

Mengenal Vaksin dan Vaksinasi dalam Pandemi COVID-19

Aprilia Paramitasari

Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya

paramitasari.dr@gmail.com

Abstract

The pandemic of COVID-19, which has put a burden on health systems in various parts of the world, requires comprehensive treatment, one of which is vaccination. Vaccination helps the body's system to produce potent immunity to reduce the risk of infection, morbidity, and mortality due to COVID-19. However, there is a challenge to the existence of this specific vaccine, namely the sars-cov-2 mutation that continues to occur.

Keywords: *Vaccine, COVID-19, Heterologous Primer-Booster, Cell Memory, Antibody*

Abstrak

Pandemi COVID-19 yang telah memberikan beban pada kesehatan di berbagai belahan dunia memerlukan penanganan yang komprehensif, salah satunya adalah dengan vaksinasi. Vaksinasi membantu sistem tubuh menghasilkan imunitas poten untuk menurunkan risiko terjadinya infeksi. Morbiditas, maupun mortalitas akibat COVID-19. Meskipun demikian terdapat tantangan terhadap keberadaan vaksin yang bersifat spesifik ini yaitu mutase *sars-cov-2* yang terus menerus terjadi.

Kata Kunci: *Vaksin, COVID-19, Heterologous Primer-Booster, Sel Memori, Antibody*

Pendahuluan

Corona Virus Disease 19 (COVID-19) adalah penyakit peradangan pada parenkim paru yang diduga disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2)⁽¹⁾. Manifestasi klinisnya bervariasi dari ringan sampai berat bahkan fatal. Mulai dari gejala seperti flu dan pneumonia virus hingga dapat berkembang menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan pada beberapa individu dapat menyebabkan kegagalan fungsi berbagai organ tubuh^(1,2). COVID-19 telah dinyatakan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) sejak 11 maret 2020, dan jumlah kasusnya terus meningkat sampai hari ini⁽³⁾. Berdasarkan data dari WHO pertanggal 18 Oktober 2021, jumlah kasus COVID-19 di seluruh dunia sudah lebih dari 240 juta kasus dan lebih dari 4,8 juta diantaranya meninggal dunia⁽³⁾. Sedangkan di Indonesia, berdasarkan data dari Satuan Tugas (Satgas) Penanganan COVID-19 pertanggal 18 Oktober 2021, jumlah kasus terkonfirmasi positif sebesar 4.235.384 dan 142.999 diantara meninggal dunia⁽⁴⁾. Rerata kematian akibat kasus COVID-19 di Indonesia secara nasional adalah sebesar 3.38%, lebih tinggi dari rerata kematian internasional yaitu sebesar 2.04%. Kondisi ini secara langsung telah memberikan beban terhadap sistem kesehatan baik di negara maju maupun negara berkembang. Oleh karena itu perlu dilakukan tindakan penanganan yang komprehensif terhadap COVID-19.



Penanganan komprehensif tersebut diantaranya melalui penerapan protokol kesehatan^(5,6) dan program vaksinasi. Program vaksinasi di Indonesia, telah dilaksanakan sejak Januari 2021 dengan sasaran awal adalah jajaran kepresidenan dan tenaga kesehatan. Saat ini di Indonesia sejumlah 107.981.016 orang telah mendapatkan vaksinasi dosis pertama, 63.188.800 telah mendapatkan vaksinasi dosis kedua dan 1.073.746 telah mendapatkan vaksinasi dosis ketiga⁽⁷⁾.

Meski program vaksinasi telah berjalan dengan massif, serba serbi vaksinasi masih menjadi komoditas informasi yang simpang siur. Oleh karena itu pemahaman mengenai apa dan bagaimana vaksin tersebut menjadi penting. Sehingga dapat meminimalisir salah informasi mengenai vaksin dan vaksinasi, terutama dikalangan tenaga kesehatan.

Gambaran Umum

Vaksin adalah suatu preparat biologis yang apabila dimasukkan ke dalam tubuh akan dapat merangsang sistem imun untuk menghasilkan imunitas terhadap penyakit tertentu⁽⁸⁾. Sedangkan **vaksinasi** adalah tindakan memasukkan vaksin ke dalam tubuh untuk merangsang sistem imun menghasilkan imunitas terhadap penyakit tertentu⁽⁹⁾. Hal ini sedikit berbeda dengan istilah **imunisasi** yang merupakan suatu proses terjadinya perlindungan terhadap penyakit tertentu yang salah satunya dapat dicapai dengan vaksinasi. Vaksin dapat menjadi profilaksis⁽¹⁰⁾ misalnya pada penyakit menular seperti polio maupun terapi⁽¹¹⁾ seperti pada kanker.

Untuk menjadi suatu vaksin, maka suatu preparat biologis harus memenuhi beberapa persyaratan antara lain aman, protektif, memberikan perlindungan jangka panjang, menginduksi terbentuknya *neutralizing antibody*⁽¹²⁾, menginduksi terbentuknya sel T protektif, dan memenuhi beberapa pertimbangan praktis seperti biaya rendah, secara biologis stabil, penggunaannya mudah, dan memiliki efek samping yang sangat minimal⁽¹³⁾. Bahan-bahan di dalam vaksin terdiri atas 4 macam, yaitu antigen, ajuvan, preservatif, dan eksipien.

Tipe-tipe vaksin

Berdasarkan jenis antigen yang digunakan sebagai bahan vaksin, maka vaksin dapat dikelompokkan dalam beberapa tipe⁽¹⁴⁾, yaitu:

- ***Live Attenuated vaccine***

Vaksin tipe ini menggunakan mikroorganisme hidup yang dilemahkan tetapi masih memiliki kemampuan untuk merangsang terjadinya respon imun. Vaksin ini mampu memicu respon imunologis jangka panjang sehingga dapat memberikan perlindungan lebih lama. Akan tetapi, jenis vaksin ini kurang aman jika diberikan kepada individu-individu yang mengalami gangguan sistem imun^(13,15,16). Beberapa jenis vaksin yang masuk dalam kategori ini misalnya adalah vaksin untuk *yellow fever*, campak, *mumps*, *rubella*, dan *thypoid*. Sedangkan vaksin untuk COVID-19 yang masuk dalam kategori ini adalah COVI-VAX dan MV-014-212 yang masih dalam uji klinis fase pertama⁽¹⁷⁾.

- ***Inactivated vaccine***

Vaksin jenis ini merupakan vaksin yang menggunakan mikroorganisme mati sebagai antigen⁽¹⁸⁾. Mikroorganisme ini ketika masih hidup bersifat virulen, akan tetapi

kemudian dimatikan dengan menggunakan bahan kimia, pemanasan, maupun radiasi. Beberapa jenis vaksin yang masuk ke dalam golongan ini antara lain adalah vaksin polio, hepatitis A, rabies, dan Sebagian besar vaksin influenza. Sedangkan vaksin untuk COVID-19 yang masuk dalam kategori ini salah satunya adalah Coronavac (Sinovac) dan Sinopharm⁽¹⁷⁾.

- ***Toxoid vaccine***

Pada mikroorganisme tertentu, toksin yang dihasilkan justru dapat menyebabkan terjadinya penyakit meskipun mikroorganismenya sendiri tidak menyebabkan penyakit. Vaksin toksoid merupakan vaksin yang menggunakan toksin mikroorganisme tersebut yang telah dilemahkan sebagai antigen. Beberapa contoh vaksin toksoid yaitu vaksin tetanus dan difteri.

- ***Sub-unit vaccine***

Baik vaksin *live attenuated* maupun *inactivated* menggunakan mikroorganisme utuh sebagai antigen. Akan tetapi vaksin *sub-unit* hanya menggunakan bagian tertentu dari mikroorganisme tersebut. Misalnya hanya menggunakan protein capsidnya saja, atau menggunakan protein membrannya, atau fragmen lainnya dari mikroorganisme tersebut. Beberapa contoh vaksin golongan ini yaitu vaksin hepatitis B dan *Human Papilloma Virus* (HPV). Sedangkan vaksin untuk COVID-19 yang masuk dalam kategori ini salah satunya adalah Novavax dan Anhui Zhifei⁽¹⁷⁾.

- ***Conjugate vaccine***

Beberapa jenis mikroorganisme memiliki antigen berupa materi non protein, misalnya polisakarida. Materi tersebut memiliki imunogenisitas atau kemampuan merangsang respon imun yang rendah. Oleh karena itu, untuk meningkatkan imunogenisitasnya, maka polisakarida tersebut harus digabungkan atau dipasangkan terlebih dahulu dengan molekul protein yang dapat meningkatkan imunogenisitasnya. Vaksin golongan ini misalkan adalah vaksin *Haemophilus influenzae* tipe B.

