

KARYA AKHIR

**KINETIKA RESPONS ANTIBODI IgG S-RBD
PASCAVAKSINASI CORONAVAC**



Oleh :

Cynthia Ayu Permatasari, dr.

NIM 011818156308

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
DEPARTEMEN/INSTALASI PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSTAS AIRLANGGA
RSUD DR SOETOMO
SURABAYA
2022**

**KINETIKA RESPONS ANTIBODI IGG S-RBD PASCAVAKSINASI
CORONAVAC**

Penelitian Karya Ilmiah Akhir

Dalam rangka memenuhi persyaratan
Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik

Pada
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
RSUD Dr. Soetomo Surabaya
2022

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
DEPARTEMEN/INSTALASI PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSTAS AIRLANGGA
RSUD DR SOETOMO
SURABAYA
2022

LEMBAR PENGESAHAN

KARYA AKHIR

Kinetika Respons Antibodi IgG S-RBD Pascavaksinasi CoronaVac

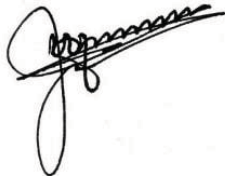
Peneliti :

Cynthia Ayu Permatasari, dr

Karya akhir ini telah diuji oleh Tim Penguji dalam rangka memenuhi persyaratan
Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Tanggal, 20 Januari 2022

Pembimbing I



Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., SpPK(K)
NIP 19560214 198502 1 001

Pembimbing II



Munawaroh Fitriah, dr. Sp.PK
NIP 19872205 201903 2 010

Ketua Program Studi
Departemen Patologi Klinik
FK UNAIR/RSUD DR SOETOMO



Dr. Puspa Wardhani, dr., SpPK (K)
NIP19750225 200604 2 001

Kepala Urusan Litbang
Departemen Patologi Klinik
FK UNAIR/RSUD DR SOETOMO



Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., SpPK(K)
NIP 19560214 198502 1 001

Ketua Departemen Patologi Klinik
FK UNAIR/RSUD Dr. SOETOMO Surabaya



Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K)
NIP. 19731220 200501 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Cynthia Ayu Permatasari, dr

NIM : 011818156308

Status : Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo
Surabaya.

Menyatakan bahwa isi dokumen proposal karya tulis akhir ini adalah asli karya penulis, kecuali bagian-bagian yang merupakan acuan dan telah disebutkan sumbernya, baik teks karangan dan daftar pustaka.

Surabaya, 20 Januari 2022



Cynthia Ayu Permatasari, dr.

NIM 011818156308

PENETAPAN TIM PENGUJI KARYA AKHIR

Karya Akhir ini diujikan pada tanggal 20 Januari 2022 dengan susunan penguji sebagai berikut :

1. Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K)
2. Betty A. Tambunan, dr. Sp.PK(K)
3. M. Robiul Fuadi, dr., Sp.PK(K)

Pembimbing Statistik :

Budi Utomo, dr., M. Kes

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah segala puji syukur bagi Allah SWT atas limpahan rahmat dan berkahNya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir yang berjudul “KINETIKA RESPONS ANTIBODI IgG S-RBD PASCAVAKSINASI CORONAVAC”. Terima kasih sebesar-besarnya dan rasa hormat yang tulus Saya ucapkan kepada Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K) dan Munawaroh Fitriah, dr., Sp.PK selaku pembimbing yang telah memberikan dorongan, bantuan, petunjuk dan saran yang sangat bermanfaat, penuh kesabaran dan keikhlasan sejak penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga karya akhir ini selesai. Semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas semua kebaikan beliau dengan balasan yang berlipat ganda.

