



EVALUASI EFIKASI VAKSIN COVID-19 PADA SUMBER DAYA MANUSIA KESEHATAN

Gatot Soegiarto^{1*}, Laksmi Wulandari², Dewajani Purnomosari³, Delvac Oceandy⁴

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga—Rumah Sakit Umum Pendidikan Dr. Soetomo, Jl. Mayjend Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Jawa Timur 60286, Indonesia

²Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga—Rumah Sakit Umum Pendidikan Dr. Soetomo, Jl. Mayjend Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Jawa Timur 60286, Indonesia

³Departemen Histologi dan Biologi Sel, Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gajah Mada, Jl. Farmako, Sekip Utara, Depok, Sleman, Yogyakarta 55281, Indonesia

⁴Departemen Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No.47, Pacar Kembang, Tambaksari, Kota Surabaya, Jawa Timur 60132, Indonesia

*gatot_soegiarto@fk.unair.ac.id

ABSTRAK

Sejak WHO mengumumkan COVID-19 menjadi pandemi global, kasus infeksi COVID-19 di Indonesia telah menembus angka 1 juta kasus dengan angka kematian hampir 30 ribu kasus. Vaksinasi diharapkan menjadi tindakan preventif untuk menekan angka morbiditas dan mortalitas. Program vaksinasi di Indonesia menggunakan virus yang tidak aktif telah dilaksanakan dengan sasaran pertama pada tenaga kesehatan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efikasi vaksin COVID-19 bagi sumber daya manusia kesehatan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian ini menggunakan desain studi kohort prospektif dengan total sampel 101 sumber daya manusia kesehatan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang diperoleh melalui metode *consecutive sampling*. Data demografi serta riwayat penyakit penyerta diperoleh melalui wawancara sebelum vaksin dosis pertama. Selanjutnya dilakukan pengambilan darah sebelum pemberian vaksin dosis pertama dan sebagai tindak lanjut pada 1, 3, dan 5 bulan setelah vaksinasi dosis kedua. Interval pemberian vaksin antara dosis pertama dan kedua adalah 14-28 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar serum IgG meningkat secara signifikan pada 1 bulan pasca-vaksinasi dosis kedua, namun mulai menurun pada 3 dan 5 bulan pasca-vaksinasi. Data penelitian memberikan bukti tentang adanya pengaruh usia dan penyakit hipertensi pada respons antibodi terhadap vaksin virus SARS-CoV-2 yang tidak aktif.

Kata kunci: antibodi; vaksin; virus tidak aktif

EVALUATION OF THE EFFICACY OF THE COVID-19 VACCINE FOR THE HUMAN RESOURCES OF HEALTH

ABSTRACT

Since the WHO declared COVID-19 a global pandemic, cases of COVID-19 infection in Indonesia have crossed the 1 million mark with a death toll of nearly 30 thousand cases. Vaccination is expected to be a preventive measure to reduce morbidity and mortality. The vaccination program in Indonesia using inactivated viruses has been implemented with the first target being health workers. This study aims to evaluate the efficacy of the COVID-19 vaccine for human resources of health at RSUD Dr. Soetomo Surabaya. This study uses a prospective cohort study design with a total sample of 101 health human resources at RSUD Dr. Soetomo Surabaya obtained through consecutive sampling method. Demographic data and history of comorbidities were obtained through interviews before the first dose of vaccine. Furthermore, blood samples were taken before the first dose of vaccine was given and as a follow-up at 1, 3, and 5 months after the second dose of vaccination. The interval of administration of the vaccine between the first and second doses is 14-28 days. The results showed that serum IgG levels increased significantly at 1 month post-vaccination second dose, but began to decrease at 3 and 5 months post-vaccination. The study data provide evidence of the effect of age and hypertensive disease on antibody responses to the inactivated SARS-CoV-2 vaccine.