- ***Jennerian's vaccine***

Vaksin jenis ini menggunakan mikroorganisme pathogen terhadap binatang lain tetapi tidak pathogen atau hanya menyebabkan penyakit ringan terhadap manusia sebagai antigennya. Contoh paling sederhana dan klasik adalah virus cacar sapi (*cowpox*) yang digunakan sebagai vaksin terhadap cacar air (*smallpox*). Contoh lain adalah vaksin BCG yang menggunakan *Mycobacterium bovis* sebagai vaksin terhadap *Mycobacterium tuberculosis*.

- ***Outer Membrane Vesicle vaccine***

Vaksin yang menggunakan vesikel membrane eksterna suatu mikroorganisme sebagai antigen. Misalnya untuk vaksin penyakit *meningococcal serotype B*.

- ***Viral vector vaccine***

Antigen yang digunakan dalam vaksin tipe ini adalah suatu virus non pathogen yang telah disisipi gen pathogen tertentu. gen pathogen inilah yang dapat menimbulkan respon imun. Beberapa vaksin yang dikembangkan dengan metode ini yaitu vaksin COVID-19 yang diproduksi oleh Astrazaneca, CanSino, Gamaleya, dan Janssen⁽¹⁷⁾.

- ***RNA vaccine***

Vaksin RNA ini menggunakan asam nukleat RNA yang digabungkan dengan suatu vector nanopartikel lipid sebagai antigennya. Metode ini merupakan metode bvaru yang dikembangkan dalam vaksinologi⁽¹⁹⁾. Contoh vaksin yang dikembangkan dengan



menggunakan metode ini adalah vaksin COVID-19 yang diproduksi oleh Pfizer-BioNtech, Moderna, dan Curevac AG⁽¹⁷⁾.

- ***Experimental vaccine***

Vaksin jenis ini menggunakan material non mikroorganisme sebagai antigennya dan masih dalam banyak tahap pengembangan. Misalnya dengan menggunakan sel dendritik untuk terapi kanker^(10,20), plasmid⁽²¹⁾, vektor bakteri dan *antigen presenting cell*⁽²²⁾.

Imunologi Vaksin^(13,15)

Vaksin Dapat Memberikan Perlindungan Segera

Vaksin memberikan perlindungan dengan cara merangsang mekanisme efektor sel atau molekul yang mampu dengan cepat mengendalikan replikasi pathogen atau menonaktifkan komponen-komponen toksik patogen tersebut. Secara umum efektor system imun yang dirangsang oleh vaksin terutama adalah antibodi, suatu zat yang dihasilkan oleh limfosit B. Antibodi ini mampu mengikat toksin atau pathogen secara spesifik. Efektor potensial lainnya adalah limfosit T helper CD4⁺ (Th) dan limfosit T sitotoksik CD8⁺ (Tc) yang memiliki kemampuan untuk menghambat persebaran agen-agen infeksius dengan cara mengenali dan membunuh sel-sel yang terinfeksi atau mensekresi sitokin-sitokin antivirus khusus. Peran sel-sel Th dalam memberikan perlindungan adalah melalui produksi sitokin dan memberikan bantuan dalam menghasilkan dan memelihara respon sel B dan Tc.

Pada awalnya Th terbagi atas Th1 dan Th2, tergantung pada sitokin apa yang diproduksi oleh Th tersebut. Misalnya Th tersebut adalah Th1 jika menghasilkan IFN- γ atau Th2 jika menghasilkan IL-4. Akan tetapi dikotomi ini menjadi usang ketika kemudian ditemukan bahwa ada banyak subset Th yang menghasilkan sitokin yang berbeda dan memiliki pengaruh atau respon yang berbeda⁽²³⁾.

Subset sel Th CD4⁺ yang terinduksi oleh vaksin yaitu sel Th folikular (Tfh). Tfh secara spesifik diposisikan di dalam limfonodi dan dilengkapi untuk mendukung aktivasi dan diferensiasi sel B poten untuk menjadi sel sekretor antibod (Crotty, 2015). Tfh juga dapat secara langsung mengendalikan respon antibodi serta memediasi bantuan terhadap antibodi tersebut⁽²⁴⁾.

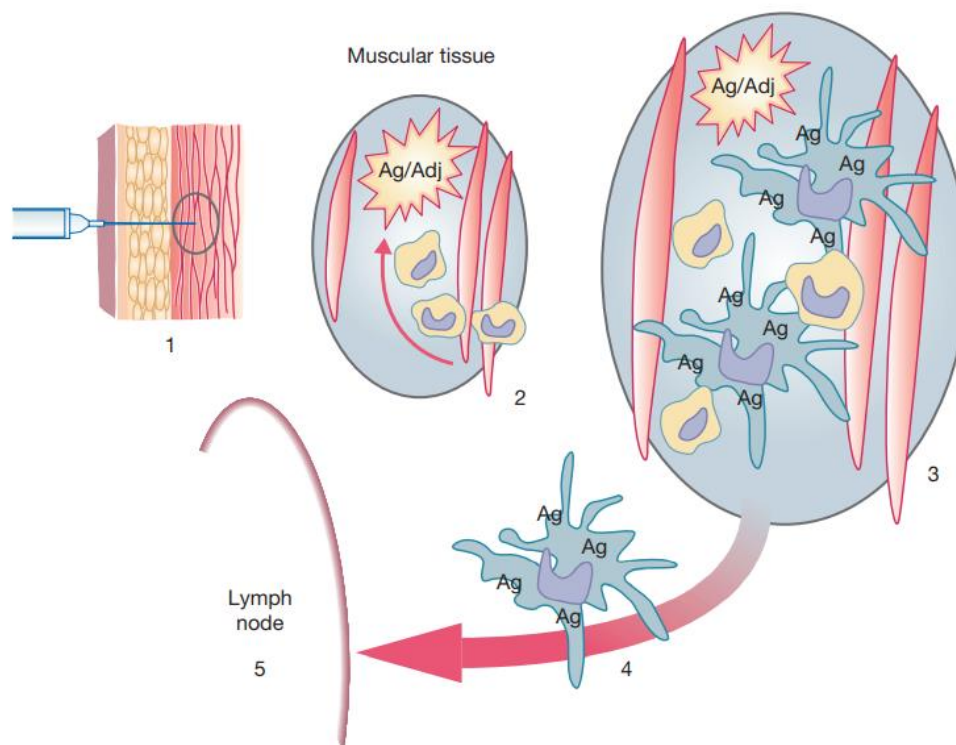
Subset Th lainnya yang juga memiliki peranan penting adalah Th17. Th17 memberikan perlindungan terhadap bakteri ekstraselular yang berkoloni di kulit dan mukosa, menarik netrofil, dan menyebabkan terjadinya inflamasi lokal. Efektor ini dikenadlikan oleh sel T regulator (Treg) yang berperan dalam menjaga toleransi dalam sistem imun.

Aktivasi Sistem Imun Innate dan Adaptif: Langkah Pertama Pasca Imunisasi

Secara prinsip, mekanisme kerja vaksin dalam merangsang respon imun tidak berbeda dengan mekanisme respon imun terhadap infeksi, yaitu melibatkan respon imun *innate* dan adaptif. Tahap inisiasi terjadi ketika vaksin diinjeksikan ke dalam tubuh. Masuknya antigen dalam vaksin ini kemudian merangsang sel-sel imun *innate* seperti monosit dan makrofag. Pada saat tersebut sel dendritik (DCs) imatur beredar di seluruh tubuh kemudian terpapar patogen pada jaringan tempat injeksi vaksin, akan segera mengalami maturasi, melakukan modulasi reseptor permukaan tertentu, dan bermigrasi ke limfonodi sekunder untuk

menginduksi respon sel B dan sel T. Peran utama sel DC matur dalam menginduksi respon terhadap vaksin menunjukkan kemampuan uniknya untuk mempresentasikan antigen spesifik dan melakukan kostimulasi sinyal pada sel T. Sinyal tanda bahaya ini diperlukan untuk mengaktifkan sel T naif.

Langkah pertama yang diperlukan untuk menghasilkan respon terhadap vaksin adalah memunculkan sinyal bahaya yang cukup melalui antigen atau ajuvan vaksin tersebut untuk merangsang reaksi inflamasi yang diperantarai oleh sistem imun *innate*. DCs, monosit, dan netrofil mengekspresikan seperangkat reseptor (*pattern-recognition receptor*; PRR) yang mampu mengenali pola patogen yang terdapat pada antigen vaksin sebagai antigen asing, sehingga sel-sel ini akan mengeluarkan tanda berbahaya. Salah satu dari PRR yang sering dibicarakan adalah *Toll-like receptors* (TLR). Melalui PRR ini, sel inang mampu mendeteksi kemungkinan bahaya ketika mereka bertemu dengan patogen, sehingga sel inang akan teraktifasi (Gambar 1).



