

## **BAB II**

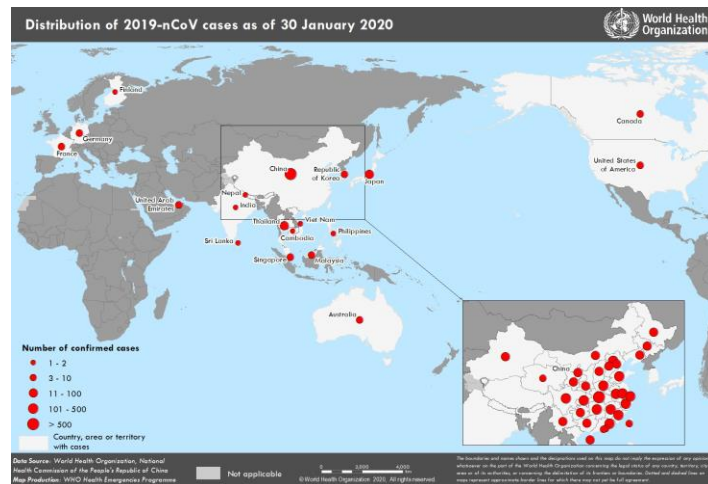
### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. COVID-19**

*Coronavirus* adalah kelompok virus yang dapat menyebabkan penyakit pada hewan atau manusia. Virus ini dapat menyebabkan infeksi saluran napas pada manusia dengan gejala yang muncul seperti batuk, flu hingga yang lebih serius seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). *Coronavirus* jenis baru yang ditemukan ini dapat menyebabkan penyakit COVID-19. COVID-19 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *coronavirus* jenis baru yang ditemukan. Virus baru dan penyakit yang penyebabnya tidak diketahui menyebabkan terjadinya wabah di Wuhan, China, pada bulan Desember 2019. COVID-19 menjadi pandemi yang terjadi di seluruh dunia (WHO, 2020a).

#### **B. Epidemiologi**

Sejak Desember 2019, jumlah kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya telah diidentifikasi di Wuhan, China. Pada tanggal 29 Desember 2019 terdapat 4 kasus pertama dilaporkan yang terkait dengan Pasar Grosir Makanan Laut Huanan di China Selatan, kasus ini diidentifikasi oleh rumah sakit setempat dengan menggunakan mekanisme pengawasan untuk "etiologi pneumonia yang tidak diketahui" yang didirikan setelah bangun dari sindrom pernapasan akut parah pada tahun 2003 yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dengan tujuan memungkinkan tepat waktu mengidentifikasi patogen baru seperti 2019-nCoV (Li, Qun; *et. al.*, 2020:2).



Sumber : WHO, 2020c

Gambar 2.1 Peta Sebaran COVID-19.

Thailand merupakan negara pertama di luar China yang melaporkan kasus COVID-19. Setelah Thailand, negara berikutnya yang melaporkan kasus pertama COVID-19 adalah Jepang dan Korea Selatan yang kemudian berkembang ke negara lain. Pada tanggal 30 Juni 2020, WHO melaporkan 10.185.374 kasus terkonfirmasi dengan 503.862 kematian di seluruh dunia (CFR 4,9%). Negara yang paling banyak melaporkan kasus konfirmasi adalah Amerika Serikat, Brazil, Rusia, India, dan United Kingdom. Sementara, negara dengan angka kematian paling tinggi adalah Amerika Serikat, United Kingdom, Italia, Perancis, dan Spanyol (Kemenkes RI, P2P, 2020:20).

### C. Vaksin

Vaksin adalah produk biologi yang diberikan kepada seseorang untuk melindunginya dari penyakit yang dapat melemahkan tubuh dan dapat mengancam keselamatan jiwa. Vaksin akan merangsang pembentukan kekebalan tubuh terhadap penyakit tertentu pada tubuh seseorang. Tubuh akan mengingat virus atau bakteri pembawa penyakit, mengenali dan mengetahui cara melawannya (covid.go.id, 2021b).

Vaksinasi adalah pemberian vaksin dalam rangka meningkatkan kekebalan seseorang secara aktif terhadap suatu penyakit, sehingga apabila

suatu individu terkena suatu penyakit tidak akan sakit atau hanya mengalami sakit ringan dan tidak menjadi sumber penularan. Pelayanan vaksinasi COVID-19 dilaksanakan di fasilitas pelayanan kesehatan milik pemerintah pusat, pemerintah daerah provinsi, pemerintah daerah kabupaten / kota atau milik masyarakat / swasta yang memenuhi persyaratan yang meliputi puskesmas, puskesmas pembantu, klinik, rumah sakit, dan unit pelayanan kesehatan di Kantor Kesehatan Pelabuhan (KKP) (covid.go.id, 2021b).

#### **D. Pengembangan Vaksin**

Pengembangan vaksin oleh berbagai instansi menunjukkan penggunaan berbagai platform teknologi yang sedang dievaluasi, termasuk asam nukleat (DNA dan RNA), partikel mirip virus, peptida, vektor virus (menggandakan dan tidak mereplikasi), protein rekombinan, virus hidup yang dilemahkan dan pendekatan virus yang tidak aktif. Banyak dari platform saat ini tidak menjadi dasar untuk vaksin berlisensi, tetapi pengalaman di bidang tertentu seperti onkologi yang mendorong pengembang untuk memanfaatkan peluang yang ditawarkan pendekatan generasi berikutnya untuk meningkatkan kecepatan pengembangan dan pembuatan. Beberapa platform vaksin mungkin lebih cocok untuk populasi tertentu seperti orang tua, anak-anak, wanita hamil atau pasien dengan gangguan kekebalan (Le, Thanh, *et. al.*, 2020).

Sebagian besar kegiatan pengembangan vaksin COVID-19 berada di Amerika Utara, dengan 36 pengembang kandidat vaksin aktif (46%) yang dikonfirmasi dibandingkan dengan 14 kandidat vaksin di China (18%), 14 kandidat vaksin di Asia (tidak termasuk China) dan Australia (18%), dan 14 kandidat vaksin di Eropa (18%). Upaya pengembangan vaksin tambahan telah dilaporkan untuk China dan *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI) sedang berdialog dengan kementerian sains dan teknologi China untuk mengonfirmasi status mereka. Pengembang utama kandidat vaksin COVID-19 aktif didistribusikan di 19 negara yang secara kolektif mencakup lebih dari tiga perempat populasi global. Epidemiologi COVID-19 mungkin berbeda menurut geografi dan kemungkinan pengendalian pandemi

yang efektif akan membutuhkan koordinasi dan keterlibatan yang lebih besar dari belahan bumi selatan dalam upaya vaksinasi (Le, Thanh, *et. al.*, 2020).

