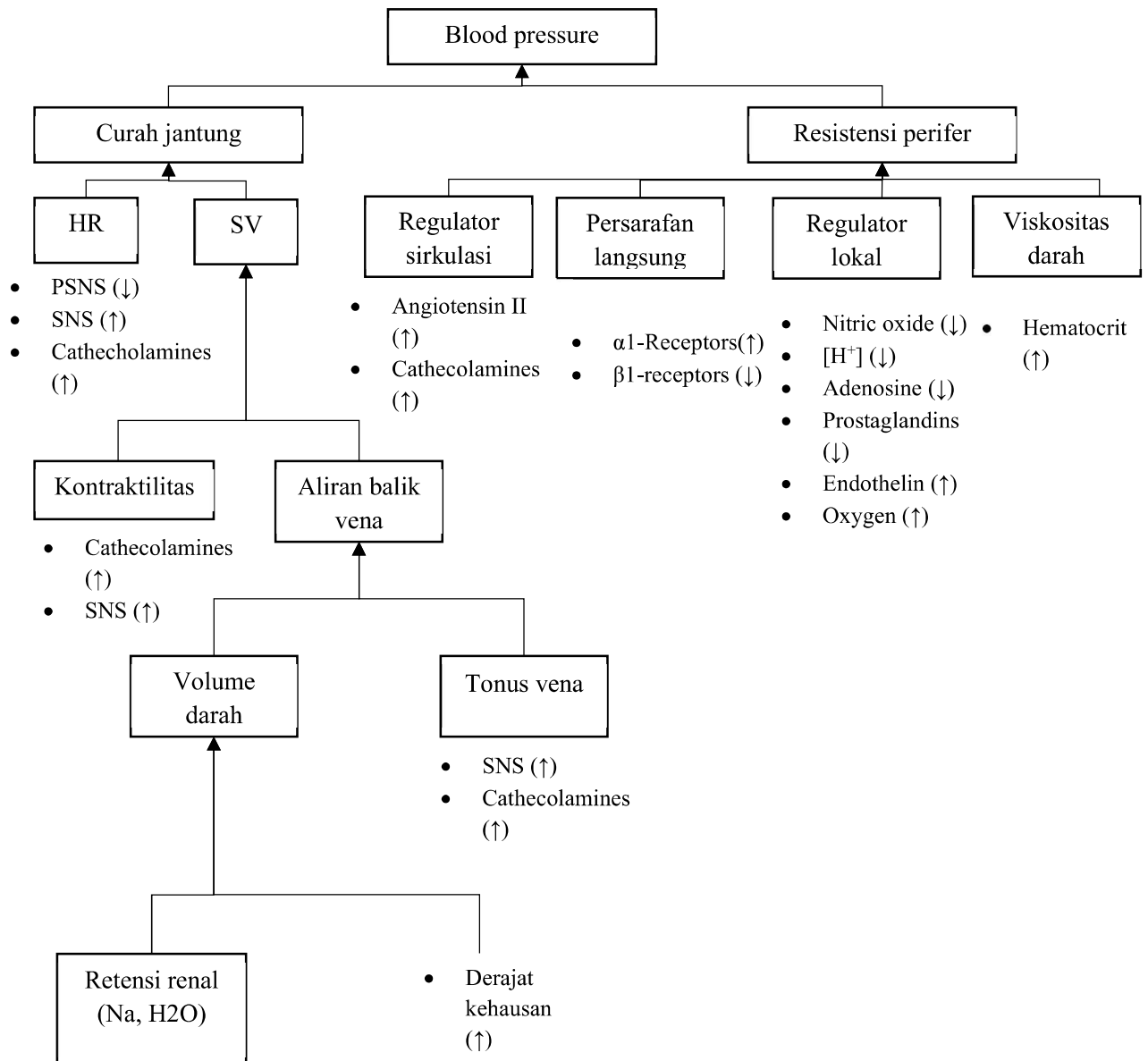
clots diakibatkan oleh trombosis autoimun yang disebabkan proses mimikri trombositopeni diakibatkan heparin. Proses mimikri pada trombosis autoimun karena antibodi yang menyebabkan masif aktivasi platelet yang menyebabkan trombosis berlebihan dan berakhir penurunan jumlah platelet.²⁶

Hipertensi adalah kondisi meningkatnya tekanan diastolik atau tekanan sistolik di atas normal. Normal tekanan arteri pada sistolik <120 mmHg (tetapi > 90 mmHg) dan tekanan diastolik <80 mmHg (tetapi >60 mmHg).²⁷ Prehipertensi untuk sistolik 120-139 mmHg dan diastolik 80-99 mmHg. Hipertensi sendiri memiliki nilai tekanan diastolik ≥ 90 mmHg dan tekanan sistolik ≥ 140 mmHg.²⁸

