



## TINGKAT KEPARAHAN INFEKSI TEROBOSAN SARS-COV-2 SETELAH VAKSINASI COVID-19: TINJAUAN LITERATUR

<sup>1</sup>Novita Putri Evayanti, <sup>2</sup>Suyud Warno Utomo

<sup>1,2</sup>Epidemiologi Kesehatan Lingkungan, Fakultas Kesehatan Masyarakat,  
Gedung D, Lt.2 Kampus Baru UI Depok, Universitas Indonesia

**Corresponding Author:** Novita Putri Evayanti, Program Studi Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia.

Email: novita.putri91@ui.ac.id

**Received** 24 Oktober, 2021; **Accepted** 27 Oktober, 2021; **Online Published** 28 Januari, 2022

### Abstrak

*Infeksi terobosan COVID-19 adalah kejadian dimana sampel SARS-CoV-2 RNA atau antigen terdeteksi reaktif pada orang yang telah melakukan vaksinasi lengkap yang telah teregistrasi di otoritas badan kesehatan pada masing-masing negara. Vaksin dinilai memiliki efektivitas yang baik untuk membentuk respon imun terhadap virus SARS-CoV-2 namun beberapa penelitian menemukan kejadian infeksi terobosan COVID-19 pada beberapa kelompok masyarakat dari gejala ringan hingga berat. Berbagai penelitian dilakukan untuk mengidentifikasi faktor yang mempengaruhi kejadian tersebut, diantaranya ada mutasi variants of concern, kormobid, usia, penyakit gangguan imun, hingga jenis vaksin tertentu. Namun sebagian besar kasus infeksi terobosan COVID-19 yang ditemukan mengalami gejala ringan hingga sedang. Beberapa tipe vaksin juga berpengaruh yaitu pada vaksin mRNA-1273 dan BNT162b2 mRNA tidak ditemukan keparahan penyakit atau keperluan rawat inap pada kejadian infeksi terobosan COVID-19.*

**Keywords:** *Severity, vaccine, COVID-19, breakthrough infection, infeksi terobosan COVID-19, SARS-CoV-2 infection.*

## PENDAHULUAN

Belakangan mulai bermunculan kejadian infeksi COVID-19 pada orang yang usai beberapa hari disuntik vaksin COVID-19. Kondisi ini tak hanya terjadi di Indonesia seperti yang dirasakan oleh Bupati Sleman Sri Purnomo, tetapi kasus ini juga terjadi di luar negeri. Ketua Pokja Infeksi Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PP PDPI), dr Erlina Burhan, mencontohkan sebanyak 240 warga Israel yang sudah disuntik vaksin Corona juga dinyatakan positif COVID-19 pada 3 Januari 2020. Ketua Riset Uji Klinis Vaksin Corona Prof Kusnadi Rusmil mengatakan, 7 relawan penerima vaksin tersebut yang dinyatakan positif COVID-19 hanya mengalami gejala ringan. Ahli penyakit infeksi WHO, Dr Katherine O'Brien, menegaskan kasus *breakthrough infection* ini jarang terjadi. Namun, memang jumlahnya terus bertambah yang diduga disebabkan oleh beberapa factor (WHO, 2021).

Vaksin COVID-19 terbilang efektif dan merupakan hal yang penting untuk mengendalikan pandemi; namun, tidak ada vaksin yang 100% efektif untuk mencegah penyakit. Beberapa orang yang divaksinasi lengkap akan jatuh sakit, dan beberapa bahkan akan dirawat di rumah sakit atau meninggal karena COVID-19. Namun, ada bukti bahwa vaksinasi dapat membuat penyakit menjadi lebih ringan bagi mereka yang divaksinasi dan masih sakit. Risiko infeksi, rawat inap, dan kematian semuanya jauh lebih rendah pada

orang yang divaksinasi dibandingkan dengan yang tidak divaksinasi (CDC Gov, 2021).

Sebagai contoh vaksin mRNA Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) telah menunjukkan efektivitas yang tinggi dalam pencegahan gejala COVID-19 yang parah dari rawat inap hingga kematian. Namun demikian, sebagian kecil individu yang divaksinasi mungkin akan terinfeksi dan mengalami morbiditas yang signifikan. Karakteristik infeksi terobosan *COVID-19* vaksin masih perlu banyak dipelajari. Pemahaman mengenai fenotipe klinis dan virologi serta dampak fungsional dari infeksi terobosan vaksin sars-cov-2 masih sangat terbatas (Pollett, 2021).