Dalam penelitian vaksin pada umumnya, sekelompok sukarelawan yang berisiko terkena suatu penyakit diberikan vaksin uji coba, dan kelompok lainnya tidak. Para peneliti memantau kedua kelompok tersebut dari waktu ke waktu dan membandingkan hasilnya untuk memastikan apakah vaksin tersebut aman dan efektif. Dalam penelitian vaksin yang menggunakan infeksi manusia terkontrol, para sukarelawan yang sehat diberi vaksin uji coba, kemudian dengan sengaja dipaparkan kepada organisme yang menyebabkan penyakit tersebut untuk melihat apakah vaksin tersebut bekerja. Sebagian peneliti meyakini bahwa pendekatan ini dapat mempercepat pengembangan vaksin COVID-19, hal ini didasarkan karena penelitian jenis ini membutuhkan jauh lebih sedikit sukarelawan dibandingkan penelitian biasa. Namun, ada pertimbangan etis penting yang harus diperhatikan, terutama untuk penyakit baru seperti COVID-19 yang belum dapat dipahami sepenuhnya dan pengobatannya masih dipelajari. Komunitas medis dan kandidat sukarelawan mungkin akan kesulitan untuk cukup memperkirakan kemungkinan risiko dari partisipasi dalam sebuah penelitian infeksi manusia terkontrol COVID-19 (WHO, 2021d).

#### **E. Dosis Vaksin**

Pada tanggal 15 Oktober 2020 “*Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines*” menunjukkan bahwa ada 156 kandidat vaksin yang berada dalam tahap uji pra klinik, kandidat vaksin ini masih berada di laboratorium dan sedang di uji pada hewan percobaan. Selain itu, ada 42 vaksin yang sudah masuk dalam tahap uji klinik pada manusia. 10 vaksin diantaranya sudah masuk pada uji klinik fase 3. Jika 10 kandidat vaksin ini berhasil pada uji klinik fase 3, maka vaksin tersebut mampu menstimulasi sistem imun seseorang yang disuntiknya untuk memproduksi antibodi terhadap suatu virus. 10 kandidat vaksin yang sedang menjalani uji klinik fase 3 adalah sebagai berikut (Aditama, 2020:36) :

1. AstraZeneca (*University of oxford*) dengan mekanisme non replikasi viral vektor diberikan dalam 1 dosis.
2. CanSino (*Biological Inc. Beijing Institute of Biotechnology*) dengan mekanisme non replikasi viral vector diberikan dalam 1 dosis.
3. Gamaleya (*Research Institute*) dengan mekanisme non replikasi viral vektor
4. Jansen (*Pharmaceutical Companies*) dengan mekanisme non replikasi viral vector diberikan dalam 2 dosis pada hari ke 1 dan ke 56.
5. Sinovac dengan mekanisme virus yang di inaktifkan diberikan dalam 2 dosis pada hari ke 1 dan ke 14.
6. Sinopharm (Wuhan Institute of Biological Products) dengan mekanisme virus yang di inaktifkan diberikan dalam 2 dosis pada hari ke 1 dan ke 21.
7. Sinopharm (Beijing Institute of Biological Products) dengan mekanisme virus yang diinaktifkan, diberikan dalam 2 dosis pada hari ke 1 dan ke 21.
8. Moderna (NIAID) dengan mekanisme vaksin RNA, diberikan dalam 2 dosis pada hari ke 1 dan ke 28.
9. Pfizer (BioNTech/Fosun Pharma) dengan mekanisme virus RNA diberikan dalam 2 dosis pada hari ke 1 dan ke ke 28.
10. Novavax dengan mekanisme sub-unit protein, diberikan dalam 2 dosis pada hari ke 1 dan ke 28.

Dosis dan cara pemberian vaksin harus sesuai dengan yang sudah direkomendasikan untuk setiap jenis vaksin COVID-19. Tabel di bawah ini adalah penjelasan tentang pemberian dosis untuk setiap jenis platform vaksin COVID-19 (KMK, 2021b:70).

Tabel 2.1 Dosis vaksin dan jenis vaksin

<b>Platform</b>	<b>Pengembang Vaksin</b>	<b>Jumlah Dosis</b>	<b>Interval Minimal Pemberian Antar Dosis</b>	<b>Cara Pemberian</b>
Inactivated virus	Sinovac Research and	2 (0,5 ml per dosis)	28 hari	Intramuscular

<b>Platform</b>	<b>Pengembang Vaksin</b>	<b>Jumlah Dosis</b>	<b>Interval Minimal Pemberian Antar Dosis</b>	<b>Cara Pemberian</b>
	Development Co., Ltd			
Inactivated virus	Sinopharm Beijing Institute of Biological Products	+ 2 (0,5 ml per dosis)	21 hari	Intramuskular
Viral vector (Non-replicating)	AstraZeneca University of Oxford	+ 2 (0,5 ml per dosis)	12 minggu	Intramuskular
Protein subunit	Novavax	2 (0,5 ml per dosis)	21 hari	Intramuskular
RNA-based vaccine	Moderna National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	+ 2 (0,5 ml per dosis)	28 hari	Intramuskular
RNA-based vaccine	Pfizer Inc. BioNTech	+ 2 (0,3 ml per dosis)	21-28 hari	Intramuskular
Viral vector (Non-replicating)	Cansino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	1 (0,5 ml per dosis)	-	Intramuskular
Viral vector (Non-replicating)	The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology (Sputnik V)	2 (0,5 ml per dosis)	21 hari	Intramuskular

## F. Jenis Vaksin

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia telah menetapkan 7 jenis vaksin COVID-19 yang dapat digunakan untuk pelaksanaan vaksinasi di Indonesia. Jenis vaksin yang ditetapkan merupakan produksi dari PT. Bio Farma (Persero), AstraZeneca, China National Pharmaceutical Group Corporation (Sinopharm), Moderna, Novavax Inc, Pfizer Inc. and BioNTech, dan Sinovac Life Sciences Co., Ltd., sebagai jenis vaksin COVID-19 yang

dapat digunakan untuk pelaksanaan vaksinasi di Indonesia. Vaksinasi hanya akan dilaksanakan setelah vaksin dinyatakan aman dan ampuh serta mendapatkan izin edar dan persetujuan penggunaan darurat oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) (KMK, 2020a).