Ungkapan terima kasih dan rasa hormat yang tulus juga saya sampaikan kepada:

1. **Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga** dan jajarannya atas kesempatan, dukungan dan fasilitas yang diberikan kepada saya sehingga saya dapat menempuh pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di Universitas Airlangga
2. **Direktur RSUD Dr. Soetomo** yang telah memberikan ijin untuk menggunakan fasilitas rumah sakit dalam rangka melaksanakan tugas selama pendidikan spesialis ini.
3. **Dr. Yetti Hernaningsih, dr., SpPK(K)** sebagai Kepala Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas dorongan semangat, bimbingan dan bantuan selama saya menempuh pendidikan.
4. **Dr. Puspa Wardhani, dr., SpPK(K)** sebagai Ketua Program Studi Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr Soetomo Surabaya, atas segala dorongan, arahan dan bimbingan selama saya menempuh pendidikan.
5. **Dr. Paulus Budiono Notopuro, dr., SpPK(K)** sebagai Sekretaris Program Studi Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr Soetomo Surabaya atas arahan dan bimbingannya selama saya menempuh pendidikan.
6. **Dr. Hartono Kahar, dr., SpPK(K)-MQIH** sebagai Kepala Instalasi Laboratorium Sentral RSUD Dr Soetomo Surabaya dan sebagai penguji karya akhir saya atas segala dorongan, arahan, bimbingan, serta perkenanannya sehingga saya dapat belajar di Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo Surabaya.
7. **Prof. Dr. Aryati, dr., MS., SpPK(K)** sebagai Guru Besar Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr Soetomo Surabaya dan sebagai penguji karya akhir saya, atas segala dorongan, arahan dan bimbingan selama saya menempuh pendidikan.

8. **Prof. Dr. Prihatini, dr., SpPK(K); Prof. SP Edijanto, dr., SpPK(K); Prof. Dr. Suprpto Ma'at, Drs, MS., Apt** sebagai Guru Besar Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr Soetomo Surabaya yang dengan penuh kesabaran membimbing saya dalam memahami pengetahuan patologi klinik.
9. **Budi Utomo, dr., M. Kes** Dosen Departemen IKM-KP Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya sebagai Konsultan Statistik atas bimbingan metodologi penelitian dan analisis statistik pada penelitian ini.
10. **Dr. Yeti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K), Betty A. Tambunan, dr. Sp.PK(K), M. Robiul Fuadi, dr., Sp.PK(K)** yang telah bersedia menjadi penguji dan memberikan masukan serta bimbingan, mulai dari pengajuan proposal sampai penelitian ini selesai.
11. **Arifoel Hajat, dr., Sp.PK(K)**, sebagai dosen wali saya atas kesabarannya dalam pengarahan, bimbingan, serta kebaikannya dan dorongannya selama saya menempuh pendidikan spesialis.
12. Semua staf pengajar di Laboratorium / Instalasi Patologi Klinik FK Unair / RSUD Dr. Soetomo **Prof., Dr., Aryati., dr., MS., Sp.PK(K); Prof., Dr., Jusak Nugraha; Prof .S.P Edijanto, dr., Sp.PK(K); Prof Prihatini, dr., Sp.PK(K); Prof. Dr. Soeprapto Ma'at, Drs., MS., Apt; Dr. Sidarti Soehita., dr., MS., Sp.PK(K); Fery H. Soedewo, dr., Sp.PK(K); Alm. Djoko Marsudi, dr., Sp.PK; Arifoel Hajat, dr., Sp.PK(K); Betty Agustina, dr., Sp.PK(K); M. Robiul Fuadi, dr., SpPK(K); Ferdy R. Marpaung, dr., SpPK (K); Diah Puspitasari, dr., SpPK; Yulia Nadar Indrasari, dr., Sp.PK; Yessy Puspitasari, dr., Sp.PK; Munawaroh Fitriah, dr., Sp.PK dan Dwi Rahayuningsih, dr., SpPK** yang telah membimbing, memberikan arahan serta kebaikannya selama saya mengikuti pendidikan spesialis ini.
13. **Reni Audityas, Amd AM dan Sofy Mufida, SST** atas bantuannya dalam kontribusi dan pelaksanaan penelitian ini.
14. **Rekan kerja Analis Instalasi Patologi Klinik ruang sampling dan GDC lantai 4** atas segala bantuan dan kerjasamanya dalam pelaksanaan penelitian ini.
15. Keluarga “SijiTibeh” tercinta, **Asih Herawati, dr; Laurensia Goretti, dr; Magendi Indra Mukti, dr; Dewintha Airene Novianti, dr; Rennilia Nita, dr; Estie Ludi Kiriwenno, dr; Miftah Hasanah, dr; Yosua Butar Butar, dr; Muhammad Bintang Maulana, dr**, atas seluruh doa, kebersamaan, keceriaan, kerjasama, dukungan, semangat, berbagi suka duka nya dalam menyelesaikan penelitian ini dan dalam keseharian saya dalam menempuh pendidikan spesialisasi ini.
16. Teman-teman angkatan saya **Victoria Indah Mayasari, dr; Kustiah, dr; Wulyansari, dr; Sylvia Viana Varanita, dr; Prafa Alif Rahmawan, dr;**