Temuan dari sebuah jurnal Connecticut Department of Public Health COVID-19 vaccine distribution in Connecticut banyak faktor yang mempengaruhi tingkat keparahan gejala infeksi terobosan COVID-19 yang di alami, lebih dari seperempat orang yang telah divaksinasi lengkap mengalami gejala parah hingga kritis memiliki beragam faktor penyebab telah diidentifikasi antara lain: munculnya varian SARS-CoV-2 yang mungkin menyebabkan penurunan efektivitas vaksin dan respon imun yang tidak efektif terhadap vaksin atau riwayat komorbiditas seperti usia yang lebih tua, kelebihan berat badan, dan penggunaan agen immunosupresif (CT.Gov, 2021).

Untuk itu penulis ingin menggali mengenai potensi keparahan infeksi terobosan COVID-19 dari berbagai negara.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan hasil telaah dari literatur ilmiah yang diterbitkan pada sepanjang tahun 2021 yang memenuhi kriteria pertanyaan penelitian penulisan naskah mengenai kejadian infeksi terobosan vaksin COVID-19.

### Pertanyaan Penelitian

Pada tahapan perencanaan ini, kriteria pertanyaan untuk penelitian ini disusun berdasarkan PICOC (*Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Context*) yang pertama kali dibicarakan pada tahun 2006 oleh Petticrew & Roberts.

*Population:* seluruh wilayah negara

*Intervention:* klasifikasi tingkat keparahan penyakit pada level ringan, sedang, berat.

*Comparison:* tingkat keparahan sakit di beberapa negara serta faktor yang memengaruhi kejadian infeksi terobosan COVID-19.

*Outcome:* faktor tingkat keparahan penyakit pada level ringan, sedang, berat.

*Context:* revidi tingkat keparahan penyakit infeksi terobosan COVID-19 pada individu yang telah di vaksin lengkap.

### Strategi Pencarian

- a. **Istilah pencarian.** Artikel di ambil dari kombinasi kata kunci utama yaitu *COVID-19, severity, vaccine, breakthrough, infection*. Pencarian dilakukan pada bulan September sampai dengan Oktober 2021.
- b. **Sumber-sumber literatur.** Proses pencarian menggunakan sumber-sumber

literatur yang digunakan dalam tinjauan ini dengan menggunakan fasilitas pencarian Google Scholar dengan keyword “*Vaccine Breakthrough COVID-19, Vaccine COVID-19, Severity*” yang dipublish pada periode Januari 2020 hingga Oktober 2021.

- c. **Ekstraksi data.** Kriteria inklusi adalah artikel yang *open acces* dan memenuhi keyword serta pertanyaan penelitian di sepanjang tahun 2021. Kriteria inklusi adalah artikel yang menjelaskan mengenai insiden kejadian dan tingkat keparahan ketika terinfeksi COVID-19 setelah vaksinasi lengkap, kriteria eksklusi adalah jurnal berbayar yang tidak menjawab pertanyaan penelitian atau tidak masuk keywords pencarian dan terbit sebelum tahun 2021, artikel *systematic review*.

Data yang akan di analisis pada *review* ini adalah penulis utama, tahun publikasi, periode penelitian, negara, desain penelitian, metode intervensi. Sedangkan untuk tingkat keparahan COVID-19 mengacu pada pedoman WHO 2021.

## HASIL

Hasil pada penelitian ini merupakan *review outcome* dari penelitian terdahulu yang telah tersaring melalui kriteria pertanyaan penelitian, diantaranya adalah angka insiden dan tingkat keparahan infeksi penyakit COVID-19 dari 3 database: sciencedirect, google scholar, dan pubmed yang hasilnya didapatkan 4 jurnal yang akan dianalisis dan dibahas pada review berikut.

Pada 20 Januari 2021 penelitian di pusat Medis Shebalonjakan pandemi COVID-19 ketiga dan terbesar muncul di Israel dan mencapai puncaknya sejak 14 Januari 2021, dengan laporan rata-rata 8424 kasus harian. Diantara 1497 petugas kesehatan yang divaksinasi lengkap yang data RT-PCR-nya tersedia, 39 kasus infeksi terobosan SARS-CoV-2 ditemukan. Titer antibodi penetralisir pada pasien kasus selama periode inkubasi lebih rendah dibandingkan dengan kontrol yang tidak terinfeksi (rasio kasus-ke-kontrol, 0,361, interval kepercayaan 95%, 0,165 hingga 0,787). Sebagian besar kasus terobosan infeksi COVID-19 adalah ringan atau tanpa gejala, meskipun 19% memiliki gejala persisten (>6 minggu). Varian B.1.1.7 (alfa) ditemukan pada 85% sampel yang diuji. Sebanyak 74% pasien kasus memiliki viral load yang tinggi (nilai Ct, <30) di beberapa titik selama infeksi mereka; namun, dari pasien ini, hanya 17 (59%) yang memiliki hasil positif pada Ag-RDT bersamaan. Tidak ditemukan infeksi kedua (Bergwerk, 2021).

