

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori

2.1.1 Profil Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati

Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati (FK UGJ) Cirebon didirikan pada tahun 2008. FK UGJ memperoleh Izin Direktorat Jenderal Perguruan Tinggi tanggal 11 Juli 2008 (Nomor 2119/D/T/2008) dan dilanjutkan Perpanjangan Izin Program Studi Kedokteran dan Program Studi Profesi Dokter No. 533/E/O/2013 tanggal 21 Oktober 2013. Saat ini FK UGJ memperoleh Akreditasi B untuk Program Studi Sarjana Kedokteran dan Program Profesi Dokter. Berikut merupakan visi dan misi program studi FK UGJ:

1. Visi Program Studi

Terwujudnya Program Studi Sarjana Kedokteran dan Program Studi Profesi Dokter yang unggul di bidang pendidikan kedokteran berbasis masyarakat yang bereputasi nasional pada tahun 2025.

2. Misi Program Studi

Mengacu kepada visi yang telah ditetapkan, maka rumusan misi PS adalah sebagai berikut:

- a. Melaksanakan pendidikan yang unggul dalam bidang pendidikan kedokteran berbasis masyarakat
- b. Melaksanakan penelitian kedokteran dasar dan terapan berbasis masyarakat
- c. Melaksanakan pengabdian kepada masyarakat berlandaskan pendidikan kedokteran berbasis masyarakat.

Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati menyelenggarakan pendidikan kedokteran yang terbagi menjadi 2 tahap yaitu Program Studi Pendidikan Dokter dan Program Studi

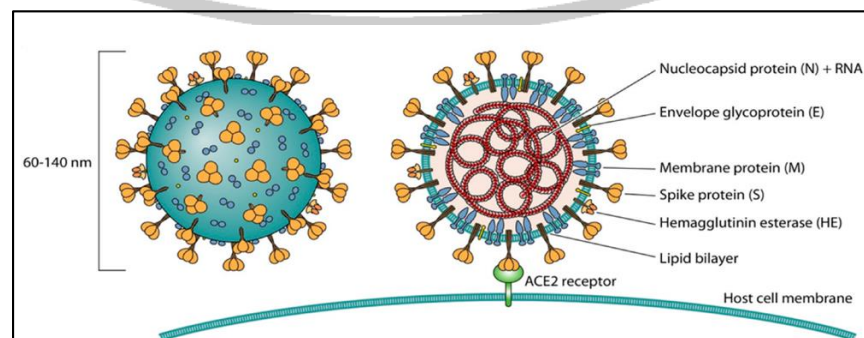
Profesi Dokter. Program Studi Pendidikan Dokter bertugas melaksanakan pembelajaran akademik, laboratorium, dan lapangan di bidang ilmu biomedis, bioetika kesehatan, ilmu pendidikan kedokteran, serta kedokteran komunitas dan kesehatan masyarakat. Kurikulum ditempuh dalam 8 semester dengan menggunakan sistem blok.

2.1.2 Morfologi SARS-CoV-2

Coronavirus (CoV) adalah virus *ribonucleic acid* (RNA) beruntai tunggal, *sense* positif, dan berselubung yang termasuk dalam familia *Coronaviridae*, sub familia *Coronavirinae*, genus *Betacoronavirus*, dan subgenus *Sarbecovirus*. Virus SARS-CoV-2 merupakan *coronavirus* ketujuh yang diketahui menginfeksi manusia.^(30,31)

Virion SARS-CoV-2 berbentuk bulat dan berdiameter 60-140 nm (**Gambar 1**). Sebuah membran virus mengandung *spike protein* (S) yang memberikan virus memiliki karakteristik korona atau penampilan seperti mahkota. Protein *spike* memiliki dua subunit fungsional:^(31,32)