Keywords: antibody; inactivated virus; vaccine

PENDAHULUAN

Sejak WHO mengumumkan *corona virus disease* (COVID-19) menjadi pandemi global pada 11 Maret 2020 hingga menjelang akhir Januari 2021, kasus infeksi COVID-19 telah mencapai 100 juta kasus dan di Indonesia telah menembus angka 1 juta kasus. Angka kematian telah mencapai 2 juta kasus secara global dan hampir 30 ribu kasus di Indonesia (Satgas, 2020). COVID-19 yang disebabkan oleh infeksi *severe acute respiratory syndrome-corona virus type 2* (SARS-CoV2) memiliki beragam manifestasi dari asimtomatis hingga gejala berat yang menimbulkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) (Huang *et al.*, 2020). Hingga saat ini masih belum ada terapi definitif untuk infeksi COVID-19, maka vaksinasi diharapkan menjadi tindakan preventif untuk menekan angka morbiditas dan mortalitas (Ophinni *et al.*, 2020). Negara-negara di dunia mulai mempercepat untuk penelitian dan pengembangan vaksin terhadap SARS-CoV2 sejak akhir Agustus 2020. Pada akhir Agustus 2020, terdapat 30 vaksin yang dilakukan uji klinis dengan menggunakan beberapa model vaksin yaitu model vaksin mRNA (BioNTech/Pfizer, Moderna), virus tidak aktif (Sinovac, Sinopharm), vektor virus (Oxford/AztraZeneca, Gamaleya, Janssen/Jhonson&Jhonson, CanSino Bio) dan subunit protein (Novavax) (Ophinni *et al.*, 2020; Sharma *et al.*, 2020).

Berdasarkan cara kerja vaksin, beberapa model tersebut memiliki keunggulan dan kekurangannya masing-masing. Model vaksin mRNA memiliki keunggulan dengan penggunaan sekuen genetik, namun penyimpanannya memerlukan suhu tertentu. Pada model vaksin vektor virus memiliki keunggulan yaitu, proses produksi yang dapat dikerjakan dalam skala besar, namun jika diberikan pada pasien yang telah memiliki kekebalan dapat menyebabkan berkurangnya respons imun. Model vaksin virus tidak aktif merupakan jenis vaksin yang paling aman karena patogen yang digunakan telah mati sehingga tidak ada risiko infeksi akibat vaksin, namun respons imun yang dibentuk sangat rendah (Chung *et al.*, 2020; Gao *et al.*, 2020; Sharma *et al.*, 2020; Rosa *et al.*, 2021).

Beberapa model vaksin COVID-19 tersebut telah menyelesaikan uji klinis fase 3 sejak Desember 2020 hingga Januari 2021 dan beberapa negara telah memulai program vaksinasi termasuk Indonesia (Ophinni *et al.*, 2020; Sharma *et al.*, 2020). Di Inggris memulai vaksinasi pada tanggal 8 Desember 2020 dengan vaksin mRNA (Pfizer), di Amerika dan Canada pada tanggal 14 Desember 2020 dengan vaksin mRNA (Pfizer). Di Indonesia program vaksinasi menggunakan virus tidak aktif (Sinovac, Sinopharm) yang dilaksanakan pertama kali pada tanggal 13 Januari 2021 dengan sasaran pertama pada tenaga kesehatan.