#### 1. Sinovac

*COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated, CoronaVac* adalah sebuah vaksin inaktivasi terhadap COVID-19 yang menstimulasi sistem kekebalan tubuh tanpa risiko menyebabkan penyakit. Setelah vaksin inaktivasi ini akan bersentuhan dengan sistem kekebalan tubuh, kemudian produksi antibodi terstimulasi, sehingga tubuh siap memberikan respon terhadap infeksi dengan SARS-CoV-2 hidup (WHO, 2021c:1).

##### a. Kontraindikasi

Individu yang memiliki riwayat anafilaksis terhadap komponen dalam vaksin dan mengalami anafilaksis setelah dosis pertama vaksin CoronaVac, sebaiknya tidak menerima dosis kedua vaksin ini (WHO, 2021c:2).

##### b. Kejadian pasca vaksinasi

Kejadian sering terjadi yang teramati, umumnya ringan hingga sedang dan berlangsung singkat : (WHO, 2021c:5).

- 1) Sangat sering ( $\geq 1/10$ ) : sakit kepala, nyeri di daerah suntikan, keletihan.
- 2) Umum ( $\geq 1/100$  hingga  $< 1/10$ ) daerah suntikan : bengkak, gatal, merah, benjol, meriang, nyeri otot, nyeri sendi, hidung tersumbat, batuk, pilek, sakit tenggorokan, gatal-gatal, nafsu makan hilang, mual, diare, nyeri di perut.
- 3) Tidak umum ( $\geq 1/1000$  hingga  $< 1/100$ ) daerah suntikan : panas, bengkak, demam  $\geq 37,3$  °C, gemetar, pusing, mengantuk, kulit kemerahan, muntah, ruam mukokutan, hipersensitivitas.

#### 2. Sinopharm

*SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)* adalah sebuah vaksin inaktivasi terhadap COVID-19 yang menstimulasi sistem kekebalan tubuh tanpa risiko menyebabkan penyakit. Setelah vaksin inaktivasi akan bersentuhan dengan sistem kekebalan tubuh, kemudian produksi antibodi terstimulasi, sehingga tubuh siap memberikan respon terhadap infeksi dari SARS-CoV-2 hidup (WHO, 2021b:1).

a. Kontraindikasi

Individu dengan riwayat anafilaksis terhadap komponen dalam vaksin ini dan mengalami anafilaksis setelah dosis pertama, sebaiknya tidak menerima dosis kedua vaksin Sinopharm (WHO, 2021b:2).

b. Kejadian pasca vaksinasi

Kejadian yang teramati sering terjadi, umumnya ringan hingga sedang dan berlangsung singkat : (WHO, 2021b:5).

1) Kejadian lokal

a) Sangat sering ( $\geq 1/10$ ) : nyeri di daerah suntikan.

b) Tidak umum ( $\geq 1/1000$  hingga  $< 1/100$ ) : kulit kemerahan, pembengkakan, pengerasan, gatal.

2) Kejadian sistemik

a) Sangat sering ( $\geq 1/10$ ) : sakit kepala.

b) Umum ( $\geq 1/100$  hingga  $< 1/10$ ) : demam, keletihan, nyeri otot, nyeri sendi, batuk, sesak napas, mual, diare, gatal-gatal.

c) Tidak umum ( $\geq 1/1000$  hingga  $< 1/100$ ) : pusing, nafsu makan hilang, nyeri di saluran orofaring, kesulitan menelan, pilek, konstipasi, hipersensitivitas.

3. AstraZeneca

Vaksin ChAdOx1-S/nCoV-19 (rekombinan) adalah vaksin vektor adenovirus non-replikasi untuk COVID-19. Vaksin ini mengekspresikan gen protein paku SARS-CoV-2 yang menginstruksikan sel inang untuk memproduksi protein S-antigen yang unik untuk SARS-CoV-2, sehingga tubuh dapat menghasilkan respons imun dan menyimpan informasi tersebut di sel imun memori (WHO, 2021h:1).

a. Kontraindikasi

Individu yang mengalami anafilaksis setelah dosis pertama vaksin ChAdOx1-S/ nCoV-19 (rekombinan) sebaiknya tidak menerima dosis kedua vaksin ini dan individu yang mengalami penggumpalan darah yang terkait dengan kadar trombosit yang rendah (sindrom trombosis dengan trombositopenia/TTS) (WHO, 2021h:1-2).



b. Kejadian pasca vaksinasi

Kejadian yang terjadi umumnya ringan hingga sedang dan berlangsung singkat (WHO, 2021h:6) :

- 1) Sangat sering ( $\geq 1/10$ ) : nyeri, rasa sakit, panas, gatal, atau lebam di daerah suntikan, keletihan, meriang, sakit kepala, mual, muntah, nyeri otot, nyeri sendi.
  - 2) Umum ( $\geq 1/100$  hingga  $< 1/10$ ) : pembengkakan atau memerah di daerah suntikan, demam ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ).
  - 3) Tidak umum ( $\geq 1/1000$  hingga  $< 1/100$ ) : Limfadenopati, penurunan nafsu makan, pusing, nyeri perut, keringat berlebihan, gatalgatal, ruam.
4. Pfizer

Comirnaty atau pfizer adalah sebuah vaksin berbasis RNA duta (messenger RNA/mRNA) untuk COVID-19. mRNA menginstruksikan sel untuk memproduksi protein S-antigen yang merupakan bagian dari protein paku (*spike*) yang unik untuk SARS-CoV-2 diproduksi untuk menstimulasi respons kekebalan tubuh (WHO, 2021a:1).

a. Kontraindikasi

Individu yang memiliki riwayat reaksi alergi berat (seperti anafilaksis) terhadap komponen dalam vaksin comirnaty, terutama kepada individu dengan riwayat reaksi alergi berat terhadap polietilena glikol (PEG) atau molekul-molekul terkait dan individu dengan reaksi alergi langsung (seperti anafilaksis, urtikaria, angioedema, gawat pernapasan) terhadap dosis pertama comirnaty sebaiknya tidak menerima dosis berikutnya (WHO, 2021a:2).

b. Kejadian pasca vaksinasi

Kejadian sering terjadi yang teramati, umumnya ringan hingga sedang dan berlangsung singkat : (WHO, 2021a:5).