Gambar 1. Inisiasi respon vaksin (Plotkin's, 2018)

Setelah vaksin diinjeksikan ke dalam tubuh (1) *pathogen-associated pattern* yang terdapat pada antigen dalam vaksin akan menarik sel DC, monosit, dan netrofil yang beredar di dalam tubuh (2). Adanya sinyal bahaya yang dikeluarkan oleh antigen atau ajuvan vaksin akan mengaktifasi sel DC dan monosit (3). Aktivasi tersebut akan mengubah reseptor yang terdapat di permukaan sel dan menginduksi migrasinya sepanjang pembuluh limfatik (4) kelenjar getah bening (5), tempat terjadinya aktivasi sel T dan sel B.

Apabila tidak ada “tanda bahaya” seperti yang tersebut diatas, DCs akan tetap beredar di dalam tubuh kita sebagai DCs imatur. DCs ini meskipun kontak dengan sel T naif tidak akan mampu membuat sel T berdiferensiasi menjadi efektor imun tetapi menjadi sel Treg yang menjaga toleransi imun.



Vaksin virus hidup sangat efektif untuk merangsang aktivasi system imun *innate* melalui berbagai sinyal patogen, sehingga system imun *innate* mampu mengenali sinyal tersebut dengan PRRnya. Setelah injeksi vaksin, partikel virus yang terdapat di dalam vaksin akan menyebar ke seluruh jaringan pembuluh darah dan akan mencapai jaringan targetnya. Pola ini mirip dengan yang terjadi pada infeksi alamiah, termasuk replikasi mucosal awal pada vaksin yang diberikan melalui hidung atau mulut. DCs dapat diaktifkan di berbagai tempat, kemudian bermigrasi ke kelenjar limfe regional, lalu melakukan aktivasi sel B dan sel T. Urutan aktivasi ini menjelaskan mengapa vaksin virus hidup secara umum memiliki imunogenisitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan vaksin “tidak hidup”.

Konsekuensi lain dari pola difusi ini adalah bahwa tempat dan cara pemberian vaksin virus hidup tidak terlalu penting. Contohnya, imunogenisitas dan reaktifitas vaksin campak mirip dengan vaksin yang diberikan melalui injeksi intramuscular atau subkutan. Bahkan vaksin campak sangat mungkin diberikan secara aerosol. Vaksin bakteri hidup seperti BCG, segera melakukan penggandaan di tempat injeksi dilakukan. Kemudian terjadi reaksi inflamasi berkepanjangan yang mempengaruhi kelenjar limfe regional.

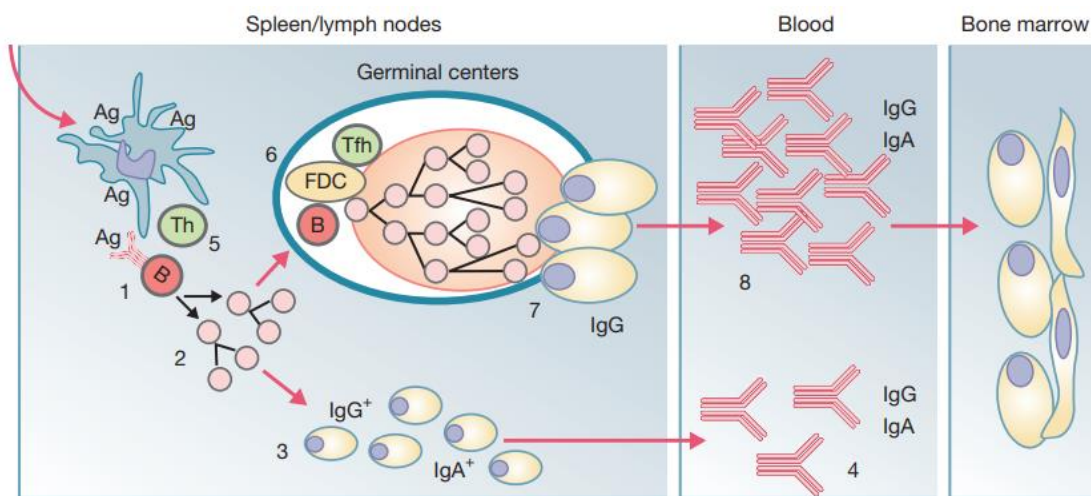
Vaksin “tidak hidup”, baik yang mengandung protein saja, PS, glikokonjugat, atau mikroorganisme yang inaktif masih mungkin mengandung *pathogen recognition pattern*. Tanpa adanya replikasi mikroba, aktivasi yang diinduksi oleh vaksin akan tetap terbatas baik dari segi ruang dan waktunya. Vaksin seperti ini terutama akan mengaktifkan respon imun *innate* di tempat injeksi dilakukan (Gambar 1). Sehingga, lokasi dan rute pemberian vaksin menjadi sangat penting. Sejumlah besar DCs yang terdapat pada dermis mampu menurunkan hampir 10x lipat dosis antigen yang masuk melalui imunisasi intradermal. Keuntungan dari banyaknya DCs yang terdapat pada dermis misalnya adalah untuk mencegah rabies di berbagai negara. DCs imatur juga banyak didapatkan di otot yang vaskularisasinya baik, yang merupakan tempat dan rute injeksi vaksin tidak hidup yang baik. DCs ini sangat sedikit terdapat di jaringan adiposa, sehingga injeksi subkutan akan menjadi kurang efektif dibandingkan dengan injeksi intramuscular pada kondisi imunogenisitas yang terbatas. Contohnya pada orang dewasa yang mendapatkan imunisasi hepatitis B. Meskipun telah dilakukan berbagai upaya, imunisasi mucosal tetap terbatas pada beberapa vaksin hidup saja. Kesulitan dalam menghasilkan vaksin tidak hidup untuk rute mukosal menunjukkan banyaknya barrier yang harus dilewati, seperti barrier fisik, imunologis, dan kimiawi, sehingga membutuhkan vaksin hidup atau ajuvan yang sangat kuat. Hal ini bukan masalah sepele, contoh yang pernah terjadi adalah penggunaan ajuvan yang sangat kuat pada vaksin virus influenza inaktif menyebabkan terjadinya *Bell's Palsy*.

Setelah DCs teraktifkan, DCs akan bermigrasi ke kelenjar limfe lokal maupun regional. Misalnya ke kelenjar limfe axillar dan inguinal setelah injeksi vaksin di daerah deltoid dan kuadrisep. Respon imun primer terhadap vaksin tidak hidup umumnya fokal dan menunjukkan bahwa pemberian beberapa vaksin yang berbeda secara simultan dapat dilakukan tanpa khawatir menimbulkan gangguan imunitas jika vaksin tersebut diberikan di lokasi yang berbeda dan saling berjauhan karena DCs yang teraktivasi oleh antigen pada vaksin tersebut akan bermigrasi ke kelenjar limfe lokal maupun regional yang berbeda. Sebagian besar vaksin tidak hidup membutuhkan ajuvan khusus untuk dapat menginduksi sinyal bahaya yang cukup untuk mengaktifkan sistem imun *innate*.

Respon T-Dependent Terhadap Antigen Protein

Reaksi Ektrafolikular

Sel B naif yang dihasilkan di sumsum tulang akan menetap di kelenjar limfe sampai mereka terpapar dengan antigen protein yang akan berikatan dengan reseptor IgM spesifik di permukaannya. Ikatan dengan antigen ini akan mengawali aktivasi sel B dan memicu peningkatan regulasi CCR7 (suatu reseptor kemokin yang mengarahkan sel B spesifik antigen ke zona sel T luar di dalam kelenjar limfe). Disini, sel B spesifik antigen vaksin akan terpapar dengan DCs dan sel T yang baru saja aktif (< 24 jam). Kedua sel ini meningkatkan regulasi molekul permukaan khusus yang akan membantu aktivasi sel B. Sel T ini akan membantu diferensiasi sel B dengan cepat menjadi sel plasma yang mensekresi immunoglobulin yang memproduksi antibodi dengan afinitas rendah. Inilah yang disebut dengan reaksi ektrafolikular (Gambar 2 dan 3).