Respons antibodi yang terbentuk setelah vaksinasi terjadi secara beragam. Pada model vaksin virus tidak aktif respon antibodi terjadi dalam 14-21 hari, untuk model vaksin mRNA respons antibodi terjadi dalam 21-28 hari, untuk model vaksin vektor virus respons antibodi terjadi dalam 28 hari, dan untuk model vaksin protein subunit terjadi dalam 21 hari. Menindaklanjuti hasil uji klinis fase 3 vaksin COVID-19 yang telah dilakukan di Bandung, hingga saat ini masih belum ada evaluasi tentang ketahanan imunitas dan pengaruh penyakit penyerta pada penerima vaksinasi. Sejumlah karakteristik demografis, termasuk usia, jenis kelamin, dan indeks massa tubuh (BMI), mungkin memainkan peran penting dalam pengembangan kekebalan setelah vaksinasi (Pellini *et al.*, 2021). Selain itu, adanya penyakit penyerta juga dapat mempengaruhi respons imun terhadap vaksin (Mitsunaga *et al.*, 2021). Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efikasi vaksin COVID-19 bagi sumber daya manusia kesehatan (SDMK) di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain studi kohort prospektif. Populasi penelitian ini adalah SDM kesehatan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang berdomisili di Surabaya dan dilakukan vaksinasi COVID-19 dosis 1 dan 2. Sampel dalam penelitian ini diambil menggunakan teknik *consecutive sampling*, yaitu mengumpulkan sampel yang memenuhi kriteria dalam kurun waktu selama masa pelaksanaan vaksinasi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan telah didapatkan 101 sampel. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah dewasa sehat usia ≥ 20 tahun dan tidak sedang hamil. Adapun kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah terkonfirmasi positif COVID-19 setelah vaksinasi. Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Soetomo pada tanggal 26 Januari 2021 saat peserta pertama menerima vaksin dosis pertama dan berakhir pada tanggal 29 Juni 2021 saat peserta terakhir menjalani penilaian terakhir. Semua peserta penelitian menjalani pengambilan darah sebanyak 10cc sebelum menerima vaksin dosis pertama. Pengambilan darah dilakukan untuk pemeriksaan antibodi terhadap SARS-CoV-2, darah lengkap, laju endap darah, dan HbA1c (bagi yang menderita diabetes mellitus). Peserta menerima dua dosis vaksin virus SARS-CoV-2 tidak aktif (CoronaVac) dengan interval 14-28 hari antara dosis pertama dan kedua. Pemeriksaan darah lanjutan dilakukan kembali pada 1, 3, dan 5 bulan setelah vaksinasi dosis kedua. Pengumpulan data demografi serta riwayat penyakit penyerta dilakukan melalui wawancara sebelum mereka mendapatkan vaksin dosis pertama.

Analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak GraphPad Prism ver.9 (GraphPad Software, LLC). Perubahan kadar antibodi (IgG) pasca-vaksinasi dianalisis menggunakan uji non-parametrik Kruskal-Wallis diikuti dengan beberapa perbandingan post-hoc. Efek karakteristik demografi dan riwayat penyakit penyerta terhadap respons antibodi dianalisis menggunakan uji perbandingan ganda non-parametrik Mann-Whitney U. Data disajikan sebagai titer rata-rata geometrik dengan interval kepercayaan (CI) 95%. Nilai $P < 0,0125$ dianggap signifikan. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan nomor laik etik No. 0145/KEPK/II/2021. Semua peserta telah setuju untuk berpartisipasi dengan menandatangani lembar persetujuan/*informed consent*.

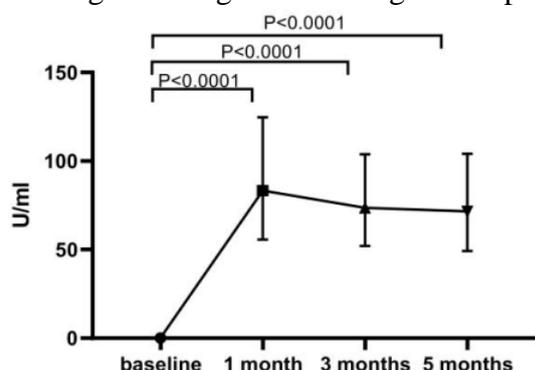
HASIL

Tabel 1.
Data demografi Responden (n=101)