- 1) Sangat sering ( $\geq 1/10$ ) : sakit kepala, nyeri sendi, nyeri otot, nyeri di daerah suntikan, keletihan, meriang, demam (lebih sering terjadi setelah dosis kedua), pembengkakan daerah suntikan.
- 2) Umum ( $\geq 1/100$  hingga  $< 1/10$ ) : mual, daerah suntikan memerah.
- 3) Tidak umum ( $\geq 1/1000$  hingga  $< 1/100$ ) : limfadenopati, insomnia, nyeri di ekstremitas, tidak enak badan, gatal di daerah suntikan.

## 5. Moderna

Vaksin COVID-19 Moderna adalah sebuah vaksin berbasis RNA duta (messenger RNA/mRNA) untuk COVID-19. Sel inang menerima instruksi dari mRNA untuk memproduksi protein S-antigen unik SARS-CoV-2, sehingga tubuh dapat menghasilkan respons kekebalan dan menyimpan informasi itu di dalam sel imun memori (WHO, 2021i:1).

### a. Kontraindikasi

Individu dengan riwayat anafilaksis terhadap komponen dalam vaksin ini. Jangan berikan vaksin mRNA-1273 kepada individu dengan riwayat anafilaksis terhadap polietilena glikol (PEG). Individu yang mengalami anafilaksis setelah dosis pertama vaksin mRNA1273 sebaiknya tidak menerima dosis kedua vaksin ini maupun vaksin COVID-19 mRNA lain (misalnya, Comirnaty Pfizer-BioNTech) (WHO, 2021i:2).

### b. Kejadian pasca vaksinasi

Kejadian sering terjadi yang teramati, umumnya ringan hingga sedang dan berlangsung singkat : (WHO, 2021i:5).

- 1) Sangat sering ( $\geq 1/10$ ) : pusing, mual, muntah, nyeri otot, nyeri sendi dan kaku, nyeri di daerah suntikan, kelelahan, meriang, demam, limfadenopati.
- 2) Umum ( $\geq 1/100$  hingga  $< 1/10$ ) : ruam, daerah suntikan memerah atau membengkak, muntah, diare.
- 3) Tidak umum ( $\geq 1/1000$  hingga  $< 1/100$ ) : gatal di daerah suntikan.

## 6. Novavax

*Technical Advisory Group for Emergency Use Listing* (TAG-EUL) mencantumkan vaksin Nuvaxovid atau vaksin Novavax (NVX-CoV2373) terhadap COVID-19 dan vaksin Covovax (NVX-CoV2373) terhadap COVID-19 untuk penggunaan darurat masing-masing pada tanggal 20 Desember 2021 dan 17 Desember 2021. *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization* (SAGE) telah mengeluarkan rekomendasi kebijakan sementara untuk penggunaan vaksin Novavax (NVX-CoV2373) (WHO, 2021e).

a. Keunggulan vaksin novavax

Keunggulan vaksin Novavax (NVX-CoV2373) telah dinilai dalam tiga uji coba Fase 2 dan Fase 3. Dari dua uji coba Fase 3, keduanya menemukan bahwa kemanjuran vaksin terhadap penyakit ringan, sedang, dan berat adalah 90% (WHO, 2021e).

b. Keamanan vaksin novavax

*Strategic Advisory Group of Experts on Immunization* (SAGE) telah menilai secara menyeluruh data tentang keamanan dan kemanjuran vaksin dan telah merekomendasikan penggunaannya untuk orang yang berusia 18 tahun ke atas. Data keamanan saat ini terbatas untuk orang yang berusia di atas 65 tahun (karena sedikitnya jumlah peserta dari kelompok usia ini dalam uji klinis). Namun, data uji coba menunjukkan bahwa vaksin tersebut memiliki keamanan yang dapat diterima untuk kelompok usia ini dan WHO merekomendasikan vaksin untuk digunakan pada orang berusia 65 tahun ke atas (WHO, 2021e).

7. Bio Farma

Vaksin COVID-19 yang diproduksi PT. Bio Farma memiliki kandungan dan profil khasiat dan keamanannya sama dengan vaksin CoronaVac yang diproduksi di Sinovac Beijing. Namun, karena terdapat perbedaan tempat produksi, perbedaan kemasan dari *single dose* menjadi *multiple dose* maka sesuai peraturan wajib diregistrasikan untuk mendapatkan Persetujuan Izin Edar ataupun EUA. Vaksin yang mendapat *Emergency Use Authorization* (EUA) diberi nama Vaksin COVID-19 yang merupakan vaksin dari virus yang diinaktivasi dengan Nomor EUA2102907543A1. Vaksin ini tersedia dalam bentuk sediaan vial 5 ml, berisi 10 dosis vaksin per vial, dikemas dalam dus berisi 10 vial, dan stabil disimpan pada suhu 2°-8°C (BPOM, 2021).

### G. Efektivitas dan Keamanan Vaksin

Efektivitas diukur dengan cara mengamati seberapa baik vaksin bekerja untuk melindungi individu secara keseluruhan. Uji klinis mencakup berbagai individu terkait dengan rentang usia yang luas, jenis kelamin, etnis yang

berbeda dan mereka yang memiliki kondisi medis yang diketahui. Kemanjuran yang terlihat dalam uji klinis berlaku untuk hasil tertentu dalam uji klinis. Efektivitas di dunia nyata dapat berbeda dari kemanjuran yang diukur dalam percobaan, karena tidak dapat diprediksi dengan tepat seberapa efektif vaksinasi untuk populasi yang jauh lebih besar dan lebih bervariasi yang divaksinasi dalam kondisi kehidupan yang lebih nyata (WHO, 2021g)

Vaksin menawarkan perlindungan yang kuat, tetapi perlindungan tersebut membutuhkan waktu yang cukup lama untuk dibangun. Seseorang harus mengambil semua dosis vaksin yang diperlukan untuk membangun kekebalan penuh. Untuk vaksin dua dosis, vaksin hanya memberikan perlindungan parsial setelah dosis pertama, dan dosis kedua akan meningkatkan perlindungan tersebut. Dibutuhkan waktu sebelum perlindungan mencapai tingkat maksimum beberapa minggu setelah dosis kedua (WHO,2021g).

*Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* menyebut vaksin COVID-19 aman dilakukan. Namun, efek samping setelah vaksin mungkin akan timbul pada sebagian orang. Meskipun mungkin menimbulkan efek samping, CDC merekomendasikan semua orang yang berusia 12 tahun ke atas untuk mendapatkan vaksinasi sesegera mungkin untuk membantu melindungi diri dari pandemi COVID-19 dan komplikasi terkait yang berpotensi parah yang dapat terjadi. CDC bersama Badan Pengawas Obat dan Makanan AS *Food and Drug Administration (FDA)*, serta lembaga terkait lainnya terus memantau keamanan vaksin COVID-19. Efek samping yang mungkin terjadi telah dilaporkan ke bagian eksternal Sistem Pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan Vaksin atau *Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)*. VAERS menerima laporan tentang efek samping apa pun setelah vaksinasi apa pun (covid19.go.id, 2021a).

## **H. ROTD**

ROTD (Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki) adalah suatu respon tubuh terhadap obat yang bersifat berbahaya dan tidak diharapkan serta terjadi pada dosis lazim yang dipakai oleh manusia untuk tujuan profilaksis, diagnosis maupun terapi. ROTD terjadi pada dosis normal, bukan disebabkan

oleh kelebihan dosis ataupun toksisitas, maupun penyalahgunaan obat (Aslam, Tan, Prayitno, 2003:102).

Reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) sering kali menyebabkan hambatan dalam pelaksanaan pelayanan kesehatan (*health care*). Morbiditas dan mortalitas penggunaan obat merupakan masalah nyata yang sedang dihadapi farmasis klinis saat ini. Telah diperkirakan bahwa 41% pasien yang menggunakan obat-obat yang diterapkan pertama kali akan mengalami reaksi efek samping obat. Uji klinis (*clinical trials*) yang dilakukan sebelum obat-obatan beredar masih mempunyai kekurangan di dalam ukuran, masa uji dan populasi pasiennya yang tidak mengungkapkan semua kemungkinan reaksi efek samping obat. Oleh karena itu, tenaga kesehatan seperti dokter, apoteker, dan perawat mempunyai peran penting dalam pencegahan dan penanganan ROTD (Aslam, Tan, Prayitno, 2003:101).

## **I. Penggolongan ROTD**

Reaksi obat yang tidak diinginkan umumnya dibagi menjadi dua kelompok utama, yaitu reaksi tipe A dan tipe B. Reaksi tipe A (*augmented*) adalah reaksi yang muncul secara berlebihan, dimana reaksi ini terkait dengan dosis obat yang diminum. Sedangkan reaksi tipe B (*bizarre*) adalah reaksi yang tidak terkait dengan dosis. Ciri-ciri ROTD tipe A dan tipe B dapat dilihat pada tabel (Aslam, Tan, Prayitno, 2003:102-103).

### **1. Reaksi tipe A**

Reaksi tipe A adalah suatu aksi farmakologis yang normal tetapi dapat meingkat. Reaksi ini kemungkinan dapat dibagi lagi menjadi reaksi yang dihasilkan dari aksi farmakologis primer atau sekunder.

Reaksi tipe A umumnya dapat diprediksi dari farmakologi obat yang telah diketahui. Reaksi ini umumnya tergantung pada dosis. Frekuensi kejadiannya sering terjadi, namun tidak menimbulkan efek yang serius. Melalui pengurangan dosis sudah dapat menghilangkan ROTD. Karena reaksi ini sering terjadi, maka reaksi tipe ini sering ditemukan selama masa uji klinis. Namun, adanya efek yang tertunda maka beberapa reaksi tidak akan muncul sampai berbulan-bulan ataupun bertahun-tahun.

## 2. Reaksi tipe B

Pada reaksi tipe B tidak berhubungan dengan farmakologi obat seperti pada umumnya. Reaksi ini terjadi tanpa terkait dengan dosis, namun berkaitan dengan sistem metabolisme obat dan sistem imun tubuh penderitanya. Reaksi ini jarang terjadi, tetapi menimbulkan efek yang lebih serius dan bahkan mematikan. Reaksi ini tidak dapat diketahui dengan jelas dan hanya terjadi pada individu tertentu yang rentan terhadap reaksi tersebut. Reaksi tipe B bisa diatasi dengan cara menghentikan pemberian obat kepada pasien.

Tabel 2.2 Ciri-ciri ROTD

Tipe A	Tipe B
Dapat diketahui (dari farmakologinya)	Tidak dapat diketahui (dari farmakologinya)
Tergantung dosis	Tidak tergantung dosis
Morbiditas tinggi	Morbiditas rendah
Mortalitas rendah	Mortalitas tinggi
Dapat ditangani dengan pengurangan dosis	Dapat ditangani dengan penghentian pengobatan
Angka kejadian tinggi	Angka kejadian rendah

## J. Faktor-faktor yang mempengaruhi ROTD

Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya reaksi obat yang tidak diinginkan yaitu polifarmasi, jenis kelamin, kondisi penyakit yang diderita, usia, ras, dan polimorfisma genetika (Aslam, Tan, Prayitno, 2003:104-105).

### 1. Polifarmasi

Kejadian ROTD tampaknya muncul secara eksponensial jika jumlah obat yang digunakan juga bertambah banyak. Peresepan (*prescribing*) sering terjadi pada penderita lanjut usia atau pada penderita yang mengalami beberapa penyakit sekaligus. Kedua kelompok penderita ini sangat berisiko untuk mengalami ROTD tertentu.

## 2. Jenis Kelamin

ROTD lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria. Namun, belum ada penjelasan tentang mengapa hal ini bisa terjadi. Contoh dalam kenyataan dapat dilihat bahwa wanita lebih cenderung mengalami ROTD akibat digoksin, kaptopril, dan heparin. Di samping itu wanita lebih mudah mengalami kelainan sel darah (*blood dyscrasias*) bila menggunakan fenilbutazon dan kloramfenikol.