Dwita Riadini, dr; Putu Devi Oktapiani Putri, dr; Ummi Nafi'atil Ilmi, dr, atas kerjasama dalam menempuh pendidikan spesialisasi ini.

17. Teman diskusi saya **dr. Herbanu** dan **dr. Yusti**, yang banyak membantu dalam menyelesaikan pendidikan spesialisasi ini.
18. Teruntuk suami tercinta **Syahriar Muhammad, dr** yang juga sedang berjuang bersama dalam sekolah PPDS Radiologi, atas semua cinta dan kasih sayang serta kesabaran, pengertian, perhatian, dorongan semangat dan doa restu yang selalu menjadi kekuatan saya dalam menempuh pendidikan spesialis ini.
19. Teruntuk anak-anak kami tersayang **Mirza Rasyad Syahputra** dan **Arjuna Luthfi Syahputra** yang ikut berjuang bersama bunda dan ayah dalam menempuh pendidikan spesialis dan atas semua cinta, kasih sayang, pengertian, perhatian, dorongan, kesabaran dan kekuatan hati dalam menemani dan menunggu bunda dan ayahnya sekolah, yang selalu menjadi kekuatan saya dalam menempuh pendidikan spesialis ini.
20. Kepada kedua orang tua tercinta **Ir. Sulistyo Bambang Kuncoro** dan **Sri Rahayuningsih S.E**, atas semua cinta, kasih sayang, kesabaran, perhatian, dukungan semangat dan doa terbaik yang diberikan kepada saya yang selalu menjadi kekuatan saya dalam menempuh pendidikan spesialis ini. Saya percaya segala kemudahan dan kelancaran yang saya lalui tak lepas dari doa yang tak pernah putus sepanjang malam untuk saya.
21. Kepada kedua mertua **Hasan Amin, dr., Sp. Rad** dan **Dra. Indah Bidayati**, yang telah memberikan dorongan semangat, dukungan dan doa selama saya menempuh pendidikan ini.
22. Kepada saudara kandung saya, **Nindya Ayu Kumalasari** atas semua dorongan semangat, bantuan berbagai hal serta doa terbaik selama saya menempuh pendidikan ini.
23. Kepada adik-adik saya, **Aisyiah Rahmi Putri, M. Faisal Libryan** dan **Fithriyyah Amini** atas semua dorongan semangat dan doa terbaik selama saya menempuh pendidikan ini.
24. Kepada **Ibu Narti** dan **Mba Dewi**, yang telah memberikan semangat, dukungan membantu menjaga dan merawat anak-anak saya selama menempuh pendidikan ini.
25. **Seluruh PPDS Patologi Klinik** dan **para alumni** yang telah banyak membantu saya selama menempuh pendidikan ini.
26. **Seluruh subjek penelitian** yang telah menjadi “Guru” saya yang luar biasa selama saya menempuh pendidikan ini.
27. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, yang telah membantu dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Akhir kata saya mohon maaf kepada semua pihak atas kesalahan dan kekurangan dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan laporan karya akhir ini. Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat diharapkan untuk perbaikan dan

kesempurnaan karya akhir ini. Semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya kepada kita semua.

Surabaya, 20 Januari 2022

Cynthia Ayu Permatasari, dr.

ABSTRAK

KINETIKA RESPONS ANTIBODI IgG S-RBD
PASCAPAKSINASI CORONAVAC

Latar Belakang: Infeksi COVID-19 menyebabkan sindrom pernafasan akut yang parah dan memerlukan tindakan cepat. Pengembangan efikasi vaksin yang aman dan terapi baru telah menjadi prioritas global untuk mencapai *herd immunity*. Dengan vaksinasi diharapkan tubuh membentuk antibodi spesifik terhadap protein *spike* SARS-CoV-2 yang mampu menetralkan virus, mencegah virus berikatan dengan reseptor spesifiknya (*ACE 2 receptor*).