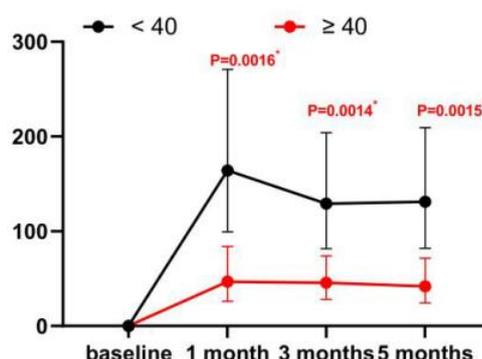
Data Demografi	Partisipan
Jenis Kelamin	
Pria	60 (59,4%)
Wanita	41 (40,6%)
Usia saat vaksinasi (th)	47,7 \pm 18,86
Kelompok usia	
<40th	46 (45,5%)
\geq 40th	55 (54,5%)
BMI (Indeks Masa Tubuh)	
<25 (non-obesitas)	59 (58,5%)
25-29,99 (obesitas kelas I)	30 (29,7%)
\geq 30 (obesitas kelas II)	12 (11,9%)
Merokok	
Bukan perokok	90 (89,1%)
Perokok aktif atau mantan perokok	11 (10,9%)
Tekanan darah	
Non-hipertensi	77 (76,3%)
Hipertensi (\geq 140/90)	24 (23,7%)

Data Demografi	Partisipan
Penyakit penyerta	
Diabetes mellitus	18 (17,8%)
Penyakit kardiovaskular	12 (11,9%)
Penyakit alergi	40 (39,6%)
Penyakit paru-paru/asma	9 (8,9%)
Penyakit ginjal kronis	0
Penyakit kanker	3 (3%)
Penyakit hati	0
Penyakit autoimun	0

Tabel 1 menunjukkan bahwa peserta penelitian ini sebesar 59,9% adalah laki-laki, dan rata-rata usia keseluruhan adalah $47,7 \pm 18,86$ tahun. Sebanyak 23,7% peserta terdeteksi memiliki hipertensi, dan beberapa penyakit penyerta yang dilaporkan yaitu diabetes mellitus 17,8%, penyakit kardiovaskular 11,9%, penyakit alergi 39,6%, asma 8,9%, dan kanker 3%. Selama dilakukan pemantauan, terdapat total 20 peserta yang drop out. 18 peserta terkonfirmasi positif COVID-19, dan 2 peserta tidak mematuhi jadwal tindak lanjut. Total 81 sampel peserta dilakukan analisis tingkat serum antibodi IgG terhadap reseptor SARS-CoV-2 pada saat sebelum vaksin dosis pertama, dan pada 1, 3, dan 5 bulan setelah vaksin dosis kedua. Tingkat serum IgG meningkat secara signifikan pada 1 bulan pasca-vaksinasi (Gambar 1).

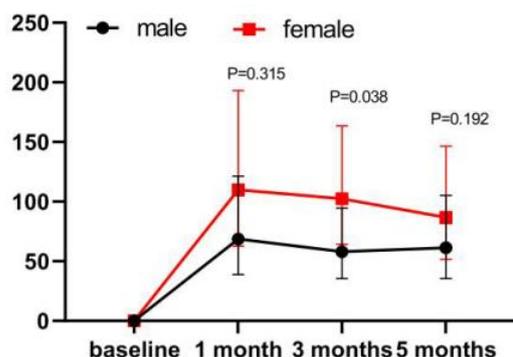


Gambar 1. Kadar serum IgG terhadap SARS-CoV-2 RBD

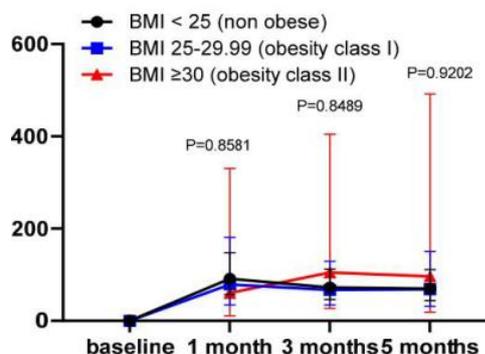


Gambar 2. Kadar serum IgG berdasarkan kelompok usia

Selanjutnya dilakukan analisis pengaruh faktor usia, jenis kelamin, dan BMI terhadap kadar antibodi. Pada peserta dengan usia 40 tahun atau lebih, menunjukkan kadar IgG yang jauh lebih rendah (Gambar 2). Sedangkan jenis kelamin dan tingkat BMI peserta tidak mempengaruhi kadar IgG (Gambar 3 dan 4).