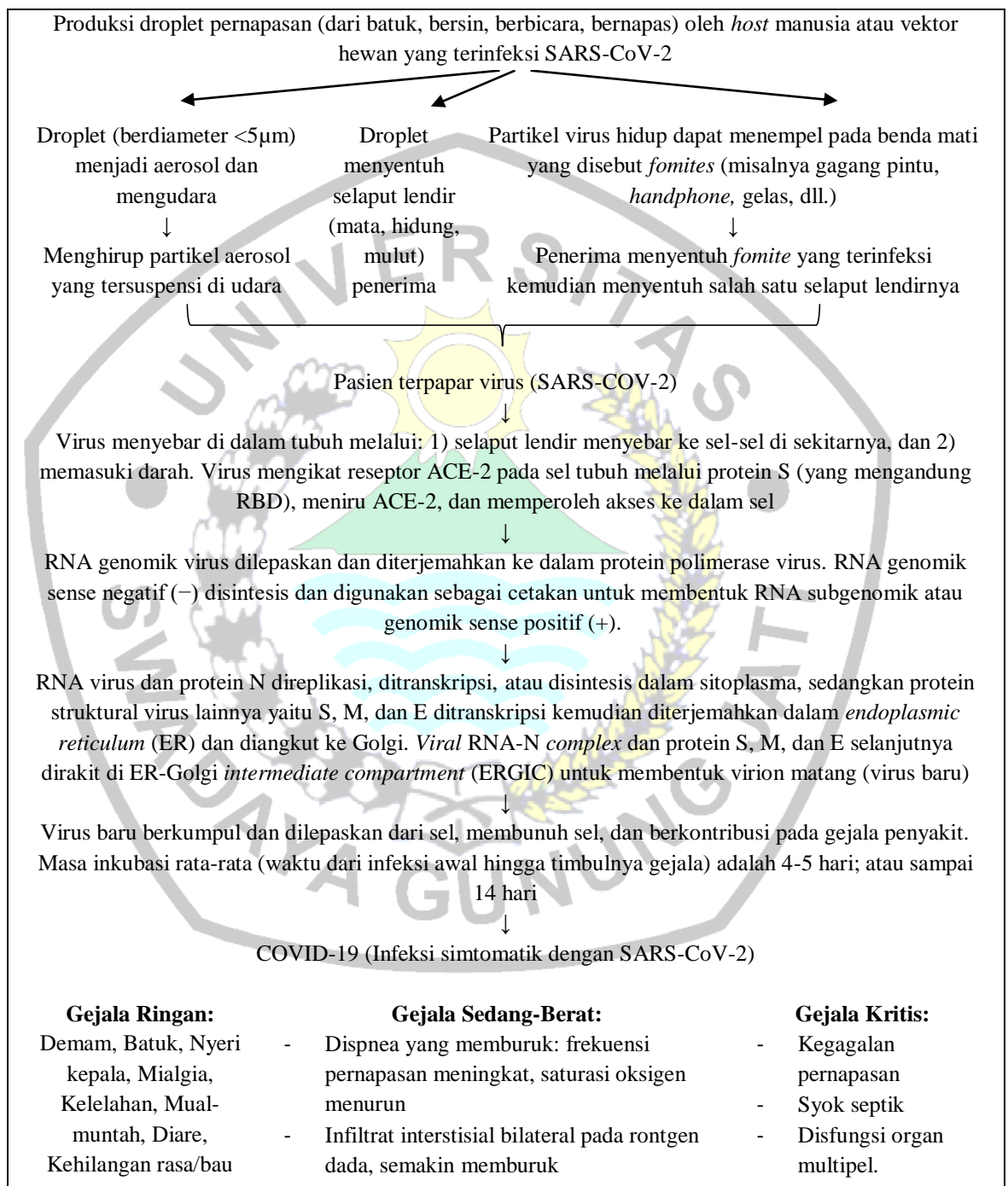
1. S1 mengandung RBD untuk memediasi pengikatan ke permukaan sel *host* reseptor *angiotensin-converting enzyme-2* (ACE-2).
2. S2 yang merupakan bagian integral dari fusi berikutnya antara virus dan membran sel *host*. Protein struktural lainnya termasuk *membrane protein* (M), *envelope glycoprotein* (E) yang membuat struktur seperti cincin, dan *nucleocapsid protein* (N) yang berperan dalam keberhasilan masuknya sel *host*.