## 3. Kondisi penyakit yang diderita

Adanya penyakit lain yang menyertai dapat mempengaruhi respon obat dan munculnya ROTD melalui perubahan proses farmakokinetika atau kepekaan jaringan. Penderita yang mengalami gangguan fungsi ginjal dan hati akan mengalami risiko ROTD yang lebih tinggi dari obat-obat yang dieliminasi melalui rute ini. Keadaan hamil dan melahirkan sering juga mempengaruhi respon obat. Penyakit lain juga mempengaruhi penderita terhadap terjadinya ROTD, misalnya penderita yang positif mengidap HIV atau AIDS yang menggunakan kotrimoksazol. Penderita yang berada dalam keadaan sakit kritis juga akan berbeda dalam menangani obat yang ada dalam tubuhnya.

## 4. Usia

Pasien lanjut usia lebih sering mengalami ROTD dibandingkan pasien yang lebih muda. Hal ini mungkin disebabkan karena pasien lanjut usia lebih sering mendapatkan terapi obat. Namun, hal ini bukanlah satu-satunya penyebab terjadinya ROTD. Faktor lain yang mempengaruhi terjadinya ROTD pada lanjut usia adalah perubahan farmakokinetika yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat. Faktor-faktor tersebut tergantung pada kondisi organ-organ tubuh penderita .

## 5. Ras dan polimorfisme genetik

Banyak ROTD yang semula diduga sebagai ROTD tipe B ternyata disebabkan faktor genetik. Perbedaan ras dan genetik mungkin dapat mempengaruhi proses pengobatan di dalam tubuh. Sebagai contoh, perbedaan secara genetik tampak dalam laju metabolisme pada banyak obat sehingga meskipun obat diberikan dengan dosis yang sama dalam mg/kg akan meng

hasilkan variasi kadar yang sangat besar di dalam plasma pada pasien yang berbeda. Beberapa jenis ras juga akan mempunyai risiko untuk mengalami ROTD yang lebih besar dibanding dengan ras yang lain. Misalnya orang Amerika (yang berasal dari Afrika) dan orang Mediteranean mempunyai risiko terjadinya hemolisis yang lebih tinggi bila menggunakan obat-obatan golongan sulfon (misalnya dapson), 4-kuinolon (siprofloksasin, ofloksasin, asam nalidiksat), antimalaria (primakuin, kuinin) dan aspirin. Hal ini disebabkan lebih banyak orang dari golongan ras tersebut mengalami defisiensi enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD).

## **K. Pencegahan dan penatalaksanaan ROTD**

Tenaga farmasi mempunyai kesempatan untuk meningkatkan pelayanan kefarmasian terhadap pasiennya dengan melalui pencegahan dan penanganan ROTD. Berkurangnya kejadian dan tingkat keparahan ROTD juga mengurangi biaya pengobatan dan perawatan. Reaksi obat yang tidak dikehendaki menyebabkan masuknya pasien ke rumah sakit dalam jumlah yang berarti. Suatu laporan penelitian memberikan data bahwa 50% pasien yang mengalami ROTD di rumah sakit akan dirawat lebih lama. Biaya yang ditimbulkan juga cukup besar (Aslam, Tan, Prayitno, 2003:108-112).

### **1. Pencegahan ROTD**

Sebagai tenaga kesehatan yang profesional, sebelum obat diserahkan kepada pasien, farmasis mempunyai peranan yang penting dalam mencegah terjadinya ROTD. Diperlukan suatu pendekatan yang dapat dipakai untuk memeriksa secara teliti resep obat yang akan digunakan pasien serta bagaimana farmasis dapat menanggapi gejala yang dikeluhkan pasien. Di samping itu diperlukan juga diskusi dengan tenaga kesehatan yang lain serta partisipasi pasien, karena keterlibatan mereka akan sangat membantu dalam mencapai tujuan dalam memberikan layanan kefarmasian yang bermutu.

British National Formulary mendeskripsikan beberapa cara mencegah reaksi yang tidak diinginkan :

- a. Jangan menggunakan obat bila tidak diindikasikan dengan jelas. Jika pasien sedang hamil, jangan gunakan obat kecuali benar-benar diperlukan.



- b. Alergi dan idiosinkrasi merupakan penyebab ROTD. Tanyakan apakah pasien pernah mengalami reaksi sebelumnya.
  - c. Tanyakan jika pasien sedang menggunakan obat-obatan lainnya termasuk obat yang dipakai sebagai swamedikasi, hal ini dapat menimbulkan interaksi obat.
  - d. Usia dan penyakit hati atau ginjal dapat mengubah metabolisme dan ekskresi obat, sehingga dosis yang lebih kecil diperlukan. Faktor genetik mungkin juga berpengaruh pada variasi dalam metabolisme, khususnya isoniazid dan antidepresan trisiklis.
  - e. Resepkan obat sesedikit mungkin dan berikan petunjuk yang jelas kepada pasien lanjut usia dan pasien yang kurang memahami petunjuk yang rumit.
  - f. Jika memungkinkan gunakan obat yang sudah dikenal. Menggunakan suatu obat baru perlu waspada akan timbulnya ROTD atau kejadian yang tidak diharapkan. Jika kemungkinan terjadinya ROTD yang serius, pasien perlu diperingatkan.
2. Penanganan ROTD

Terdapat beberapa metode yang bisa digunakan untuk melakukan post marketing surveillance, antara lain laporan kasus, penelitian kohort, dan penelitian kasus-kontrol. Laporan kasus pada reaksi tunggal dapat dipakai untuk memperingatkan tenaga kesehatan terkait ROTD yang serius, misalnya sindroma okulomukokutaneus yang ditimbulkan oleh praktolol. Selain itu juga menimbulkan sindroma praktolol yang ditandai dengan timbulnya gatal-gatal seperti psoriasis, mata kering, fibrinous peritonitis, dan sindroma yang menyerupai lupus. Hal ini menyebabkan obat golongan beta blocker ini ditarik dari pasaran.