Tujuan Penelitian: Menganalisis kinetika respons antibodi terhadap pemberian vaksin CoronaVac setelah pemberian dosis kedua vaksinasi.

Metode: Penelitian studi analitik observasional dengan pendekatan kohort prospektif yang dilakukan sejak Januari-November 2021 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sebanyak 50 tenaga kesehatan yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pengukuran kadar IgG S-RBD dengan metode *indirect chemiluminescence immunoassay* pada alat Snibe Maglumi®. Kadar antibodi IgG S-RBD SARS-CoV-2 diukur sebanyak 5 kali yaitu, pra-vaksinasi (hari ke-0) dan pascavaksinasi dosis kedua CoronaVac yang terdiri dari hari ke-14, hari ke-28, bulan ke-3, dan bulan ke-6.

Hasil: Median (min-maks) kadar IgG S-RBD pra-vaksinasi dan pascavaksinasi dosis kedua pada hari ke-14, hari ke-28, bulan ke-3, dan bulan ke-6 didapatkan berturut-turut sebesar 0,43 (0,43–4,07); 109,25 (30,71–1619,42); 136,46 (19,38–725,28); 26,56 (7,64–158,65); 13,11 (0,59–8666,00) BAU/mL. Didapatkan kenaikan kadar yang signifikan pada hari ke-14 ($p < 0,001$), mendatar dari hari ke-14 hingga hari ke-28 ($p > 0,05$); menurun secara signifikan dari hari ke-28 hingga bulan ke-3 ($p < 0,001$).

Kesimpulan: Vaksinasi CoronaVac sebanyak 2 dosis akan membentuk antibodi yang menetap. Meskipun terbentuk antibodi, namun didapatkan *trend* penurunan kekebalan humoral pada bulan ke-3 setelah vaksinasi.

Kata kunci: Kinetika, antibodi, COVID-19, IgG S-RBD, vaksinasi

ABSTRACT

KINETICS OF IgG S-RBD LEVELS FOLLOWING CORONAVAC VACCINATION

Background: COVID-19 infection causes severe acute respiratory syndrome and requires immediate action. The development of safe vaccine efficacy and new therapies has become a global priority for achieving herd immunity. With vaccination, it is expected that the body will form specific antibodies against the SARS-CoV-2 spike protein which can neutralize the virus, preventing the virus from binding to its specific receptor (ACE 2 receptor).

Objectives: To analyze the kinetics of antibody response to the CoronaVac vaccine after the second dose of vaccination.

Methods: An observational analytic study with a prospective cohort approach was conducted from January-November 2021 at RSUD Dr. Soetomo Surabaya. A total of 50 health workers who met the inclusion criteria were measured for IgG S-RBD levels using the indirect chemiluminescence immunoassay method on the Snibe Maglumi® device. The levels of IgG S-RBD SARS-CoV-2 were measured 5 times, pre-vaccination (day 0) and post-vaccination the second dose of CoronaVac consisting of 14th day, 28th day, 3rd month, and 6th month.

Results: Median (min-max) levels of IgG S-RBD pre-vaccination and post-vaccination second dose on the 14th day, 28th day, 3rd month, and 6th month were 0.43 (0, 43–4.07); 109.25 (30.71–1619.42); 136.46 (19.38–725.28); 26.56 (7.64–158.65); 13.11 (0.59–8666,00) BAU/mL. There was a significant increase level on day 14 ($p < 0.001$), plateau or flat from day 14 to day 28 ($p > 0.05$); decreased significantly from day 28 to month 3 ($p < 0.001$).

Conclusion: Two doses of CoronaVac vaccination will form persistent antibodies. Although antibodies were formed, there was a decreasing trend of humoral immunity in the 3rd month after vaccination.