Gambar 1. Struktur SARS-CoV-2 ⁽³²⁾

2.1.3 Patogenesis dan Gejala COVID-19

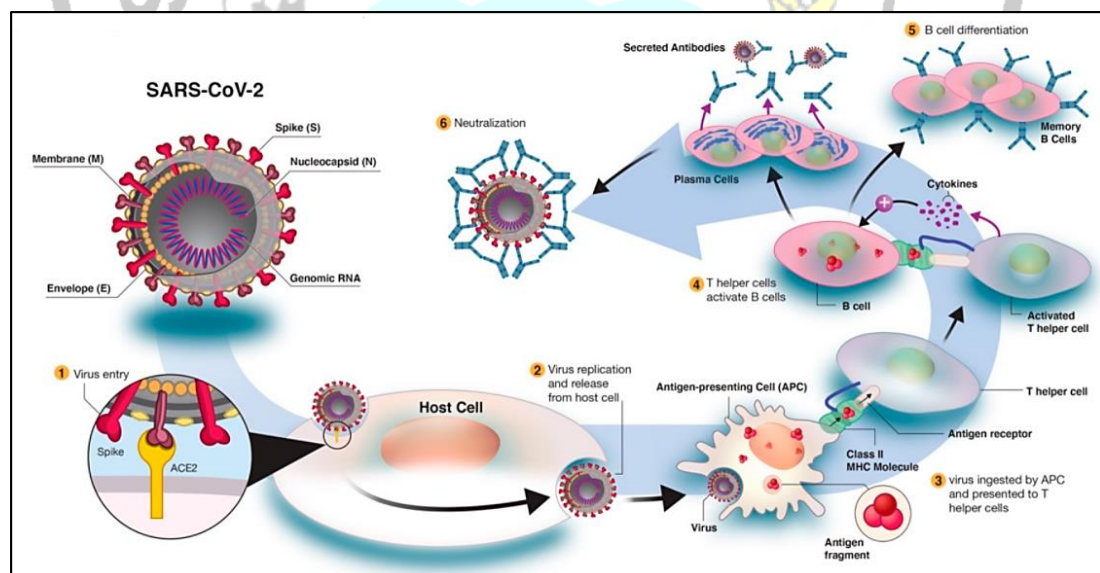
Pada **Gambar 2** berikut dijelaskan patogenesis COVID-19 dan gejala-gejala yang dapat ditimbulkan:^(33,34,35)



Gambar 2. Skema patogenesis dan gejala COVID-19 ^(33,34,35)

2.1.4 Respons Imun Humoral terhadap Infeksi SARS-CoV-2

Respons imun humoral terhadap infeksi SARS-CoV-2 (tertera pada **Gambar 3**): Virus SARS-CoV-2 memasuki sel *host* melalui interaksi antara protein S dengan reseptor ACE-2 sel *host*. Setelah replikasi dan pelepasan virus baru dari sel *host*, sebagian virus akan ditelan dan dicerna oleh *antigen-presenting cells* (APC) yaitu makrofag atau sel dendritik. Antigen SARS-CoV-2 yang terfragmentasi akan dipresentasikan ke sel T-*helper* melalui reseptor antigen. Sel T-*helper* mengeluarkan sitokin kemudian akan berinteraksi dan mengaktifkan sel B. Sel B yang teraktivasi akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma atau sel B memori dengan reseptor pengikat afinitas tinggi untuk antigen SARS-CoV-2 asli. Sel plasma mengeluarkan reseptor spesifik SARS-CoV-2 dalam bentuk antibodi IgM, IgG, atau IgA. Netralisasi yang dimediasi antibodi terjadi ketika antibodi spesifik SARS-CoV-2 mengikat antigen virus dan mencegah interaksi virus dan masuk ke dalam sel *host*.⁽³⁶⁾