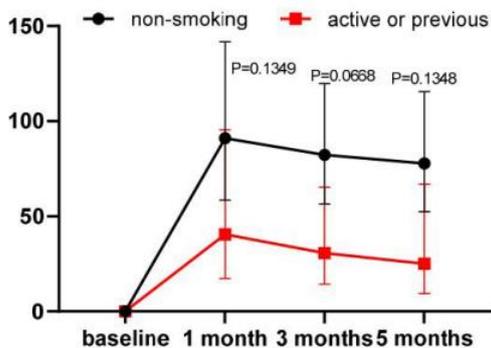


Gambar 3. Kadar serum IgG berdasarkan kelompok jenis kelamin

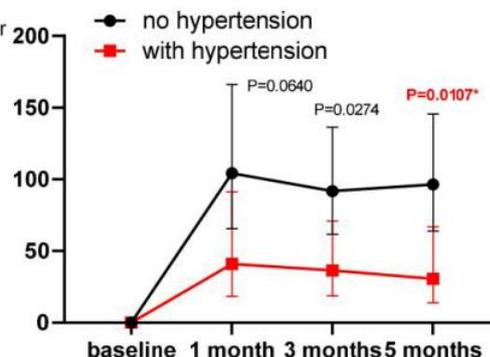


Gambar 4. Kadar serum IgG berdasarkan BMI

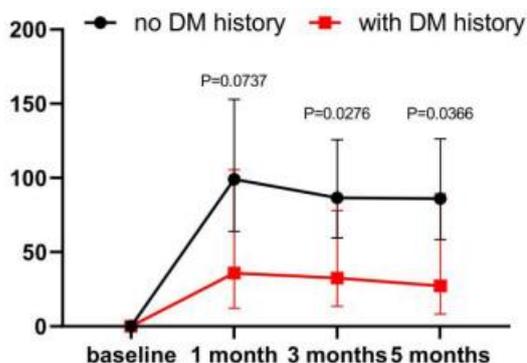
Pada peserta dengan kebiasaan merokok, tren kadar IgG tampak menurun meskipun tidak signifikan secara statistik (Gambar 5). Kadar IgG pada peserta dengan hipertensi menunjukkan tren yang menurun, dengan penurunan paling signifikan terlihat pada bulan 5 pasca-vaksinasi (Gambar 6). Pada peserta dengan diabetes mellitus tampak terjadi penurunan kadar IgG, meskipun tidak signifikan secara statistik (Gambar 7).



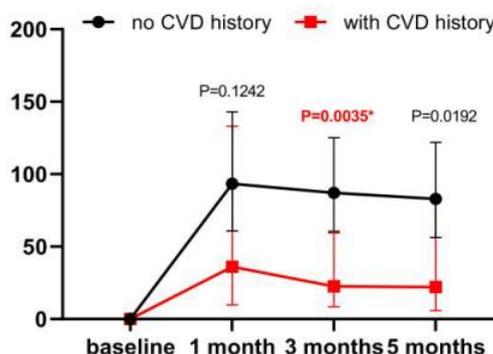
Gambar 5. Kadar serum IgG berdasar kebiasaan merokok