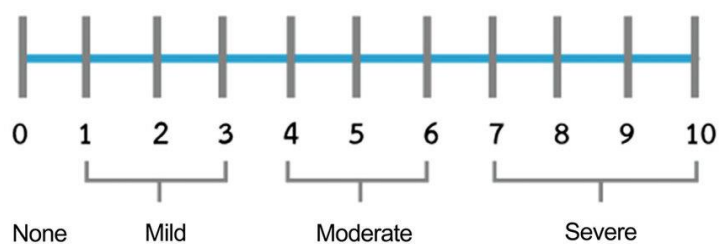
Penelitian kohort merupakan investigasi longitudinal dengan membandingkan kelompok pasien yang menggunakan obat dan kelompok yang tidak menggunakan obat. Perbandingan angka kejadian pada kelompok yang menggunakan dengan kelompok yang tidak menggunakan obat akan memberikan perkiraan risiko terjadinya ROTD. Metode penelitian kasus-kontrol dilakukan dengan membandingkan penggunaan obat pada pasien, baik yang disertai atau tanpa adanya status penyakit yang spesifik. Namun, di

antara metode-metode tersebut, pelaporan spontan (*spontaneous reporting*) merupakan metode yang paling terkait dengan fungsi farmasis.

#### L. Tingkat Keparahan

Interaksi obat berdasarkan level signifikansi klinis atau tingkat keparahan dapat diklasifikasikan menjadi tiga tingkatan yaitu minor jika interaksi mungkin terjadi tetapi bisa dianggap tidak berbahaya, interaksi moderate dimana interaksi ini dapat terjadi sehingga bisa meningkatkan efek samping obat. Interaksi mayor merupakan potensi berbahaya dari interaksi obat yang dapat terjadi pada pasien sehingga cara yang diperlukan adalah dilakukannya monitoring/intervensi. Adapun yang dimaksud dengan potensi berbahaya adalah jika ada probabilitas tinggi dari peristiwa yang dapat merugikan pasien dimana salah satu akibatnya dapat menyebabkan kerusakan organ yang dapat membahayakan kehidupan pasien (Bailie; *et. al.*, 2004:6).

*Numeric Rating Scale* (NRS) adalah skala perhitungan tingkatan nyeri yang valid dan dapat diandalkan untuk mengukur intensitas nyeri. NRS dapat diberikan secara verbal atau secara grafis untuk penyelesaian sendiri. Responden diminta untuk menunjukkan nilai numerik pada skala tersegmentasi yang paling menggambarkan intensitas nyeri mereka. Pasien harus memilih nomor (0-10 bilangan bulat) yang menggambarkan intensitas nyerinya (Hawker; *et. al.*, 2011:241).

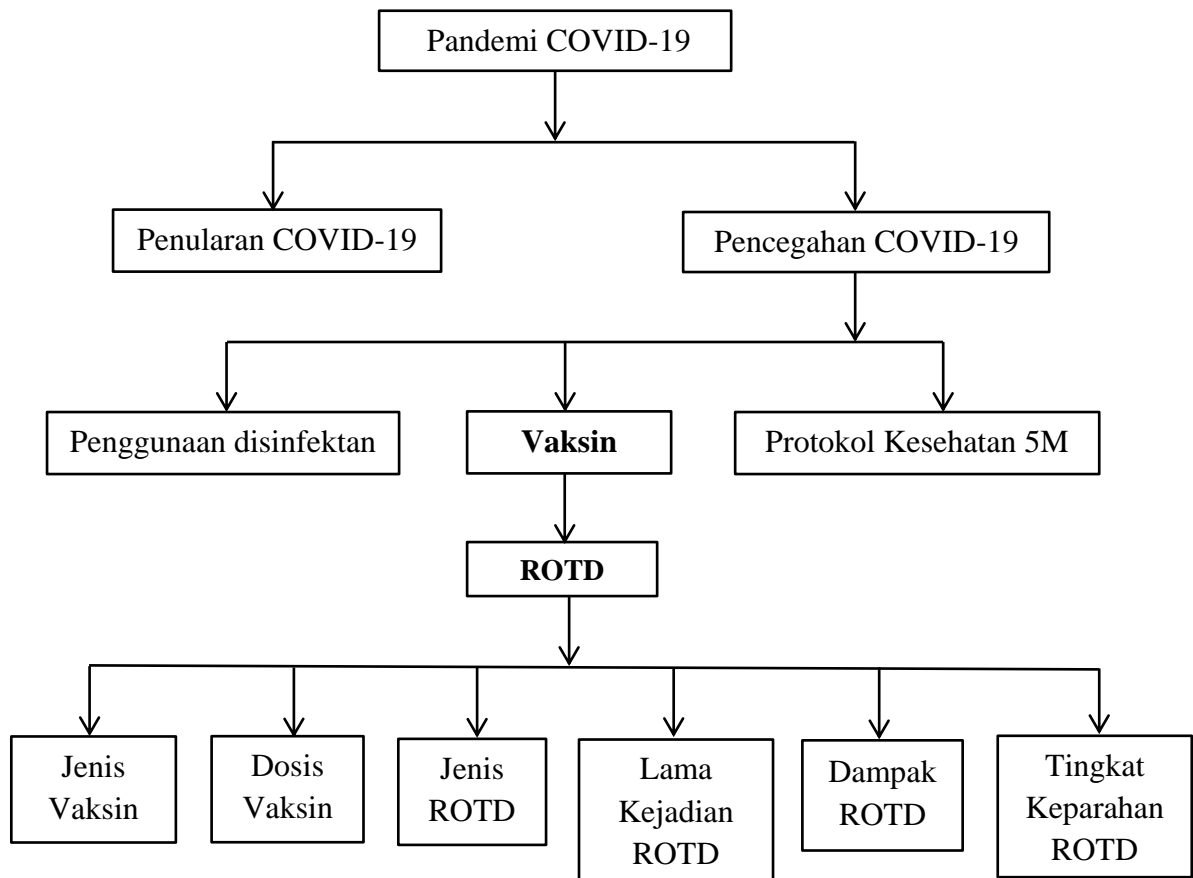


Sumber : Sirintawat; *et. al.*, 2017.

Gambar 2.2 *Numerical Rating Scale* (NRS) pain.

Nomor 0 mewakili tidak ada rasa sakit, nomor 1-3 menunjukkan nyeri ringan, nomor 4-6 menunjukkan nyeri sedang, dan nomor 7-9 menunjukkan nyeri berat terkontrol, dan nomor 10 menunjukkan nyeri berat tidak terkontrol.