Gambar 3. Respons imun humoral terhadap infeksi SARS-CoV-2 ⁽³⁶⁾

Tabel 2. Obat COVID-19 yang saat ini sedang dalam uji coba ⁽³⁹⁾

Kategori	Nama Obat	Rute	Mekanisme Aksi	Indikasi	Efek Samping
Antimalaria dan Amubisida	Hidroksiklorokuin fosfat	Oral	Mencegah autofagosom dan <i>acidification</i> lisosom. Mencegah masuknya virus secara in vitro.	Sedang hingga berat	Perpanjangan QT, sakit kepala, mual, kehilangan nafsu makan, muntah, diare, ruam
Antimalaria	Klorokuin	Oral	Penghambatan fusi virus. Mengikat dan menghambat glikosilasi protein virus.	Sedang hingga berat	Perpanjangan QT, sakit kepala, mual, muntah
Antibiotika	Azitromisin	Oral	Mengikat subunit ribosom 50S dari mikroorganisme yang rentan.	Sedang hingga berat	Perpanjangan QT, sakit kepala, pusing, kolestasis, hepatitis, diare
Agen antivirus	Remdesivir	Intravena	Menghambat RdRp virus RNA.	Ringan hingga sedang	Peningkatan enzim hati, diare, hipotensi, gagal ginjal akut, fibrilasi atrium, trombosis vena dalam
Agen antivirus	Favipiravir	Oral	Menghambat RdRp virus RNA sehingga menyebabkan pemutusan rantai dan mencegah pemanjangan RNA.	Awal hingga ringan	Mual, muntah, gangguan fungsi hati
Penghambat protease HIV	Kombinasi Lopinavir dan Ritonavir	Oral	Inhibitor protease aspartat. Lopinavir berikatan dengan tempat aktivitas protease HIV-1 dan menghambat pembelahan prekursor poliprotein Gag-Pol virus sehingga mengganggu infeksi HIV.	Sedang hingga berat	Anoreksia, mual, ketidaknyamanan perut, diare, gastritis akut, disfungsi hati, trombositopenia, erupsi kulit
Agen antiprotozoa	Nitazoxanide	Oral	Mengganggu metabolisme pada mikroba anaerob dan menghambat faktor transkripsi virus.	Sedang hingga berat	Mual, muntah, sakit perut, sakit kepala, pusing, ruam kulit
Imuno-modulator (antibodi monoklonal)	Tocilizumab	Intravena	Antibodi monoklonal; memblokir reseptor IL-6 dan menghambat jalur IL-6.	Berat	Nasofaringitis, sakit kepala, hipertensi, peningkatan alanin aminotransferase, ruam, pusing, leukopenia, cedera hati

2.1.5 Tatalaksana COVID-19

Saat ini belum ditemukan terapi antivirus khusus untuk COVID-19 sehingga penelitian lebih lanjut pada obat-obat aktif yang digunakan saat ini dalam pengobatan melawan COVID-19 sangat diperlukan. **Tabel 2** merangkum obat-obatan tersebut termasuk rute pemberian, mekanisme aksi, indikasi, dan efek samping.^(37,38)