Gambar 6. Kadar serum IgG berdasar hipertensi

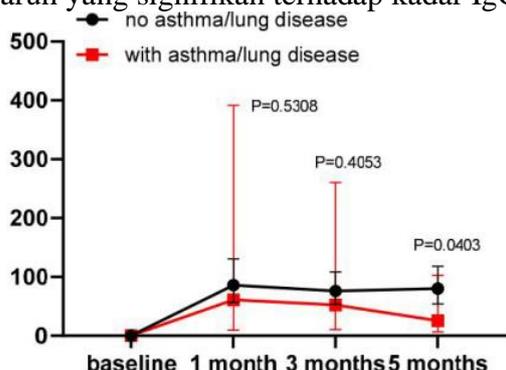


Gambar 7. Kadar serum IgG berdasar riwayat diabetes mellitus

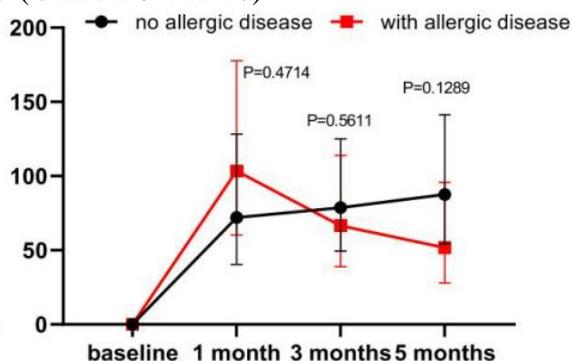


Gambar 8. Kadar serum IgG berdasar riwayat penyakit kardiovaskular

Pengamatan pada peserta dengan penyakit kardiovaskular menunjukkan penurunan yang signifikan pada bulan 3 pasca-vaksinasi, tetapi tidak ada perbedaan pada bulan 5 (Gambar 8). Selanjutnya hasil analisis pada peserta dengan penyakit alergi dan asma menunjukkan tidak ada pengaruh yang signifikan terhadap kadar IgG (Gambar 9 dan 10).



Gambar 9. Kadar serum IgG berdasar riwayat penyakit asma



Gambar 10. Kadar serum IgG berdasar riwayat penyakit alergi

Analisis regresi linier berganda dilakukan untuk menguji efek pengganggu antar variabel. Hasil menunjukkan bahwa tekanan darah memang berhubungan secara signifikan dengan kadar antibodi (Tabel 2).

Tabel 2.
Analisis regresi linier berganda kadar antibodi

Variabel	Regression Coefficient	P value
Usia (th)	0,576	0,917
Jenis kelamin laki-laki (perempuan sebagai referensi)	-121,867	0,470
BMI (Indeks Masa Tubuh)	22,277	0,290
Tekanan darah (mmHg)	-11,208	0,038
Merokok (tidak merokok sebagai referensi)	-459,120	0,069
Riwayat diabetes mellitus (tidak ada riwayat diabetes mellitus sebagai referensi)	-59,917	0,796
Riwayat penyakit kardiovaskular (tidak ada riwayat penyakit kardiovaskular)	-10,040	0,969
Riwayat asma dan penyakit paru-paru (tidak ada riwayat asma/penyakit paru-paru sebagai referensi)	106,936	0,692
Riwayat penyakit alergi (tidak ada penyakit alergi sebagai referensi)	-91,969	0,590