Hipertensi terbagi menjadi 2, *primary hypertension* dan *secondary hypertension*. *Primary (essential) hypertension* adalah hipertensi dengan peningkatan tekanan darah yang alasannya tidak jelas dan *primary (essential) hypertension* saat ini diketahui dari kemungkinan epidemiologi dan genetik yang mengakibatkan kegagalan regulasi dari tekanan darah. *Secondary hypertension* adalah kondisi peningkatan tekanan darah pada temuan menunjukkan ada gangguan struktural atau hormonal.²⁸

Kejadian *primary hypertension* terjadi 90% dari total keterjadian hipertensi, dan untuk sisanya 10% *secondary hypertension*, *primary hypertension* sering terjadi pada kembar identik terutama pada kembar dizigotik. *Primary hypertension* merupakan gangguan poligenik complex yang melibatkan beberapa lokus.²⁸

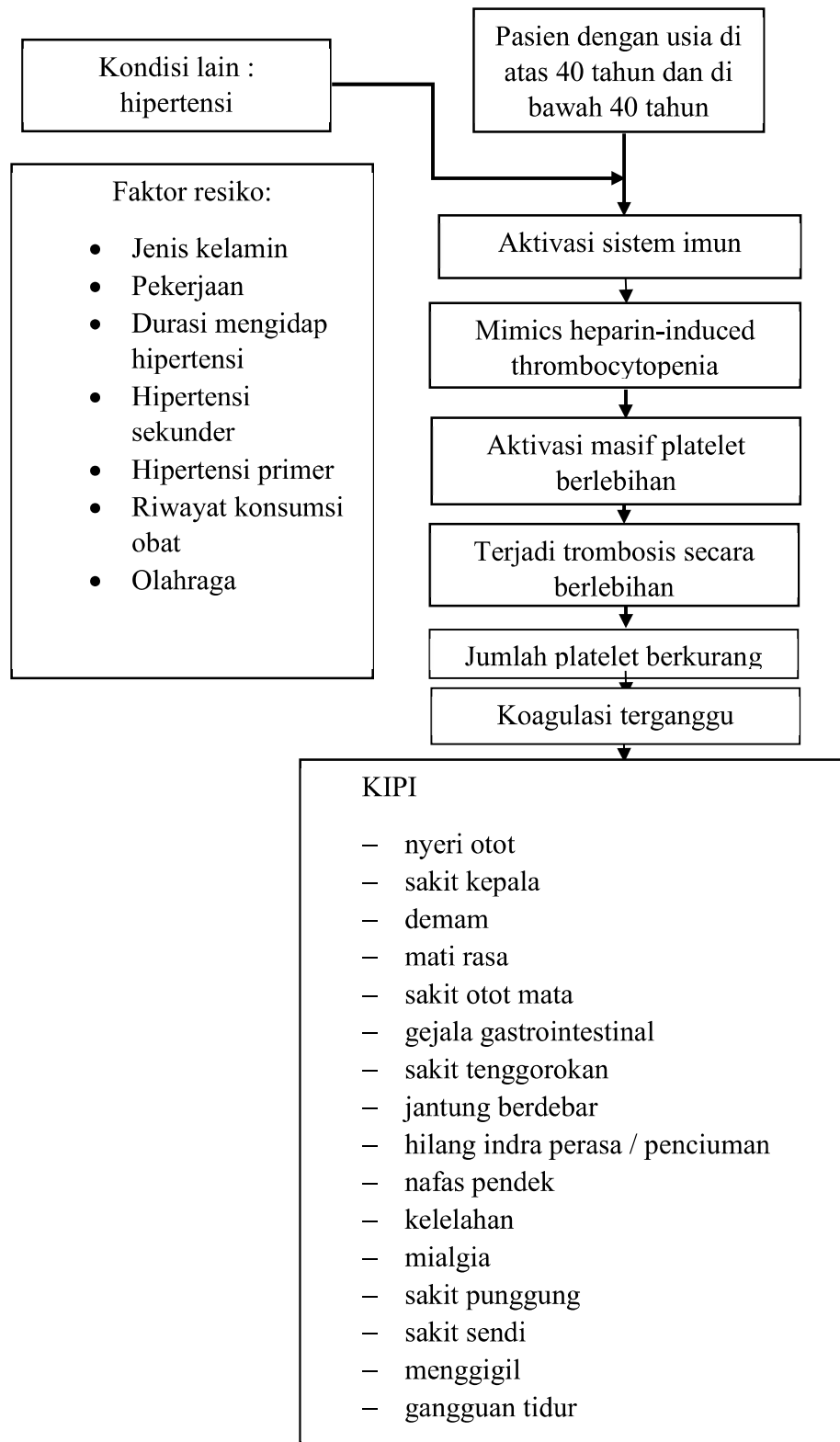
Mekanismenya bisa lihat pada gambar²⁸



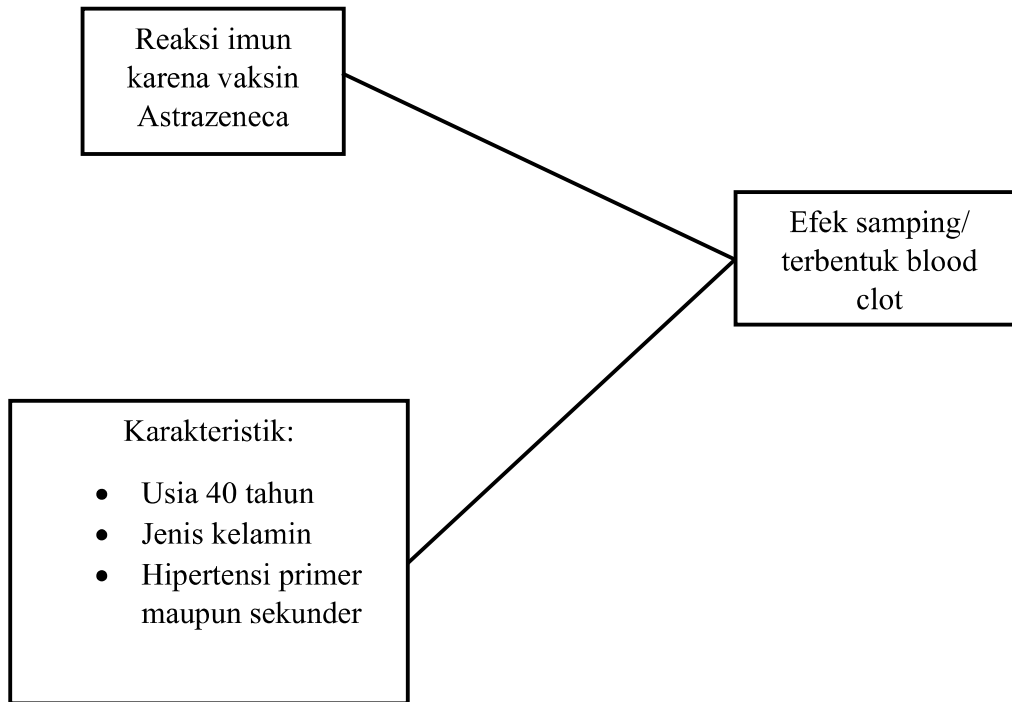
Sumber : Nagle RE. *Pathophysiology of Heart Disease*. Vol 64.; 1988.

Kejadian hipertensi berhubungan dengan usia. Kejadian hipertensi di bawah usia 40 tahun pada salah satu penelitian yang dilakukan di Kecamatan Kresek dan Tegal Angus, Kabupaten Tangerang menunjukkan hasil yang lebih kecil dibandingkan dengan usia di atas 40 tahun. Kejadian hipertensi di atas 40 tahun memiliki presentase 93,1% dari jumlah total responden 44 orang. Orang dengan umur di bawah 40 tahun 35,2% dari total responden 71 orang. Dari data tersebut yang mempengaruhi kejadian hipertensi untuk usia di atas 40 tahun dipengaruhi oleh peningkatan dari tekanan arterial sehingga menyebabkan hipertensi.