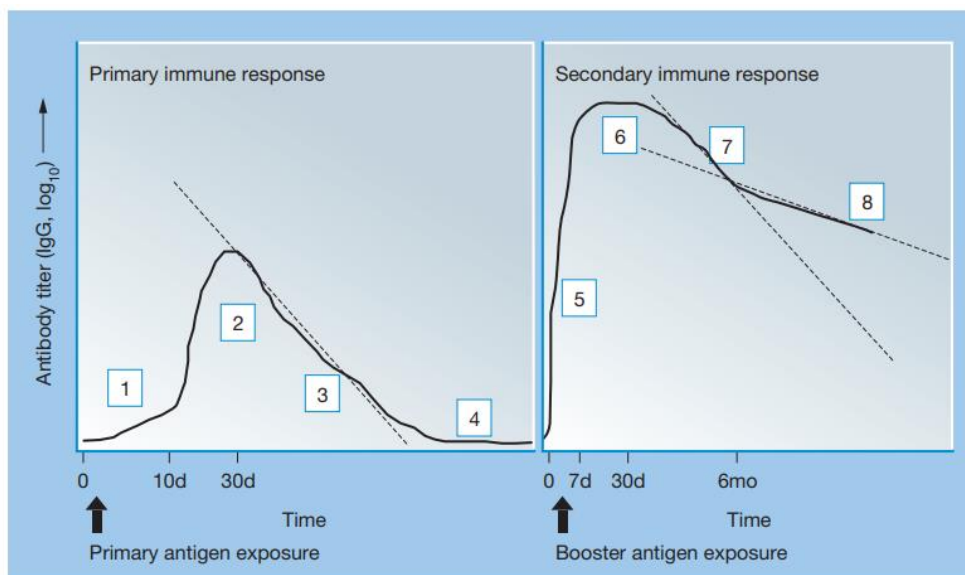
Gambar 2. Respon germinal center dan ektrafolikular terhadap protein antigen (Plotkin's, 2018)

Sebagai respon terhadap antigen protein yang mencapai limfonodi atau limpa, sel B mampu mengikat antigen ini dengan immunoglobulin di permukaannya (1) sehingga terjadi aktivasi sel B. Pada reaksi ektrafolikular (2), sel B akan dengan cepat melakukan diferensiasi menjadi sel plasma (3) yang akan menghasilkan antibodi (immunoglobulin isotipe IgM ± IgG/IgA) dengan afinitas rendah, yang akan terdeteksi dalam kadar rendah di dalam serum beberapa hari setelah imunisasi (4). Sel th spesifik antigen (5) yang telah diaktifkan oleh antigen yang dipresentasikan oleh sel DC akan memicu sel B spesifik antigen untuk bermigrasi ke DCs folikular (FDCs)(6) untuk menginisiasi reaksi dalam Germinal Center (GC). Di dalam GC, sel B akan menerima sinyal tambahan dari Tfh dan akan terjadi proliferasi klonal besar-besaran. Kemudian terjadi pertukaran dari IgM menjadi IgG, IgA, atau IgE, dan pematangan afinitas (7). Sel-se; B tersebut lalu berdiferensiasi menjadi sel plasma yang akan mensekresi sejumlah besar antibodi spesifik terhadap antigen (8). Di akhir reaksi yang terjadi di dalam GC, beberapa sel plasma keluar dari limfonodi/limpa dan bermigrasi terutama ke sumsum tulang untuk bertahan hidup. Di dalam sumsum tulang ini sel-sel plasma tersebut bertahan hidup dengan sinyal yang disediakan oleh sel-sel stromal.

Pertukaran kelas dari IgM menjadi IgG, IgA, atau IgE terjadi selama proses diferensiasi sel B ini, yaitu melalui peningkatan regulasi enzim deaminase yang dihasilkan selama proses aktivasi tersebut. Baik Th1 CD4⁺ maupun Th2 CD4⁺ memiliki peran penting selama jalur diferensiasi ektrafolikular, dan hubungan antara molekul CD40L dengan CD40 pada sel B mungkin mempengaruhi rekombinasi kelas dan subkelas immunoglobulin tertentu.



Pada manusia rekombinasi IgG1 lebih menonjol apapun peran sel T. Reaksi ektrafolikular berjalan dengan cepat, dan antibodi IgM dan IgG dengan konsentrasi rendah akan muncul beberapa hari setelah imunisasi primer (Gambar 2 dan 3). Antibodi ini memiliki afinitas germline, karena tidak terjadi hipermutasi atau proses seleksi selama reaksi ektrafolikular. Reaksi ektrafolikular ini berumur pendek, dan Sebagian besar sel akan mengalami apoptosis dalam beberapa hari. Sehingga perannya dalam kekuatan vaksin hanya akan bertahan dalam beberapa bulan saja.



Gambar 3. Hubungan antara titer antibodi dengan berbagai fase respon terhadap vaksin (Plotkin's)

Awal paparan antigen akan menyebabkan terjadinya respon ektrafolikular (1) yang segera menunjukkan titer antibodi IgG dalam konsentrasi rendah. Ketika sel B berproliferasi di GC dan berdiferensiasi menjadi sel plasma, titer antibodi IgG akan meningkat hingga mencapai nilai puncak (2), hal ini biasanya akan dicapai dalam waktu 4 minggu setelah imunisasi. Pendeknya umur sel plasma ini kemudian menyebabkan terjadinya penurunan titer antibodi dengan cepat (3) sehingga Kembali ke nilai dasar (4). Pada respon imun sekunder, *booster* paparan pada antigen akan mengaktifkan sel imun memory dan menghasilkan peningkatan titer antibodi IgG dengan cepat (dalam waktu < 7 hari)(5). Sel plasma berumur pendek akan mempertahankan titer puncak antibodi selama beberapa minggu (6). Setelah itu titer serum antibodi akan mengalami penurunan dengan kecepatan kinetic yang sama dengan respon imunisasi primer (7). Sedangkan plasma sel berumur Panjang akan berkurang dengan lebih lambat (8). Pola generic ini tidak berlaku untuk antibodi IgG jangka panjang yang dirangsang oleh vaksin hidup.

Reaksi Germinal Center

Sel B spesifik antigen yang menerima sinyal yang cukup dari sel Tfh yang telah diaktifkan oleh antigen spesifik akan mengalami proliferasi di GC, kemudian berdiferensiasi menjadi sel plasma atau sel B memori. Induksi GC diawali pada saat beberapa sel B yang teraktivasi oleh antigen spesifik meningkatkan regulasi ekspresi CXCR5 nya. Sel B ini akan bermigrasi ke folikel sel B karena tertarik dengan CXCL13 yang diekspresikan oleh DCs folikular (FDCs). FDCs ini memainkan peran penting dalam respon sel B yaitu menarik sel Tfh dan sel B spesifik antigen kemudian menangkap antigen dalam kurun waktu tertentu. Sel B yang tertarik oleh FDCs yang membawa antigen ini merupakan penyusun GCs (Gambar 2). Setelah