Pasien yang menderita infeksi terobosan COVID-19 secara signifikan lebih mungkin tanpa gejala (28,2% versus 9,2%,  $p < 0,001$ ); dan jika bergejala, memiliki jumlah gejala yang lebih sedikit Individu yang tidak divaksinasi memiliki tingkat biomarker yang diketahui lebih buruk terkait dengan peningkatan keparahan COVID-19 termasuk jumlah limfosit, protein C-reaktif [CRP], laktat dehidrogenase [LDH] dan alanin transferase [ALT]. Sejalan dengan itu, proporsi yang lebih tinggi dari kohort yang tidak

divaksinasi menderita pneumonia, membutuhkan oksigen tambahan dan masuk ICU dibandingkan dengan kohort yang divaksinasi. Analisis yang lebih luas membandingkan yang tidak divaksinasi versus mereka yang telah menerima setidaknya satu dosis vaksin (yaitu vaksin terobosan dan vaksinasi tidak lengkap) menunjukkan temuan serupa (Sharma, 2021).

Selanjutnya analisis regresi logistik multivariat yang dilakukan oleh Sharma dkk untuk perkembangan COVID-19 yang parah (didefinisikan dengan kebutuhan oksigen tambahan ketika terinfeksi) menunjukkan bahwa vaksinasi bersifat protektif dengan rasio odds yang disesuaikan (aOR) 0,073 (95% confidence interval [CI]: 0,016-0,343) ( $p = 0,001$ ). Analisis regresi logistik multivariat untuk perkembangan COVID-19 yang cukup parah (didefinisikan oleh perkembangan pneumonia) juga menunjukkan bahwa vaksinasi bersifat protektif dengan aOR 0,069 (95% CI: 0,027-0,180) (Sharma, 2021).

Pada studi kasus di US peneliti menemukan bahwa 25 (46%) pasien tidak menunjukkan gejala/asimtomatik, empat orang (7%) memiliki penyakit ringan, 11 (20%) memiliki penyakit sedang, dan 14 (26%) memiliki penyakit parah atau kritis. Di antara mereka yang menderita penyakit parah atau kritis, usia rata-rata adalah 80,5 tahun (IQR 76,5-85,0); empat dari 14 pasien memerlukan perawatan intensif, satu membutuhkan ventilasi mekanis, dan tiga meninggal. Penyakit penyerta yang

sudah ada sebelumnya pada 14 pasien dengan penyakit parah atau kritis termasuk kelebihan berat badan (indeks massa tubuh  $>25 \text{ kg/m}^2$ ;  $n=9$ ), penyakit kardiovaskular ( $n=12$ ), penyakit paru-paru ( $n=7$ ), keganasan ( $n=4$ ), diabetes tipe 2 ( $n=7$ ), dan penggunaan agen immunosupresif ( $n=4$ ; lampiran pp 3). 13 dari 14 pasien telah menerima BNT162b2 (Prerak, 2021).

## PEMBAHASAN

Otorisasi penggunaan darurat vaksin SARS-CoV-2 merupakan tonggak penting dalam respons penanganan pandemi COVID-19 (Prerak, 2021). Data yang disajikan dari studi VIVALDI oleh Shrotri dan rekan dan uji klinis fase 3 lainnya telah menunjukkan kemanjuran vaksin yang kuat ( $>85\%$ ) dalam mencegah penyakit simptomatik yang parah (Shrotri, 2021).

Pada studi yang dilakukan oleh USFDA mencatat apabila kejadian infeksi terbosan vaksin COVID-19 dilaporkan bergejala dan memiliki dampak fungsional sebagai gejala parah dan sejauh ini tidak ditemukan kasus infeksi terbosan vaksin SARSCoV-2 yang menyebabkan rawat inap, berkorelasi dengan hasil dari uji klinis mRNA-1273 dan BNT162b2. Namun, terdapat signifikansi keberagaman durasi infeksi berbeda-beda, dengan gejala yang didokumentasikan selama 2 minggu pada mereka yang telah pulih ( $n=6$ ) (Pollet, 2021). Kebanyakan infeksi ditemukan pada subjek kelompok berisiko/komorbid SARSCoV-2 dengan penemuan sebanyak 55% kasus ditemukan pada petugas kesehatan (Butt,

2021). Dengan temuan tersebut maka pemerintah perlu selektif dalam penentuan kriteria prioritas vaksin terutama untuk kaum rentan.