²⁹ Kebiasaan merokok juga dapat menyebabkan hipertensi pada usia di atas 40 tahun bahkan di bawah 40 tahun. Kebiasaan merokok dapat menyebabkan pembentukan plak aterosklerosis pada pembuluh darah sistemik sehingga dapat menyebabkan peningkatan tekanan arteri perifer dan menyebabkan hipertensi³⁰. Pola makan yang buruk dapat menyebabkan terjadinya hipertensi. Konsumsi garam berlebih dan lemak jenuh dengan jumlah berlebih dapat menyebabkan hipertensi. Hal ini disebabkan karena kelebihan ion kalsium di dalam darah akan menyebabkan peningkatan kontraksi di dalam jantung sehingga menyebabkan hipertensi. Konsumsi lemak jenuh dengan jumlah berlebih dapat menyebabkan plak-plak lipid di pembuluh darah sehingga dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah dan akhirnya menyebabkan hipertensi³¹. Hubungan hipertensi dengan vaksinasi karena pada saat akan divaksinasi hipertensi dapat menjadi kontraindikasi ketika tekanan sistolik berada di atas 180 mmHg

2.2 Kerangka Pemikiran



2.3 Kerangka Konsep Penelitian



Hipotesis

H₀ : Tidak adanya perbedaan KUPI yang terjadi antara umur di atas 40 tahun dan di bawah 40 tahun.

H_a : Adanya perbedaan KUPI yang terjadi antara umur di atas 40 tahun dan di bawah 40 tahun.