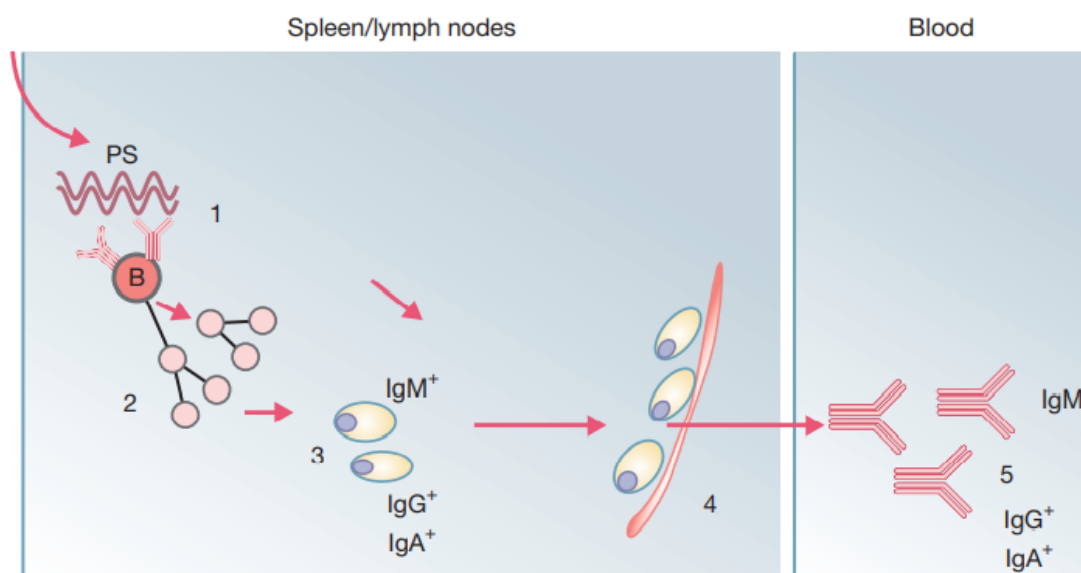
menerima sinyal aktivasi dan survival tambahan dari FDCs dan sel Tfh (IL-21), sel B kemudian mengalami proliferasi klonal secara masif, seolah-olah setiap GC terdiri dari progenitor sel B spesifik antigen tunggal. Proliferasi intensif ini berkaitan dengan dua hal, yaitu pertukaran rekombinasi IgM menjadi IgG, IgA, atau IgE, dan pematangan afinitas sel B. Proses ini menghasilkan produksi antibodi dengan kemampuan mengikat antigen (afinitas) yang lebih tinggi (Gambar 3). Pematangan afinitas sel B terjadi akibat proses hipermutasi somatic dalam segmen regio variable gen immunoglobulin. Pada kelompok kecil sel B, mutasi pada gen immunoglobulin meningkatkan afinitas IgG permukaannya pada antigen. Hal ini memungkinkan sel B tersebut secara efektif berkompetisi untuk dapat berikatan dengan sejumlah kecil antigen vaksin yang terdapat dipermukaan FDCs (Gambar 2). Sel B memproses antigen vaksin ini menjadi peptide kecil kemudian meletakkannya di permukaannya melalui MHC II. MHC II ini memfasilitasi ikatan dengan Tfh CD4⁺. Sel Tfh ini mengekspresikan CXCR5 yang tertarik dengan CXCL13 yang diekspresikan oleh FDCs, sehingga Tfh akan bermigrasi ke arah FDCs. Berbeda dengan sel Th1 dan Th2 (baik reseptor kemokinnya, factor transkripsinya, penanda permukaannya, dan IL-nya), Tfh secara khusus seperti disediakan untuk menolong sel B lebih efisien melalui seperangkat molekul kostimulasi (CD40L, ICOS(*inducible T-cell costimulatory*), IL-10, factor pertumbuhan sel B, dan IL-21). Interaksi selular antara sel B GC spesifik antigen, FDCs yang membawa antigen, dan sel Tfh spesifik antigen (Gambar 2) menyebabkan terjadinya proliferasi, survival, dan seleksi sel B yang memiliki afinitas tinggi terhadap antigen spesifik. Interaksi tersebut juga memberikan sinyal yang dibutuhkan untuk diferensiasi sel B GC selanjutnya menjadi sel plasma yang mensekresi antibodi spesifik dalam jumlah besar atau menjadi sel B memori. Oleh karena itu sel Tfh teridentifikasi sebagai determinan utama pada respon sel B terhadap vaksin pada dewasa dan anak-anak. Perkembangan reaksi GC ini memerlukan waktu beberapa minggu. Hal ini dapat kita ketahui dari hipermutasi antibodi IgG pada protein antigen vaksin yang dapat terdeteksi pada hari ke 10-14 setelah priming (Gambar 3). Reaksi GC akan berhenti dengan mekanisme umpan balik dalam waktu 3-6 minggu. Dalam waktu ini sejumlah besar sel plasma spesifik antigen akan dihasilkan. Demikianlah besarnya respon GC yang ditentukan oleh kualitas interaksi antara DC, sel B, sel Tfh, dan FDC yang mengendalikan intensitas diferensiasi sel B menjadi sel plasma. Oleh karena puncak antibodi vaksin IgG tercapai dalam 4-6 minggu setelah imunisasi primer (Gambar 3).

Respon T-independent terhadap Antigen Polisakarida (PS)

Antigen polisakarida (PS) bakteri (seperti yang dimiliki oleh *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhi*) dilepaskan dari tempat injeksi ke zona marginal (suatu area yang dilengkapi dengan makrofag yang memiliki seperangkat reseptor *scavenger* unik melalui aliran darah) limfe/limpa. Di zona ini, PS berikatan dengan zona marginal sel B, dan struktur repetitifnya akan terhubung dengan reseptor immunoglobulin di permukaan sel B. Hal ini akan mengaktifkan zona marginal esktrafolikular sel B (Gambar 4). Selama beberapa minggu setelah imunisasi, sel B mengalami diferensiasi menjadi sel plasma, mengalami pertukaran isotipe dari IgM menjadi IgG, IgA, atau IgE, dan menghasilkan antibodi germline yang tidak bermutasi dan berafinitas rendah. Vaksin PS dikenal sebagai pemicu respon T-independent yang cirinya adalah induksi sedang titer antibodi afinitas rendah dan tidak adanya imun memori.



Pada manusia, imunisasi PS menghasilkan produksi antibodi IgG berafinitas sedang yang membawa beberapa mutasi somatic pada regio variabel nya. Satu hipotesis menyebutkan bahwa imunisasi PS dapat mengaktifkan sel B memori yang sebelumnya telah diinduksi oleh reaksi silang PS antigen bakteri berkaitan dengan bagian protein sehingga dapat menyebabkan terjadinya respon GC. Kemungkinan lainnya adalah sel B memori IgM⁺, IgD⁺, CD27⁺ yang muncul di dalam darah sebagai respon terhadap imunisasi PS mungkin meresirkulasi zona marginal sel B. Hipotesis ini sejalan dengan fakta bahwa vaksin PS bakteri memiliki imunogenisitas rendah pada anak kecil (karena pada anak kecil belum terjadi maturase zona marginal pada limpa). Setelah mengalami diferensiasi melalui jalur ektrafolikular, sel plasma spesifik PS akan bermigrasi ke pulpa merah limpa (Gambar 4). Disini sel-sel plasma ini akan dapat bertahan beberapa waktu sebelum mengalami apoptosis dan memudarnya respon antibodi setelah beberapa bulan. Karena antigen PS tidak menginduksi GCs, maka sel B memori tidak dihasilkan. Akibatnya paparan ulang terhadap PS yang sama akan mengulang Kembali respon antibodi primer. Vaksinasi ulang dengan menggunakan PS bakteri kemungkinan justru akan menginduksi respon antibodi yang lebih rendah dibandingkan dengan imunisasi yang pertama (hiporesponsif). Pada kondisi ini terjadi mekanisme molekuler dan selular termasuk deplesi sel B yang diinduksi oleh vaksin karena apoptosis.



Gambar 4. Respons sel B ektrafolikular terhadap antigen polisakarida (Plotkin's, 2018) Sel B menggunakan reseptor permukaan immunoglobulin spesifik (1) untuk mengikat struktur repetitive polisakarida yang mencapai zona marginal limfonodi/limpa. Tanpa bantuan sel T, sel B kemudian teraktivasi, berproliferasi (2), dan berdiferensiasi menjadi sel plasma (3) tanpa melalui pematangan afinitas di GC. Sel-sel plasma ini kemudian bermigrasi ke pulpa merah limpa (4). Di pulpa merah limpa ini sel-sel plasma dapat bertahan selama beberapa minggu/bulan, mensekresikan antibodi IgM, IgG, atau IgA berafinitas rendah dalam konsentrasi rendah (5).

Determinan Respon Antibodi Primer

Sejumlah determinan berperan dalam memodulasi intensitas GCs yang diinduksi oleh vaksin sehingga mencapai respon antibodi maksimal. Determinan utama adalah sifat alamiah dan imunogenisitas intrinsik antigen yang terkandung di dalam vaksin. Contoh, toksoid tetanus secara intrinsik adalah immunogen yang lebih kuat dibandingkan dengan toksoid

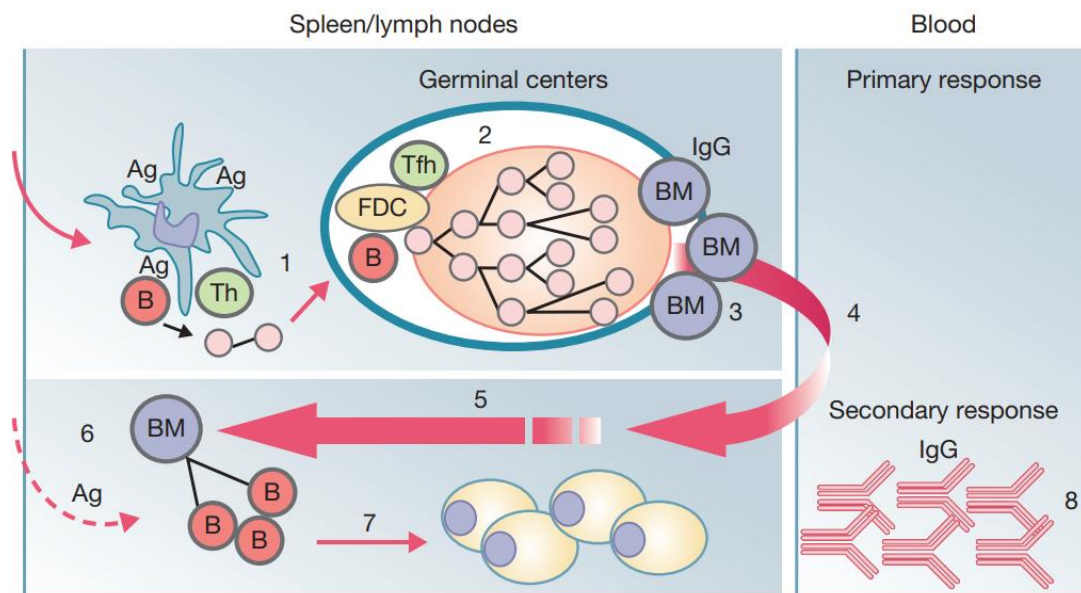
difteri. Hal ini akan nampak lebih jelas pada beberapa kondisi imunokompeten khusus, seperti pada anak-anak yang lahir cukup bulan. Tetapi masih belum diketahui apakah perbedaan ini terefleksikan pada lebih tingginya kemampuan toksoid tetanus memberikan epitope antigenic yang mampu beriktana dengan sel B naif, kemampuan untuk menghasilkan bantuan yang sama seperti yang diberikan oleh sel Tfh kepada sel B, dan/atau hubungannya dengan FDCs. Hasil imunisasi yang berbeda antara penggunaan vaksin PS bakteri dan glikokonjugat terkonjugasi protein menandai perbedaan antara reaksi ektrafolikular dan GC. Jadi, hanya ketika PS kapsular terkonjugasi dengan protein pembawa maka antigen ini mampu mengarahkan diferensiasi Tfh secara efektif sehingga dapat terjadi respon GC.