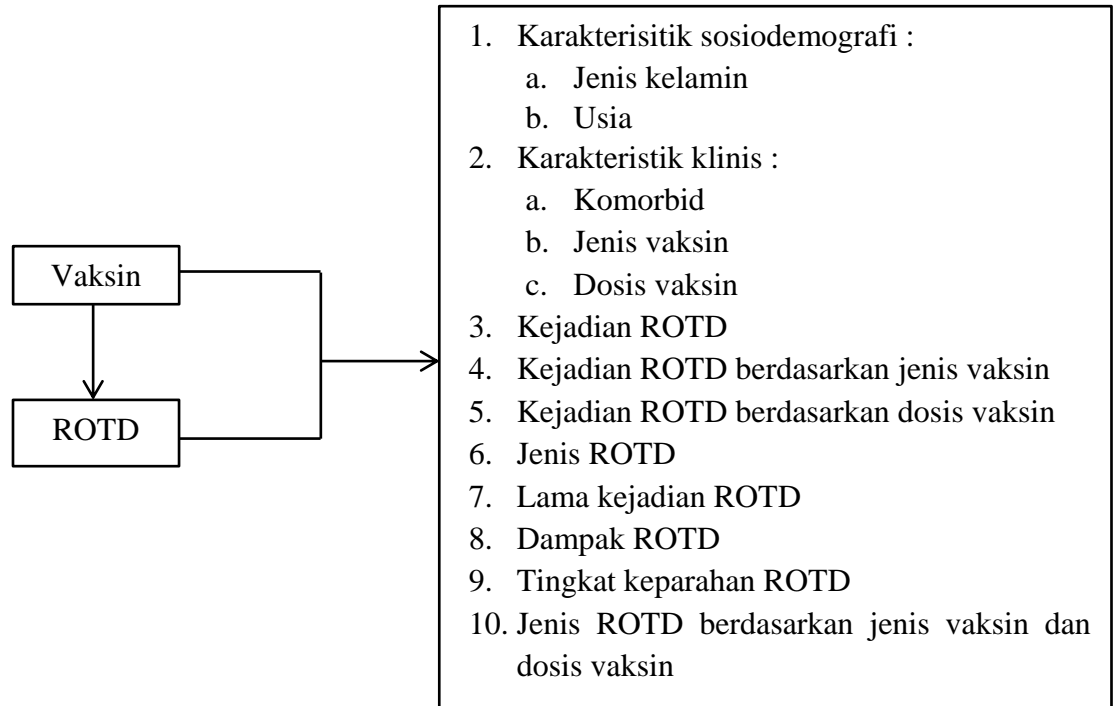
## M. Kerangka Teori



Gambar 2.3 Kerangka Teori.

Sumber : (CDC, 2021)

## N. Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka Konsep.

## O. Definisi operasional

Tabel 2.3 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definis	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Karakteristik Sociodemografi:					
	a. Jenis kelamin	Identitas gender individu	Mengisi kolom jenis kelamin pada kuesioner google form	Lembar kuesioner	1= Laki-laki 2= Perempuan	Nominal
	b. Usia	Usia individu yang dihitung sejak saat dilahirkan	Mengisi kolom usia pada kuesioner google form	Lembar kuesioner	1= 17-25 tahun 2= 26-45 tahun 3= 46-65 tahun 4= >65 tahun (Depkes RI, 2009)	Ordinal
2.	Karakteristik Klinis :					
	a. Komorbid	Penyakit penyerta selain penyakit utama yang diderita	Mengisi kolom komorbid pada kuesioner google form	Lembar kuesioner	1= Hipertensi 2= Diabetes mellitus tipe 1 3= Diabetes mellitus tipe 2 4= Gagal jantung 5= Stroke 6= Asma 7= PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronis) 8= TBC 9= Penyakit hati 10= Ginjal 11= Kanker 12= HIV	Nominal

No	Variabel	Definis	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
					13= Obesitas 14= Radang sendi 15= Skizofrenia 16= Alergi obat 17= Tidak ada 18= Lainnya	
	b. Jenis vaksin	Jenis vaksin yang digunakan dalam pencegahan penyakit	Mengisi kolom jenis vaksin pada kuesioner google form	Lembar kuesioner	1= Sinovac 2= Sinopharm 3= AstraZeneca 4= Pfizer 5= Moderna 6= Novavax 7= Bio Farma (COVID-19) 8= Lainnya (KMK, 2020)	Nominal
	c. Dosis vaksin	Dosis suntikan vaksin yang diberikan dalam pencegahan penyakit	Mengisi kolom dosis vaksin pada kuesioner google form	Lembar kuesioner	1= Dosis 1 2= Dosis 2 3= Dosis 3	Nominal
3.	Kejadian ROTD	Kejadian ROTD pada individu	Mengisi kolom kejadian ROTD pada kuesioner google form	Lembar kuesioner	1= Ya 2= Tidak	Nominal
4.	Jenis ROTD	ROTD yang dialami individu	Mengisi kolom jenis ROTD pada kuesioner google form	Lembar kuesioner	1= Nyeri di tempat suntikan 2= Kemerahan 3= Pembengkakan 4= Kelelahan 5= Sakit kepala 6= Nyeri otot 7= Panas dingin	Nominal

No.	Variabel	Definis	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
					8= Demam 9= Mual 10= Iritasi 11= Lainnya	
5.	Lama kejadian ROTD	Rentang waktu ROTD yang terjadi	Mengisi kolom lama kejadian ROTD pada kuesioner google form	Lembar kuesioner	1= 1 hari 2= 2 hari 3= 3 hari 4= Lainnya	Nominal
6.	Dampak ROTD terhadap aktivitas	Dampak ROTD yang mempengaruhi aktivitas	Mengisi kolom dampak ROTD pada kuesioner google form	Lembar kuesioner	1= Tidak mengganggu dan masih bias beraktivitas 2= Cukup mengganggu, tetapi masih bias beraktivitas 3= Sangat mengganggu aktivitas, sehingga harus beristirahat	Nominal
7.	Tingkat keparahan ROTD	Kondisi tingkatan nyeri yang diukur dengan skala 1-10	Mengisi kolom tingkat keparahan ROTD pada kuesioner google form	Lembar kuesioner	1= Tidak nyeri (0) 2= Nyeri ringan (1-3) 3= Nyeri sedang (4-6) 4= Nyeri berat terkontrol (7-9) 5= Nyeri berat tidak terkontrol (10) (Hawker, 2011)	Ordinal