Keywords: Kinetics, antibodies, COVID-19, IgG S-RBD, vaccination

RINGKASAN

Coronavirus Disease (COVID-19) telah menyebar ke berbagai negara dalam waktu singkat sehingga pada tanggal 11 Maret 2020, *World Health Organization* (WHO) menetapkan kejadian ini merupakan suatu pandemi. Pandemi COVID-19 yang sedang berlangsung telah menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi di seluruh dunia. WHO melaporkan per tanggal 21 Maret 2021 total terdapat 122.524.424 kasus COVID-19 terkonfirmasi, terdapat 2.703.620 kasus dengan kematian atau *Case Fatality Rate* (CFR) 2,20 % dan hingga tanggal 19 Maret 2021, terdapat 392.609.534 jiwa.

Imunitas yang didapatkan dari vaksinasi merupakan salah satu strategi untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas penyakit SARS-CoV-2. Infeksi dan vaksinasi SARS-CoV-2 menginisiasi respons imun yang meliputi produksi antibodi (*binding antibodies*) dalam darah. Tidak semua antibodi dapat memblokir infiltrasi seluler dan replikasi virus SARS-CoV-2. Subpopulasi antibodi yang dapat memblokir infiltrasi seluler dan replikasi virus diberi nama NAbs. RBD dalam subunit S1 adalah target paling penting untuk netralisasi. NAbs dapat mengganggu interaksi RBD dan reseptor hACE 2, dengan demikian kadar SARS-CoV-2 nAbs dalam serum manusia berkorelasi dengan respons imun pada individu yang telah pulih dari infeksi SARS-CoV-2 dan peserta penerima vaksinasi SARS-CoV-2. Vaksin COVID-19 diharapkan dapat merangsang timbulnya respons imun yang lengkap (seluler maupun humoral), dengan titer antibodi netralisasi yang tinggi.

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan pendekatan kohort prospektif. Populasi dalam penelitian ini adalah 50 tenaga kesehatan RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah menerima dua dosis vaksin SARS-CoV-2 (CoronaVac) selama periode Januari 2021 – Maret 2021. Analisis kadar antibodi dilakukan di Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Kadar titer antibodi IgG S-RBD SARS-CoV-2 diukur dengan alat Snibe Maglumi®. Metode yang digunakan adalah *indirect chemiluminescence immunoassay*.

Penelitian ini terdiri dari 19 subjek laki-laki dan 31 subjek perempuan. Rerata usia pada studi ini adalah $35,74 \pm 6,99$ tahun, dengan usia terendah yaitu 25 tahun dan usia tertinggi yaitu 57 tahun. Nilai median (min-maks) kadar IgG-S-RBD pra-vaksinasi SARS-CoV-2 adalah 0,43 (0,43-4,07) BAU/mL. Nilai median (min – max) kadar IgG-S-RBD pada hari ke-14, hari ke-28, bulan ke-3, dan bulan ke-6 pasca vaksinasi SARS-CoV-2 berturut-turut didapatkan sebesar 109,25 (30,71–1619,42); 136,46 (19,38–725,28); 26,56 (7,64–158,65); dan 13,11 (0,59–13,11) BAU/mL.

Kadar antibodi IgG S-RBD didapatkan meningkat secara signifikan dari pra-vaksinasi hingga hari ke-14 ($p < 0,001$); mendatar dari hari ke-14 hingga hari ke-28 ($p > 0,05$); menurun secara signifikan dari hari ke-28 hingga bulan ke-3 ($p < 0,001$); dan tidak mengalami perubahan secara signifikan dari bulan ke-3 hingga bulan ke-6 ($p > 0,05$).

Selama periode waktu penelitian dimana setelah pengambilan sampel bulan ke-3 dan sebelum pengambilan sampel penelitian bulan ke-6, sebanyak 10 (20%) subjek mengalami infeksi COVID-19. Terinfeksi COVID-19 pada subjek menyebabkan menyebabkan seakan-akan terdapat peningkatan kadar IgG S-RBD pada bulan ke-6, maka dari itu penelitian ini melakukan pengamatan berbeda

antara kelompok tanpa riwayat terinfeksi COVID-19 dan kelompok dengan riwayat terinfeksi COVID-19.

Pada bulan ke-6 didapatkan perbedaan pola kinetika antara kelompok tanpa riwayat terinfeksi COVID-19 dan kelompok dengan riwayat terinfeksi COVID-19. Terdapat perbedaan rerata titer antibodi IgG S-RBD pada bulan ke-6 pascavaksinasi yang bermakna antara kelompok tanpa riwayat terinfeksi COVID-19 $18,73 \pm 22,95$ dan kelompok dengan riwayat terinfeksi COVID-19 $6194,64 \pm 3306,58$ ($p < 0,001$).