Tanda Respon Memori Sel B

Sel B memori dihasilkan selama respon primer terhadap vaksin *T-dependent* pada saat reaksi GC bersamaan dengan sel plasma (Gambar 5). Sel memori ini dapat terus bertahan meskipun tidak ada antigen, tetapi tidak dapat menghasilkan antibodi, jadi sifatnya tidak melindungi, kecuali terjadi paparan ulang dengan antigen yang mengarahkan diferensiasi mereka menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi. Reaktivasi sel memori ini bersifat cepat (Tabel 6). Tanda pertama respon memori adalah dihasilkannya titer antibodi yang lebih tinggi dibandingkan dengan sata imunisasi primer. Tanda lainnya adalah bahwa sel-sel memori ini ketika mengalami reaktivasi akan mampu menghasilkan atau mensekresi antibodi dengan afinitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan antibodi yang dihasilkan oleh sel plasma primer, sebagai akibat dari terjadinya hipermutasi dan seleksi. Sehingga proses maturasi afinitas yang dimulai di dalam GC dapat bertahan lebih dari beberapa bulan setelah reaksi GC berakhir. Oleh karena itu antibodi vaksin dengan aviditas terhadap antigen yang lebih tinggi diinduksi hanya jika ada waktu yang cukup setelah priming. Jadwal booster klasik itu ditujukan agar ada waktu antara priming dan booster antara 4-6 bulan. Sehingga muncul jadwal 0-1-6 (priming-priming-booster). Kondisi ini tidak berlaku pada infeksi alamiah karena kemungkinan reaksi silang antigen bakteri yang terjadi sebelum proses imunisasi.

Tabel 6. Tanda Respon Sel B Memori (Plotkin's, 2018)

Sel B Memori
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hanya dihasilkan melalui respon <i>T-dependent</i> yang menginduksi sel <i>T-helper</i> folikular dan respon germinal <i>center</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Merupakan sel dalam fase istirahat yang tidak menghasilkan antibodi
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mengalami pematangan afinitas selama 4-6 bulan
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapat dengan segera berdiferensiasi menjadi sel plasma yang dapat mensekresi antibodi setelah terpapar antigen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapat berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi yang memiliki afinitas lebih tinggi dibandingkan sel plasma primernya



Gambar 5. Pembentukan respon sel B memori (Plotkin's, 2018).

Sel B memori dihasilkan sebagai respon terhadap antigen T-*dependent* (1), reaksi GC (2), bersamaan dengan sel plasma. Pada saat akan keluar dari GC, sel-sel B ini tidak mengalami diferensiasi menjadi sel olasma yang mensekresi antibodi tetapi menjadi sel memori (3) yang sementara waktu akan bermigrasi melalui aliran darah ke area ekstrasfolikular limfonodi dan limpa (5). Mereka bertahan disana dalam kondisi basal sampai terjadi paparan ulang dengan antigen spesifiknya (6). Pada paparan sekunder antigen, sel B memori siap berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma (7) yang mensekresikan sejumlah besar antibodi berafinitas tinggi yang dapat terdeteksi dalam serum (8) dalam beberapa hari setelah boosting.

Determinan Respon Sel B Memori

Faktor-faktor yang mempengaruhi diferensiasi sel B GC spesifik antigen menjadi sel plasma maupun sel memori masih belum terlalu dipahami. Respon sel B terhadap antigen protein, baik sel b yang akan menjadi sel plasma maupun menjadi sel memori dihasilkan di GC yang sama, jalur diferensiasinya pun hanya berbeda di tahap akhir reaksi GC saja.

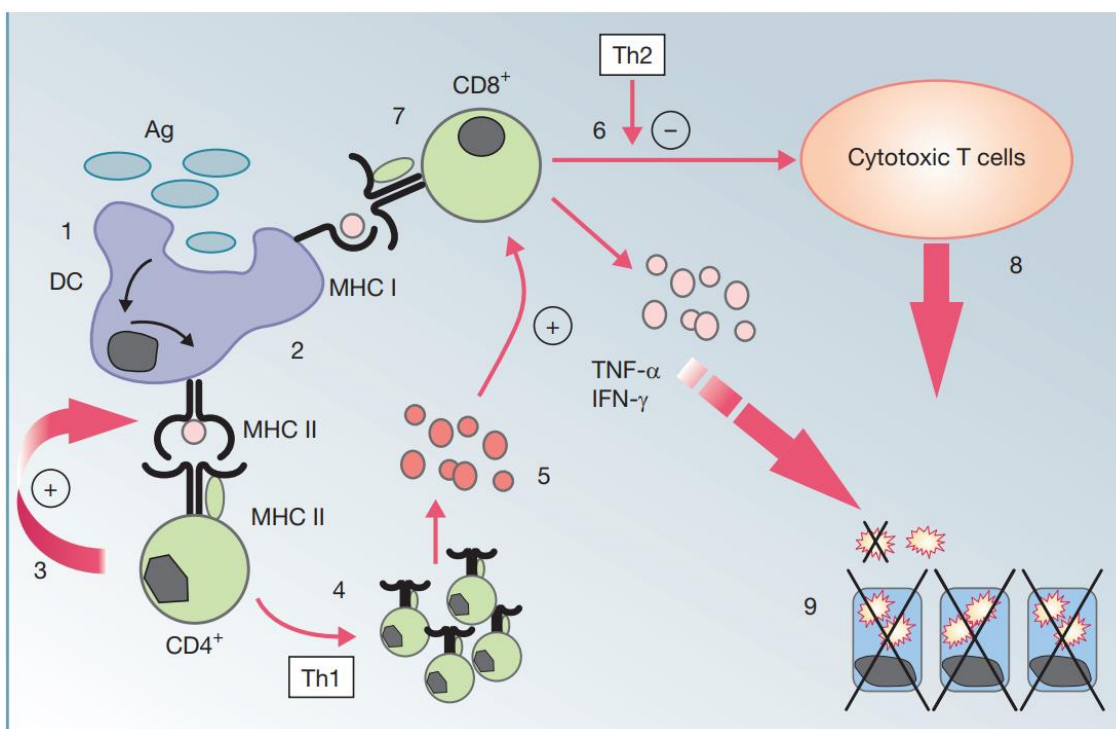
Respon Vaksin Sel T

Respon sel Th CD4⁺ dimulai ketika DCs yang menangkap antigen di jaringan perifer dan bermigrasi ke kelenjar limfe regional. Disini terjadi respon sel B dan sel T secara parallel (Tabel 1). DCs memiliki peran penting dalam mengawali dan membentuk respon imun terhadap antigen vaksin. Protein antigen vaksin ditangkap oleh DCs imatur yang tertarik ke area yang mengalami inflamasi, kemudian DCs akan bermigrasi ke kelenjar limfe regional (Gambar 1). Selama migrasi ini, DCs mengalami maturasi dan permukaan selnya mengekspresikan perubahan molekul. Secara bersamaan, antigen yang telah ditangkan oleh DCs diproses menjadi fragmen kecil di dalam DCs kemudian dipresentasikan di permukaan selnya dengan menggunakan molekul MHC.

MHC terdiri dari 2 kelas, yaitu MHC I dan MHC II. MHC I mempresentasikan antigen yang diproduksi oleh sitosol sel yang terinfeksi, sedangkan antigen hasil proses fagositosis akan dipresentasikan oleh MHC II.