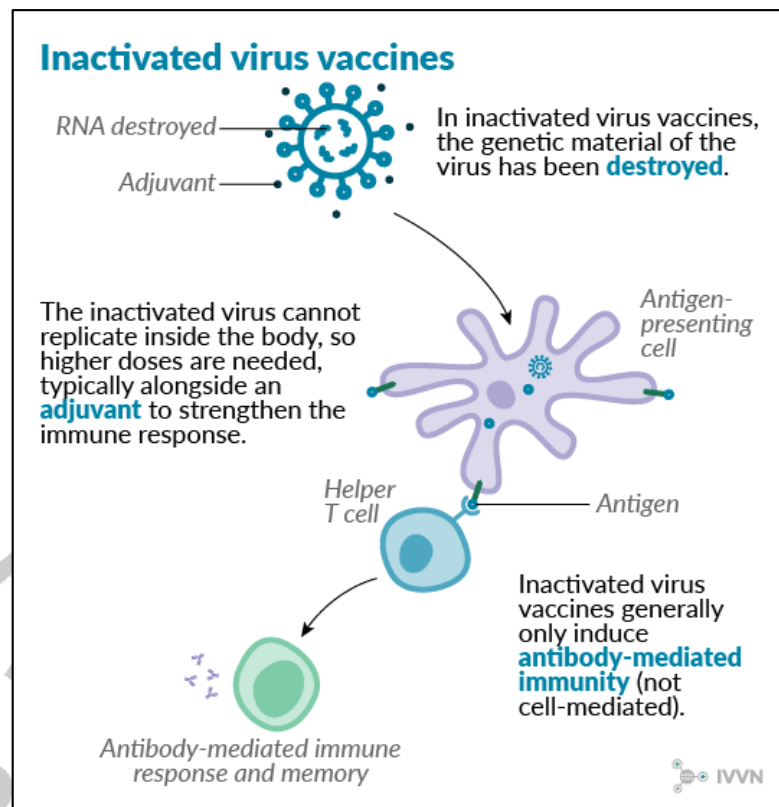
2.1.6 Pencegahan COVID-19

Pandemi COVID-19 dan peningkatan kematian yang diakibatkannya di seluruh dunia membuat pengembangan vaksin yang efektif untuk pencegahan infeksi SARS-CoV-2 sangat penting.⁽³⁷⁾ Saat ini, sudah lebih dari 100 kandidat vaksin COVID-19 sedang dikembangkan. Platform yang digunakan untuk menghasilkan kandidat vaksin dirangkum dalam **Tabel 3**. Sebagian besar kandidat vaksin menargetkan *surface protein S* yang terlibat dalam pengikatan reseptor dan fusi membran sehingga dapat masuk ke dalam sel *host*.^(40,41)

Inactivated vaccine adalah metode tradisional pembuatan vaksin yang dimurnikan dari sel yang terinfeksi virus. *Inactivated vaccine* mengandung partikel virus utuh namun tanpa materi genetik hidup karena RNA virus dihancurkan secara kimiawi atau dengan panas sehingga elemen imunogenik tidak berubah dan tidak menimbulkan risiko untuk melakukan replikasi di dalam tubuh manusia. Tiga vaksin yang tidak aktif sedang dalam uji klinis fase III yaitu CoronaVac, New Crown COVID-19, dan BBIBP-CorV (tertera pada **Tabel 3**). CoronaVac (vaksin yang dikembangkan oleh Sinovac) berasal dari strain CN2 dengan alumunium ajuvan. Ajuvan –molekul yang merangsang sistem kekebalan– sering disertakan untuk memberikan respons imun yang lebih kuat pada *inactivated vaccine*.^(40,41)

Tabel 3. Tinjauan platform pada kandidat vaksin COVID-19 ⁽⁴⁰⁾

Platform	Keuntungan	Jenis vaksin	Nama vaksin	Pengembang	Stage
<i>Inactivated</i>	Proses manufaktur yang mapan	Seluruh komponen SARS-CoV-2 yang dimurnikan	CoronaVac (PiCoVacc)	Sinovac	Fase III
			New Crown COVID-19	Wuhan Institute of Biological Products/ Sinopharm	Fase III
			BBIBP-CorV	Beijing Institute of Biological Products/ Sinopharm	Fase III
<i>Nucleic acid</i>	Pembuatan cepat dan berbiaya rendah	<i>Lipid-encapsulated mRNA</i>	mRNA1273	Moderna/ NIAID	Fase III
			BNT162b1	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	Fase III
		<i>Self-amplifying mRNA</i>	LNP-nCoVsaRNA	Imperial College London	Fase I
			DNA plasmid dengan perangkat medis	INO-4800	Inovio Pharmaceuticals/ International Vaccine Institute
<i>Viral vector</i>	Imunitas vaksin seluler dan humoral yang kuat	<i>Human adenovirus type 5 (Ad5)</i>	Ad5-nCoV	CanSino Biological Inc./ Beijing Institute of Biotechnology	Fase III
			<i>Chimpanzee adenovirus (ChAd)</i>	ChAdOx1 nCoV-19	AstraZeneca/ University of Oxford
		<i>Human adenovirus type 26 (Ad26)</i>	Ad26.COV2-S	Janssen Pharmaceutical companies	Fase III
		<i>Vesicular stomatitis virus (VSV)</i>	–	Merck/ IAVI	Pra-klinis