SUMMARY

The ongoing COVID-19 pandemic has caused high morbidity and mortality worldwide (Rothan and Byrareddy, 2020). WHO reported that as of March 21, 2021, there were a total of 122,524,424 confirmed cases of COVID-19, with 2,703,620 deaths or Case Fatality Rate (CFR) of 2.20%.

Immunity obtained from vaccination is a strategy to reduce the morbidity and mortality of SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 infection and vaccination initiates an immune response that includes the production of antibodies (binding antibodies) in the blood. Not all antibodies can block cellular infiltration and replication of the SARS-CoV-2 virus. Subpopulations of antibodies that can block cellular infiltration and viral replication are named nAbs. RBD in the S1 subunit is the most important target for neutralization. NAbs can interfere with the interaction of RBD and the hACE 2 receptor, thus the levels of SARS-CoV-2 nAbs in human serum correlate with the immune response in individuals who have recovered from SARS-CoV-2 infection and participants receiving SARS-CoV-2 vaccination. The COVID-19 vaccine is expected to stimulate a complete immune response (cellular and humoral), with high neutralizing antibody titers.

This study was an observational-research with prospective cohort type of study conducted from January-November 2021 at Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya. This study consisted of 50 healthcare workers who received SARS-CoV-2 vaccination classified into two groups based on the history of COVID-19 infection. IgG S-RBD antibody titer levels of SARS-CoV-2 were measured on pre-vaccination, 14th day, 28th day, 3rd month, and 6th month post-vaccination using Snibe Maglumi® by means of indirect chemiluminescence immunoassay method.

This study consisted of 19 male subjects and 31 female subjects. The mean age in this study was 35.74 ± 6.99 years, with the lowest age being 25 years and the highest age being 57 years. The mean and standard deviation of IgG S-RBD levels of SARS-CoV-2 prevaccination was 2.87 ± 10.08 BAU/mL with a median value (min-max) of 0.43 (0.43-4.07) BAU/mL. The mean value and standard deviation of IgG-S-RBD levels on the 14th day, 28th day, 3rd month, and 6th month after SARS-CoV-2 vaccination were 212.97 ± 261 , respectively. 16; 176.00 ± 133.48 ; 38.92 ± 33.27 ; and 1253.91 ± 2869 BAU/mL. The median value (min-max) was 109.25 (30.71–1619.42); 136.46 (19.38–725.28); 26.56 (7.64–158.65); and 13.11 (0.59–13.11) BAU/mL.

The IgG S-RBD antibody titer was found to be significantly increased from pre-vaccination until 14th day ($p < 0.001$); flat from 14th day to 28th day ($p > 0.05$); decreased significantly from 28th day to 3rd month ($p < 0.001$); and did not change significantly from the 3rd month to the 6th month ($p > 0.05$).

During the study, after the 3rd month of sampling and before the 6th month of sampling, 10 subjects experienced COVID-19 infection. The infection with COVID-19 in the subject caused it to appear as if there was an increase in IgG S-RBD levels in the 6th month, therefore this study made different observations between the group without a history of being infected with COVID-19 and the group with a history of being infected with COVID-19.

In the 6th month, there were differences in kinetic patterns between the group without a history of being infected with COVID-19 and the group with a

history of being infected with COVID-19. There was a significant difference in the mean IgG S-RBD antibody titer at 6th months post-vaccination between the group without a history of COVID-19 infection 18.73 ± 22.95 and the group with a history of COVID-19 infection 6194.64 ± 3306.58 ($p < 0.001$).