DCs yang telah matur mencapai zona sel T dalam limfonodi kemudian mempresentasikan kompleks MHC-peptida dan molekul stimulasi di permukaannya. Sel T CD4⁺ mengenali peptide antigenic yang dipresentasikan oleh MHC II, sedangkan sel T CD8⁺ akan berikatan dengan kompleks MHC I-peptida (Gambar 6). Rekognisi yang dilakukan baik oleh T CD4⁺ maupun T CD8⁺ terbatas pada peptide pendek yang dipresentasikan oleh MHC, yaitu 10-18 asam amino untuk T CD4⁺ dan 8-11 asam amino untuk T CD8⁺. Reseptor sel T spesifik antigen hanya berikatan dengan molekul MHC spesifik, dan ini dapat berbeda pada individu dan populasi yang berbeda. Oleh karena itu respon sel T sangat beragam dalam populasi. Epitope sel T ini dapat dihasilkan dari bagian manapun dari antigen dalam vaksin. Tidak masalah apakah rantai peptide tersebut dihasilkan dari protein yang ada di dalam maupun permukaan antigen. Hal ini berbeda dengan rekognisi oleh sel B yang terbatas pada determinan konformasional yang terdiri dari asam amino yang ada di permukaan sel. Signal dari kompleks MHC-peptida (sinyal 1) ini tidak cukup untuk mengaktifkan sel T, sehingga membutuhkan keberadaan sinyal kostimulasi (sinyal 2). Tanpa adanya sinyal kostimulasi, sel T akan tetap anergi dan menjadi toleran terhadap antigen. Keberadaan sinyal kostimulasi ini menjamin bahwa hanya sel T naif yang berikatan dengan permukaan DCs aktif yang menerima sinyal kostimulasi yang dibutuhkan untuk aktivasinya. Sel T CD4⁺ yang telah diaktifkan oleh DCs akan mengalami diferensiasi. Normalnya, DCs terutama akan merangsang induksi sel T CD4⁺ menjadi tipe Th2 untuk menghasilkan IL-4, IL-2, dan IL-13 yang berperan dalam pertahanan terhadap patogen ekstraselular seperti cacing. DCs aktif yang lebih poten akan melepaskan IL-12p70 yang akan menginduksi sel T CD4⁺ berdiferensiasi menjadi tipe Th1 yang terutama menghasilkan IFN- γ dan TNF- α yang berperan dalam eliminasi patogen intraselular secara langsung dan secara tidak langsung melalui aktivasi makrofag dan mendukung diferensiasi sel T CD8⁺. Baik sel Th1 maupun Th2 mendukung aktivasi dan diferensiasi sel B selama respon ektrafolikulas, sedangkan sel Tfh CD4⁺ membantu sel B GC. Pada kondisi tertentu, DCs aktif juga akan melepaskan IL-23 yang membantu induksi sel Th17 inflamatorik oleh TGF- β dan IL-6. Banyak factor yang berpengaruh terhadap preferensi diferensiasi sel T CD4⁺ menjadi Th1, Th2, Tfh, atau Th17. Salah satu factor yang dianggap berpengaruh adalah tipe aktivasi DCs oleh *innate*. Oleh karena itu DCs menjadi target ajuvan vaksin untuk mengarahkan diferensiasi sel T CD4⁺ menjadi Th1, Th2, Tfh, atau Th17.

Respon sel T CD8⁺ terutama terinduksi akibat adanya presentasi silang oleh vaksin virus hidup yang mengenalkan antigen ke dalam sitosol sel, memastikan bahwa antigen tersebut akan dipresentasikan oleh MHC I. aktivasi sel T naif oleh DCs yang membawa materi genetic vaksin juga menginduksi diferensiasi sel T menjadi Treg, suatu populasi heterogen yang sangat kompleks. Treg yang diinduksi oleh vaksin dapat menggunakan berbagai mekanisme untuk menekan induksi atau proliferasi sel T. misalnya di kelenjar limfe regional Treg ini akan menghambat maturase DC, menghambat priming efektor sel T, atau menghancurkan sel DCs yang membawa materi genetik antigen vaksin. Treg ini kemungkinan adalah mekanisme penyeimbang untuk menghindari reaksi imun berlebihan yang dapat menimbulkan respon inflamasi yang berbahaya. Akan tetapi dengan menekan respon imun, Treg akan menurunkan kekuatan vaksin. Contohnya ketika sinyal tanda bahaya tidak cukup untuk menimbulkan respon imun, seperti pada penyakit kronis dan kanker.



Gambar 6. Mekanisme respon Efektor Sel T (Plotkin's, 2018)

Antigen akan difagositosis oleh DCs (1), kemudian akan diproses menjadi peptide kecil di dalam DCs, lalu dipresentasikan di permukaan sel DCs dengan bantuan molekul MHC (I/II) (2). Sel T $CD4^+$ akan teraktivasi oleh kompleks MHC-peptida spesifik ini, memberikan sinyal pada DCs (3) dan diferensiasi pada sel efektor (4) yang menghasilkan sitokin tipe Th1 atau Th2. Th 1 $CD4^+$ mendukung diferensiasi sel T $CD8^+$ (5) yang secara kontras dihambat oleh sitokin seperti yang dihasilkan oleh Th2 (6). Sel T $CD8^+$ mengenali kompleks MHC I-peptida (7) dan berdiferensiasi menjadi sel efektor sitotoksik yang mampu membunuh sel-sel yang terinfeksi atau patogen.

Determinan Sel T Memori yang Diinduksi oleh Vaksin

Respon sel T efektor berlangsung dalam jangka pendek dan lebih dari 90% sel T efektor akan mengalami apoptosis dalam beberapa hari. Jadi, memori imun sangat penting dalam melihat kekuatan vaksin pada sel T. hal ini tergantung pada 4 parameter utama, yaitu :

1. Frekuensi sel T memori spesifik antigen
2. Fenotip sel T memori spesifik antigen
3. Ketahanan sel T memori spesifik antigen
4. Lokalisasi sel T memori spesifik antigen

Sel T memori dapat bertahan lama meskipun tidak ada paparan antigen dan tidak tergantung jumlah dan kualitasnya pada saat terjadi respon imun primer. Frekuensi sel T memori secara langsung menunjukkan besarnya ekspansi awal sel T dan kontraksi lanjutannya selama beberapa sel bertahan dan berdiferensiasi menjadi sel T memori. Determinan utama pada fase ekspansi adalah level durasi stimulasi antigen yang ada pada saat priming. Hal ini merupakan hambatan bagi vaksin yang tidak dapat bereplikasi yang akan gagal mencapai jumlah antigen yang cukup sehingga seringkali membutuhkan ajuvan atau dosis booster. Fase kontraksi dan transisi menjadi sel memori terjadi segera setelah antigen dibersihkan dari dalam tubuh, dan hal ini tentu saja akan lebih cepat terjadi pada vaksin yang tidak dapat bereplikasi.

Ada 2 tipe sel T memori yang diidentifikasi berdasarkan fenotip dan fungsinya, yaitu sel memori sentral (Tcm) dan sel memori efektor (Tem). Tcm seperti sel T naif tetapi lebih kelengkapannya lebih lengkap, biasanya akan bermigrasi ke sumsum tulang dan limfonodi serta tidak menunjukkan banyak aktifitas sitotoksik tetapi memiliki potensi proliferasi yang tinggi. Perannya adalah untuk mengenali antigen yang dibawa oleh DCs ke limfonodi dan dengan segera melakukan proliferasi dan diferensiasi, menghasilkan sel efektor yang meskipun lambat tetapi dalam jumlah besar. Tem secara fenotip lebih dekat dengan sel T yang telah aktif, memiliki potensi sitotoksik yang membuatnya mampu mengenali patogen secara langsung. Tem beredar di dalam darah melalui organ non-limfoid untuk mengawasi jaringan dari keberadaan peptide mikroba spesifik.

Tipe sel T memori yang baru teridentifikasi yaitu sel T memori residen (Trm). Tipe ini teridentifikasi sebagai sel T yang tetap berada di dalam organ tertentu seperti intestinal, paru, dan kulit. Meskipun mekanisme perlingkungannya belum diketahui dengan jelas, akan tetapi Trm menunjukkan perlindungan terhadap infeksi mukosa, merupakan strategi baru melawan virus atau bakteri patogen mukosal. Keberadaan antigen terutama mengendalikan keseimbangan sel memori Tcm dan Tem. Tcm mendominasi ketika antigen dapat dibersihkan dengan cepat sedangkan Tem/Trm menjadi bermakna ketika antigen tidak dapat segera dibersihkan, seperti pada infeksi kronis.