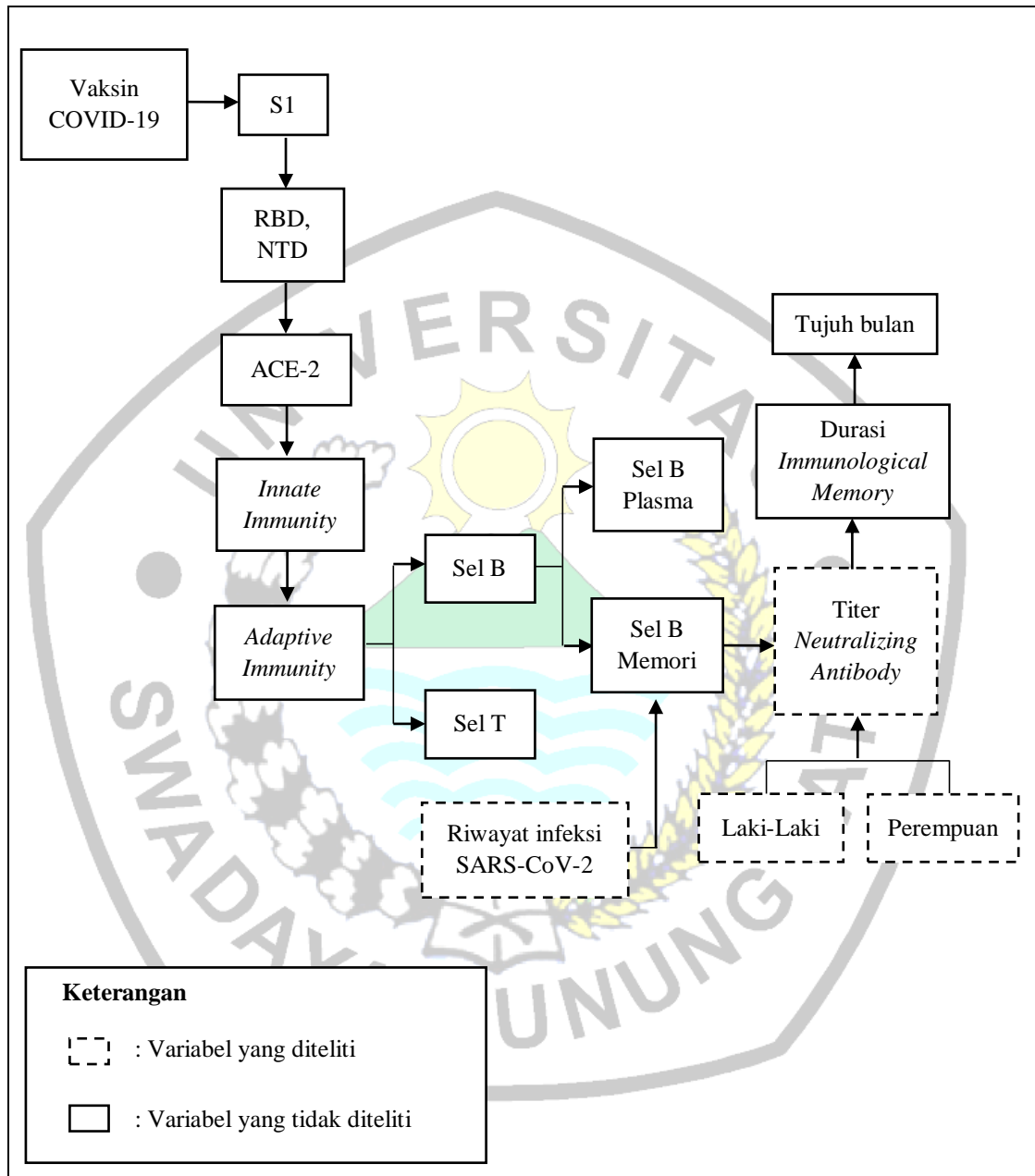
Gambar 4. Mekanisme kerja *Inactivated Vaccine* ⁽⁴²⁾