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN KARYA AKHIR	i
SAMPUL DALAM KARYA AKHIR	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR	iv
PENETAPAN TIM PENGUJI KARYA AKHIR	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI	xvi
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR GAMBAR	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xx
DAFTAR SINGKATAN	xxi
 BAB I PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan umum	4
1.3.1 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis	5
1.4.2 Manfaat praktis	5
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 7
2.1 Epidemiologi COVID-19	7
2.2 Etiologi COVID-19	8
2.2.1 Struktur SARS-CoV-2	8
2.2.2 Siklus Hidup Virus SARS-CoV-2	10
2.3 Strategi Penanggulangan COVID-19	12
2.3.1 Vaksin Virus Inaktivasi	14
2.4 Imunogenesitas COVID-19	15
2.5 Aktivasi Sistem Imun Pada Pemberian Vaksin COVID-19	16
2.5.1 Sistem Imun Bawaan (<i>Innate Immunity</i>) Pada Vaksinasi	17
2.5.2 Sistem Imun Adaptif (<i>Adaptive Immunity</i>) Pada Vaksinasi	19
2.6 Struktur Antibodi	22
2.6.1 Antibodi Netralisasi SARS-COV-2	24
2.7 Metode Pemeriksaan NAb SARS-COV-2	28
2.7.1 SARS-CoV-2 <i>Plaque Reduction Neutralization Test</i> (PRNT)	29
2.7.2 SARS-CoV-2 <i>Pseudovirus-based Neutralization Test</i> (pVNT)	31
2.7.4 Pemeriksaan <i>Neutralizing Antibodies</i> SARS-COV-2	33
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	 34
3.1 Kerangka Konseptual	34
3.2 Penjelasan Konseptual	35
3.3 Hipotesis	36

BAB 4 METODE PENELITIAN	37
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	37
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	37
4.2.1 Waktu penelitian	37
4.2.2 Lokasi penelitian	37
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	37
4.3.1 Populasi penelitian	37
4.3.2 Sampel penelitian	37
4.3.3 Besar sampel	37
4.4 Kriteria sampel	38
4.4.1 Kriteria inklusi	38
4.4.3 Kriteria <i>dropout</i>	39
4.5 Teknik Pengambilan Sampel	39
4.6 Variabel dan Definisi Operasional Variabel Penelitian	39
4.6.1 Identifikasi variabel	39
4.6.2 Definisi operasional	41
4.7 Prosedur Penelitian	45
4.8 Metode Pemeriksaan	45
4.9 Alur Penelitian	48
4.11 Pengumpulan dan Penyajian Data	48
4.11.1 Pengumpulan data	48
4.11.2 Penyajian data	49
4.12 Analisis Data	49
4.13 Persetujuan Etik	49
 BAB 5 HASIL PENELITIAN	 50
5.1 Karakteristik Subjek	50
5.2 Hasil Pemeriksaan Kadar Antibodi IgG S-RBD Pra-vaksinasi dan Pascavaksinasi SARS-CoV-2 (CoronaVac)	51
5.3 Perbandingan Kadar Antibodi IgG S-RBD Pra-vaksinasi dan Pascavaksinasi SARS-CoV-2 (CoronaVac) Berdasarkan Status Terinfeksi COVID-19	54
 BAB 6 PEMBAHASAN	 59
6.1 Penjaminan Mutu Hasil Pemeriksaan IgG S-RBD	59
6.2 Karakteristik Sampel Penelitian	59
6.3 Hasil Pemeriksaan Kadar Antibodi IgG S-RBD Pra-vaksinasi dan Pascavaksinasi SARS-CoV-2 (CoronaVac)	61
6.5 Keterbatasan Penelitian	70
 BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN	 71
7.1 Simpulan	71
7.2 Saran	72
 DAFTAR PUSTAKA	 73

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Definisi operasional.....	41
Tabel 4.2	KIT reagensia IgG S-RBD Maglumi Snibe.....	45
Tabel 5.1	Karakteristik subjek penelitian.....	50
Tabel 5.2	Kadar IgG S-RBD pra-vaksinasi dan pascavaksinasi SARS-CoV-2 (CoronaVac) pada subjek penelitian secara keseluruhan.....	52
Tabel 5.3	Perbedaan kadar antibodi IgG S-RBD pra-vaksinasi dan pascavaksinasi (uji Friedman).....	52
Tabel 5.4	Perbedaan kadar antibodi IgG S-RBD pra-vaksinasi dan pascavaksinasi (analisis post hoc Wilcoxon).....	53
Tabel 5.5	Selisih kadar antibodi IgG-S-RBD pra-vaksinasi dan pascavaksinasi.....	54
Tabel 5.6	Perbandingan kadar antibodi IgG S-RBD pra-vaksinasi dan pascavaksinasi antara kelompok tanpa riwayat terinfeksi COVID-19 dan kelompok dengan riwayat terinfeksi COVID-19.....	57
Tabel 5.7	Perbandingan selisih kadar antibodi IgG S-RBD pra-vaksinasi dan pascavaksinasi antara kelompok tanpa riwayat terinfeksi COVID-19 dan kelompok dengan riwayat terinfeksi COVID-19.....	57
Tabel 5.8	Perbandingan Kadar Antibodi IgG S-RBD Pra-vaksinasi dan Pascavaksinasi SARS-CoV-2 (CoronaVac) Berdasarkan Riwayat Komorbid.....	58