Peran Vaksin dalam Pandemi Covid-19

Pandemi COVID-19 menuntut penanganan yang komprehensif baik dari sisi edukatif-promotif, preventif, kuratif, maupun rehabilitatif. Vaksin COVID-19 memiliki peran preventif sejalan dengan protokol kesehatan. Peran ini didukung dengan data efikasi vaksin yang saat ini beredar antara 60-95%⁽¹⁷⁾ dan penurunan rerata infeksi, mortalitas, dan morbiditas COVID-19 pasca otorisasi darurat penggunaan vaksin (3). Vaksin dalam konteks pandemik COVID-19 ini adalah sebagai profilaksis, bukan terapeutik yang artinya secara individu vaksin ini dapat melindungi individu dari infeksi COVID-19 tetapi tidak dapat menghilangkan penularan dan menyembuhkan infeksi. Sehingga, vaksin justru bukanlah penentu berakhirnya pandemi.

Secara imunologis, keberadaan vaksin dengan berbagai *platform* seperti yang saat ini telah ada sementara dapat membantu meredam infeksi COVID-19. Akan tetapi, perlu disadari bahwa sifat antibodi yang dihasilkan oleh vaksin adalah spesifik terhadap antigen yang terdapat di dalam vaksin. Sedangkan *sars-cov-2* yang merupakan suatu virus RNA memiliki kecenderungan untuk mudah mengalami mutasi⁽²⁵⁾. Mutasi yang terjadi pada *sars-cov-2* akan dapat menimbulkan varian-varian baru yang mungkin tidak lagi akan dapat dikenali oleh antibodi yang dihasilkan oleh vaksin yang ada pada saat ini. Sehingga apabila pandemi tidak segera berakhir, akan sangat mungkin vaksin yang ada saat ini tidak akan lagi efektif dalam beberapa waktu kedepan. Hal ini merupakan tantangan untuk semua pihak.

Heterologous Primer Booster

Salah satu metode yang saat ini dilaksanakan oleh beberapa negara meskipun tanpa persetujuan WHO adalah vaksinasi *heterologous primer-booster* (HePB) sebagai upaya untuk meningkatkan efektifitas dan efikasi vaksin sertaantisipasi terhadap varian-varian baru yang



mungkin muncul sebagai efek dari mutasi virus *sars-cov-2* ^(26,27). HePB merupakan suatu metode imunisasi menggunakan vaksin primer dan booster dengan *platform* yang berbeda. HePB sendiri sebenarnya bukan metode yang baru dilakukan disaat pandemic COVID-19. Uji coba HePB pada manusia telah dilakukan sejak Daniel Zagury dari Univeritas Pierre and Marie Curie Paris menginokulasi dirinya dengan vaksin virus rekombinan yang mengandung gen envelope HIV-1 dan kemudian melakukan *booster* dengan menggunakan rekombinan protein envelope ⁽²⁸⁾. Pada beberapa penelitian yang telah dilakukan, HePB terbukti dapat meningkatkan reaktogenisitas dan imunogenisitas vaksin sehingga dapat menghasilkan *neutralizing antibody* yang poten dibandingkan dengan metode klasik *homologous primer-booster* (HPB; pemberian vaksin primer dan *booster* dengan *platform* yang sama) ^(26,29-31). Meskipun demikian, penggunaan HePB harus dengan otoritas dan pengawasan yang ketat. Karena meskipun terjadi peningkatan reaktogenisitas dan imunogenisitas, risiko terjadinya peningkatan efek samping juga harus diwaspadai ⁽²⁷⁾.

Kesimpulan

Vaksin dalam konteks pandemi COVID-19 dapat berperan dalam membantu untuk segera mengakhiri pandemi. Vaksin berperan sebagai agen profilaksis, bukan terapeutik sehingga tidak dapat menyembuhkan individu yang terinfeksi COVID-19. Meskipun demikian, mekanisme imunisasi pasca pemberian vaksin dapat membantu menurunkan risiko terjadinya infeksi, atau menurunkan mortalitas dan morbiditas infeksi COVID-19. Tantangan akan kemampuan vaksin yang saat ini ada untuk dapat melawan varian-varian yang mungkin akan muncul akibat mutasi virus *sars-cov-2* secara terus menerus mungkin akan dapat terjawab dengan penggunaan metode HePB, meskipun pelaksanaannya masih tetap harus dengan pengawasan yang baik guna mengantisipasi munculnya efek samping yang tidak diinginkan.

Daftar Pustaka

1. Erlina Burhan, Susanto AD, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW, Susilo A, et al. Agustus 2020 PEDOMAN TATALAKSANA COVID-19. 2020.
2. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. Vol. 22, Biological Procedures Online. 2020.
3. WHO. COVID-19 Worldwide Data [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 5]. Available from: <https://covid19.who.int/>
4. peta-sebaran-covid19 @ covid19.go.id [Internet]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>
5. COVID-19 Indonesia Data [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 5]. Available from: <https://covid19.who.int/region/searo/country/id>
6. Protokol | Covid19.go.id [Internet]. Available from: <https://covid19.go.id/p/protokol>
7. data-vaksinasi-covid-19-update-18-oktober-2021 @ covid19.go.id [Internet]. Available from: <https://covid19.go.id/berita/data-vaksinasi-covid-19-update-18-oktober-2021>
8. Pharmacist. Vaccine administration by pharmacists—statewide protocol. *Iac.* 2020;11:7–8.

9. vaccines-and-immunization-what-is-vaccination @ www.who.int [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination>
10. Bol KF, Aarntzen EHJG, Pots JM, Olde Nordkamp MAM, van de Rakt MWMM, Scharenborg NM, et al. Prophylactic vaccines are potent activators of monocyte-derived dendritic cells and drive effective anti-tumor responses in melanoma patients at the cost of toxicity. *Cancer Immunol Immunother*. 2016;65(3):327–39.
11. Du P. Human papillomavirus infection and cervical cancer in HIV+ women. Vol. 177, *Cancer Treatment and Research*. 2019. 105–129 p.
12. Ledford H. What the immune response to the coronavirus says about the prospects for a vaccine. *Nature*. 2020;585(7823):20–1.
13. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM. Plotkin's vaccine. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Ltd; 2018. 16–34 p.
14. Plotkin. Different-Types-Vaccines @ Www.Historyofvaccines.Org [Internet]. 2018. Available from: <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/different-types-vaccines>
15. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Ltd; 2015. 51–86 p.
16. Donelli G. Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health [Internet]. Vol. 1. 2016. 124 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=88ftCwAAQBAJ&pgis=1>
17. WHO Landscape of COVID-19 Vaccine Development.
18. Batah AM, Ahmad TA. The development of ghost vaccines trials. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2020 Jun 2;19(6):549–62. Available from: <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1777862>
19. Cooney E. How nanotechnology helps mRNA Covid-19 vaccines work [Internet]. Available from: <https://www.statnews.com/2020/12/01/how-nanotechnology-helps-mrna-covid19-vaccines-work/>
20. Kim W, Liao LM. Dendritic Cell Vaccines for Brain Tumors. *Bone*. 2009;23(1):1–7.
21. Lowe. Plasmid DNA as Prophylactic and Therapeutic vaccines for Cancer and Infectious Diseases. *Plasmids: Current Research and Future Trends*. Caister Acad Press. 2008;
22. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2021;21(2):83–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>
23. Geginat J, Paroni M, Maglie S, Alfen JS, Kastirr I, Gruarin P, et al. Plasticity of human CD4 T cell subsets. *Front Immunol*. 2014;5(DEC):1–10.
24. Bentebibel SE, Lopez S, Obermoser G, Schmitt N, Mueller C, Harrod C, et al. Induction of ICOS+CXCR3+CXCR5+ T H cells correlates with antibody responses to influenza vaccination. *Sci Transl Med*. 2013;5(176):1–19.
25. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. Vol. 24, *Journal of Advanced Research*. 2020.
26. He Q, Mao Q, An C, Zhang J, Gao F, Bian L, et al. Heterologous prime-boost: breaking



- the protective immune response bottleneck of COVID-19 vaccine candidates. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10(1):629–37.
27. Annette E. five-things-know-about-mixing-and-matching-coronavirus-vaccines @ ec.europa.eu [Internet]. Available from: <https://ec.europa.eu/research-and-innovation/en/horizon-magazine/five-things-know-about-mixing-and-matching-coronavirus-vaccines>
 28. Zagury D, Bernard J, Cheynier R, Desportes I, Leonard R, Fouchard M, et al. A group specific anamnestic immune reaction against HIV-1 induced by a candidate vaccine against AIDS. *Nature.* 1988 Apr;332(6166):728–31.
 29. Khoo N, Huat K, Ming J, Lim E, Gill US, Alwis R De, et al. Differential immunogenicity of homologous versus heterologous boost in Ad26 . COV2 . S vaccine recipients Corresponding Author : 2021;
 30. Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(9):1530–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01464-w>
 31. Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Van-Tam JSN, Snape MD. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet.* 2021;397(10289):2043–6.