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini peserta telah mendapatkan dua dosis suntikan vaksin virus tidak aktif (CoronaVac), dengan interval antara dosis pertama dan kedua adalah 14-28 hari. CoronaVac adalah vaksin dengan adjuvan aluminium yang tidak aktif, yang dikembangkan oleh perusahaan biofarmasi Sinovac Biothec. Data yang diterbitkan dari uji praklinis pada tikus dan kera menunjukkan respons IgG yang cukup dan mencapai tingkat titer antibodi netralisasi (Gao *et al.*, 2020). Titer IgG yang tinggi mayoritas ditemukan pada pemberian vaksin dosis pertama (Jackson *et al.*, 2020; Keech *et al.*, 2020). Pemberian dua dosis vaksin menunjukkan kemungkinan besar munculnya respons imun melalui memori sel T dan sel B, serta sel plasma, dibandingkan dengan satu kali paparan patogen (Pollard dan Bijker, 2020). Berdasarkan logika imunologi, vaksinasi COVID-19 dapat menimbulkan imunitas dan mampu dievaluasi melalui antibodi yang dihasilkan terhadap protein S virus pada *receptor binding domain* (RBD), di mana antibodi IgG tampak pada RBD (Indenbaum *et al.*, 2020).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar serum IgG meningkat secara signifikan pada 1 bulan pasca-vaksinasi virus SARS-CoV-2 tidak aktif dosis kedua, namun kemudian mulai menurun pada 3 dan 5 bulan pasca-vaksinasi. Peneliti menganalisis hubungan antara faktor demografi termasuk riwayat penyakit penyerta dengan tingkat kadar serum IgG. Kadar serum IgG pada orang dengan usia yang lebih tua (≥ 40 th) secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan usia lebih muda (< 40 th). Temuan ini dapat dijelaskan dengan adanya immunosenescence pada proses penuaan (Bartleson *et al.*, 2021; Crooke *et al.*, 2019). Immunosenescence merupakan disregulasi terkait usia yang dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap patogen menular dan respons yang buruk terhadap vaksinasi (Crooke *et al.*, 2019). Dengan berkurangnya kapasitas sistem kekebalan yang menua, masuk akal untuk memperkirakan bahwa orang dengan usia yang lebih tua mungkin sangat rentan terhadap hasil yang lebih buruk (Bartleson *et al.*, 2021). Terkait dengan variabel demografi lainnya, pada penelitian ini hasil analisis menunjukkan bahwa faktor jenis kelamin, BMI, dan kebiasaan merokok tidak mempengaruhi kadar serum IgG pasca-vaksinasi.

Pada analisis tentang riwayat penyakit penyerta, hasil menunjukkan bahwa hipertensi mungkin memainkan peran penting dengan respons antibodi yang lebih rendah setelah vaksinasi. Beberapa penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa kadar antibodi dan efektivitas vaksin lebih rendah pada individu dengan hipertensi (Watanabe *et al.*, 2022; Yellin *et al.*, 2021). Sebelumnya ditemukan bahwa kehadiran hipertensi terkait dengan hasil yang buruk pada COVID-19. Hal ini menunjukkan bahwa fitur kardiometabolik terkait morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada infeksi COVID-19 mungkin juga terlibat dalam pengembangan respons imun terhadap vaksinasi yang diberikan (Watanabe *et al.*, 2022). Bukti terbaru juga menunjukkan bahwa jenis hipertensi dapat dikaitkan dengan sistem kekebalan tubuh. Perubahan signifikan dalam imunometabolisme sel T dapat memodulasi proses metabolisme dan akhirnya menyebabkan penyimpangan aktivasi, diferensiasi, dan proliferasi sel T, yang berkontribusi pada pathogenesis hipertensi (Mattson *et al.*, 2021; Moshfegh *et al.*, 2021; Rai *et al.*, 2020).

Pada penelitian ini juga ditemukan bahwa terlepas dari riwayat penyakit hipertensi terkontrol atau tidak, kadar serum antibodi pada peserta dengan riwayat penyakit hipertensi berada pada tingkat yang lebih rendah. Hal ini dapat menunjukkan bahwa keberhasilan pengobatan hipertensi mungkin tidak mempengaruhi respons imun terhadap vaksinasi. Terlepas dari temuan tersebut di atas, penelitian ini juga memiliki keterbatasan. Kami tidak meneliti level antibodi netralisasi, imunitas seluler, dan perlindungan terhadap varian virus yang berbeda, yang mungkin penting untuk dievaluasi pada penelitian yang akan datang.

SIMPULAN

Data kami memberikan bukti tentang adanya pengaruh faktor demografis, yaitu usia dan riwayat penyakit penyerta, yaitu hipertensi pada respons antibodi terhadap vaksin SARS-CoV-2 yang tidak aktif.