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Struktur SARS-COV-2.....	10
Gambar 2.2. Siklus hidup SARS-CoV 2.	12
Gambar 2.3. Platform vaksin.....	14
Gambar 2.4. Inisiasi respons vaksin	19
Gambar 2.5. Mekanisme adaptive immunity pada vaksin COVID-19.....	22
Gambar 2.6. Struktur antibodi.....	24
Gambar 2.7. Struktur Coronavirus dan <i>receptor binding domain</i> (RBD).....	25
Gambar 2.8. Antibodi netralisasi SARS-CoV-2.....	26
Gambar 2.9. Karakteristik isotipe antibodi infeksi SARS-CoV-2 dan kemungkinan efek netralisasi yang ditimbulkan	27
Gambar 2.10. Skema respons IgG/IgM/IgA/Netralisasi Ab dari waktu ke waktu pada pasien COVID-19 sejak onset penyakit	28
Gambar 2.11. Metode PRNT pada COVID-19	31
Gambar 3.1. Kerangka konseptual	34
Gambar 4.1. Alur Penelitian	48
Gambar 5.1. Kinetika respons antibodi IgG S-RBD pascavaksinasi COVID-19 pada subjek terinfeksi COVID-19.....	55
Gambar 5.2. Kinetika respons antibodi IgG S-RBD pascavaksinasi COVID-19 pada subjek terinfeksi COVID-19 setelah pengamatan bulan ke-3.....	56

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Penjelasan Penelitian untuk Persetujuan	81
Lampiran 2. Persetujuan Mengikuti Penelitian	84
Lampiran 3. <i>Form</i> Persetujuan Tindakan Medis.....	85
Lampiran 4. Pengunduran Diri Sebagai Subjek Penelitian	86
Lampiran 5. Analisis Statistik	87
Lampiran 6. Sertifikat Etik.....	101

DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin-converting enzyme</i>
ACE 2	: <i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>
ADCC	: <i>Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity</i>
ADCP	: <i>Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis</i>
ADE	: <i>Antibody Dependent Enhancement</i>
EUA	: <i>Emergency Use Authorization</i>
APC	: <i>Antigen presenting cell</i>
ARDS	: <i>Acute respiratory distress syndrome</i>
CDC	: <i>Complement-Dependent Cytotoxicity</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus disease 2019</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
FAb	: <i>Antigen-binding fragments</i>
hACE 2	: <i>Human angiotensin converting enzyme 2</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IgG	: <i>Imunoglobulin G</i>
IgM	: <i>Imunoglobulin M</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IRF	: <i>Interferon Regulatory Factor</i>
IVIG	: <i>Intravena Immunoglobulin</i>
MAC	: <i>Membrane Attack Complex</i>
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>
Nab	: <i>Neutralizing antibodies</i>
NLR	: <i>NOD-like receptor</i>
NSP	: <i>Non-structural protein</i>
ORF	: <i>Open reading frame</i>
PAMP	: <i>Pathogen associated molecular pattern</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
PHEIC	: <i>Public health emergency of international concern</i>
PRR	: <i>Pattern recognition receptor</i>
PRNT	: <i>Plaque Reduction Neutralization Test</i>
RBD	: <i>Receptor binding domain</i>
RLR	: <i>Rig-1-like receptor</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SST	: <i>Serum separator tube</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>

TII : *Trained innate immunity*
TMPRSS2 : *Ttransmembrane serine protease 2*
TNF : *Tumor necrosis factor*
WHO : *World Health Organization*