Mekanisme *inactivated vaccine* pada sistem imun (tertera pada **Gambar 4**): *inactivated SARS-CoV-2* (dan ajuvan) memasuki sel *host* melalui interaksi antara protein *S* dan reseptor ACE-2 sel *host*. Virus tidak dapat melakukan replikasi di dalam sel *host*. Virus tersebut dilepaskan dari sel *host* kemudian akan ditelan dan dicerna oleh APC. Antigen SARS-CoV-2 yang terfragmentasi akan dipresentasikan ke sel *T-helper*, yang pada gilirannya akan menghasilkan respons imun dan memori yang dimediasi antibodi. ^(36,42)

Neutralizing antibody yang diinduksi oleh vaksin atau virus yang terinfeksi memainkan peran penting dalam mengendalikan infeksi virus. *Neutralizing antibody* menargetkan S1-RBD, S1-NTD, atau wilayah S2, menghalangi pengikatan RBD ke reseptor masing-masing dan mengganggu fusi membran yang dimediasi S2 atau masuk ke sel *host* sehingga menghambat infeksi virus. ⁽¹⁷⁾

2.2 Kerangka Teori

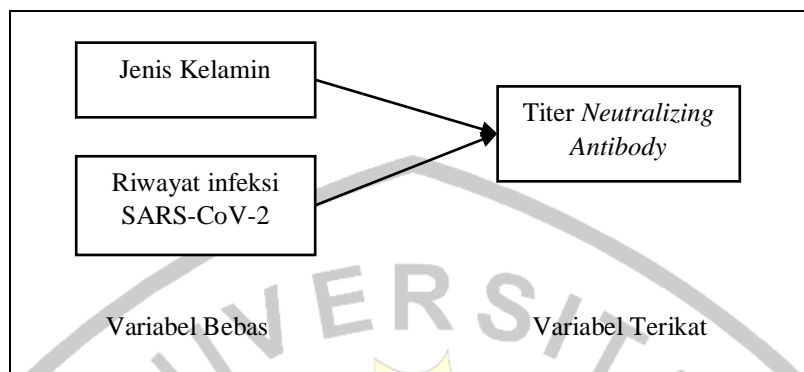
Pada **Gambar 5** berikut dijelaskan kerangka teori pada penelitian ini:



Gambar 5. Kerangka Teori

2.3 Kerangka Konsep

Pada **Gambar 6** berikut digambarkan kerangka konsep pada penelitian ini:



Gambar 6. Kerangka Konsep

2.4 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini dibagi menjadi dua yaitu hipotesis nol (H_0) dan hipotesis kerja (H_1):

1. H_0 :
 - a. Tidak terdapat perbedaan jumlah titer *Neutralizing antibody* sesudah tujuh bulan vaksinasi COVID-19 pada jenis kelamin laki-laki dan perempuan.
 - b. Tidak terdapat perbedaan jumlah titer *Neutralizing antibody* sesudah tujuh bulan vaksinasi COVID-19 pada kelompok yang memiliki dan yang tidak memiliki riwayat infeksi SARS-CoV-2.
2. H_1 :
 - a. Terdapat perbedaan jumlah titer *Neutralizing antibody* sesudah tujuh bulan vaksinasi COVID-19 pada jenis kelamin laki-laki dan perempuan.
 - b. Terdapat perbedaan jumlah titer *Neutralizing antibody* sesudah tujuh bulan vaksinasi COVID-19 pada kelompok yang memiliki dan yang tidak memiliki riwayat infeksi SARS-CoV-2.