DAFTAR PUSTAKA

- Bartleson JM, Radenkovic D, Covarrubias AJ, Furman D, Winer DA, Verdin E. SARS-CoV-2, COVID-19 and the Aging Immune System. *Nat Aging* 2021;1(9):769-82.
- Chung YH, Beiss V, Fiering SN, and Steinmetz NF. Covid-19 Vaccine Frontrunners and Their Nanotechnology Design. *ACS Nano* 2020;14:12522-12537.
- Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Aging* 2019;16:25.
- Gao Q, Bao L, Mao H., et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate for Sars-Cov-2. *Science* 2020;369:77-81.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395:497-506.
- Indenbaum, V., Koren, R., Katz-Likvornik, S., *et al.* 2020. Testing Igg Antibodies against the Rbd of Sars-Cov-2 Is Sufficient and Necessary for Covid-19 Diagnosis. *PLOS ONE*, 15, e0241164.
- Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roupael, N. G., *et al.* 2020. An Mrna Vaccine against Sars-Cov-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*, 383, 1920-1931.

- Keech, C., Albert, G., Cho, I., *et al.* 2020. Phase 1-2 Trial of a Sars-Cov-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med*, 383, 2320-2332.
- Mattson DL, Abais-Battad JM. T Cell immunometabolism and redox signaling in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2021;23(12):45.
- Mitsunaga T, Ohtaki Y, Seki Y, Yoshioka M, Mori H, Suzuka M, *et al.* The evaluation of factors affecting antibody response after administration of the BNT162b2 vaccine: a prospective study in Japan. *PeerJ* 2021;9:e12316.
- Moshfegh CM, Case AJ. The redox-metabolic couple of T lymphocytes: potential consequences for hypertension. *Antioxid Redox Signal* 2021;34(12):915-35.
- Ophinni Y, Hasibuan AS, Widhani A, Maria S, Koesnoe S, Yuniastuti E, Karjadi TH, Rengganis I, and Djauzi S. Covid-19 Vaccines: Current Status and Implication for Use in Indonesia. *Acta Med Indones* 2020;52:388-412.
- Pellini R, Venuti A, Pimpinelli F, Abril E, Blandino G, Campo F, *et al.* Initial observations on age, gender, BMI and hypertension in antibody responses to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine. *EClinicalMedicine* 2021;36:100928.
- Pollard, A. J. and Bijker, E. M. 2020. A Guide to Vaccinology: From Basic Principles to New Developments. *Nature Reviews Immunology*.
- Rai A, Narisawa M, Li P, Piao L, Li Y, Yang G, *et al.* Adaptive immune disorders in hypertension and heart failure: focusing on T-cell subset activation and clinical implications. *J Hypertens* 2020;38(10):1878-89.
- Rosa MFF, Da Silva EN, Pacheco C, Diógenes MVP, Millett C, Gadelha CAG, and Santos LMP. Direct from the Covid-19 Crisis: Research and Innovation Sparks in Brazil. *Health Res Policy Syst* 2021;19:10.
- Satgas. Situasi Terkini Perkembangan Coronavirus Disease (Covid-19) 27 Januari 2021 [Online]. Indonesia: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2021. [Accessed 28-01-21 2020].
- Sharma O, Sultan AA, Ding H. and Triggle CR. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for Covid-19. *Front Immunol* 2020;11:585354.
- Watanabe M, Balena A, Tuccinardi D, Tozzi R, Risi R, Masi D, *et al.* Central obesity, smoking habit, and hypertension are associated with lower antibody titres in response to COVID-19 mRNA vaccine. *Diabetes Metab Res Rev* 2022;38(1).
- Yellin I, Katz R, Herzel E, *et al.* Associations of the BNT162b2 COVID-19 vaccine effectiveness with patient age and comorbidities. *medRxiv* 2021:2021.03.16.21253686.