Vaksinasi SARS-CoV-2 dinilai sangat efektif memproteksi diri dari infeksi SARS-CoV-2 sekaligus untuk mencegah gejala berat atau hingga rawat inap (CDC US, 2021). Mengidentifikasi korelasi kekebalan perlindungan (atau kekurangannya) terhadap SARS-CoV-2 sangat penting untuk memprediksi bagaimana peluruhan antibodi yang akan mempengaruhi hasil klinis, jika dan kapan dosis booster diperlukan, dan apakah orang yang telah divaksinasi masih mempunyai kekebalan imun. Prediksi seperti itu sangat penting untuk pengembangan vaksin baru (Bergwerk, 2021). Dengan adanya bukti konkrit mengenai jenis vaksin yang digunakan dapat berpengaruh terhadap kejadian infeksi terbosan vaksin COVID-19 maka, diharapkan pengembangan efektivitas vaksin dan pengecekan imun SARS-CoV-2 secara berkala setiap periode waktu yang ditentukan.

Banyaknya tenaga medis yang terinfeksi menimbulkan pertanyaan tentang seberapa baik vaksin itu bekerja melawan varian Delta, yang diduga menyebabkan lonjakan kasus baru-baru ini di Indonesia. *World Health Organization* (WHO) mengatakan vaksin Sinovac mampu mencegah penyakit simptomatik pada 51% penerima dan mencegah COVID-19 yang berat dan kasus rawat inap di rumah sakit. WHO memberikan otorisasi darurat untuk

vaksin Sinovac, yang berarti dapat digunakan dalam COVAX, program vaksinasi global untuk negara-negara berpenghasilan rendah.

Dalam penilaian terhadap pasien yang dirawat di rumah sakit dengan tes PCR positif SARS-CoV-2, ditemukan bahwa hampir seperlima pasien telah menerima setidaknya satu dosis vaksin, sedangkan 95% lainnya adalah mereka yang belum di vaksin lengkap (Prerak, 2021). Temuan bahwa lebih dari seperempat pasien yang divaksinasi lengkap yang dirawat di rumah sakit dengan SARS-CoV-2 sakit parah atau kritis dengan COVID-19 dapat mencerminkan banyak faktor, termasuk munculnya varian SARS-CoV-2 yang mungkin menyebabkan penurunan efektivitas vaksin dan respon imun yang tidak efektif terhadap vaksin karena faktor komorbiditas-misalnya, usia yang lebih tua, kelebihan berat badan, dan penggunaan agen immunosupresif. Meskipun insiden penyakit COVID-19 yang parah atau kritis tetap rendah pada mereka yang divaksinasi lengkap, kami mencermati jumlah pasien dengan penyakit parah atau kritis yang lebih tinggi pada mereka yang menerima vaksin BNT162b2 dibandingkan mereka yang menerima mRNA-1273 atau Ad. 26. COV2.S (Pollet, 2021).

Hasil studi kohort pada petugas kesehatan ditemukan sebagian besar pasien berusia muda dan memiliki gejala ringan (Bergwerk, 2021). Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa 95% petugas kesehatan yang divaksinasi ditemukan memiliki titer antibodi penetral lebih

dari 256 dalam 2 minggu setelah dosis vaksin BNT162b2 kedua (Lustig, 2021).

Namun, masih harus ditelaah lebih jauh apakah penurunan kadar antibodi merupakan indikator yang baik untuk pemberian booster vaksin, karena tingkat kekebalan bergantung pada mekanisme respon awal tubuh pada saat pertama kali diberikan dosis vaksin dimana sel-sel imun diharapkan membangun mekanisme memori terhadap kemungkinan paparan virus di masa depan. Kedua, karena hasil penelitian ini sebagian besar orang muda dan sehat, dan semua infeksi terobosan ringan dan tidak memerlukan rawat inap. Dengan demikian, kami tidak dapat menentukan korelasi perlindungan dari infeksi berat atau infeksi pada populasi rentan orang tua dengan penyakit yang hidup bersama.

Temuan bahwa lebih dari seperempat pasien yang divaksinasi lengkap yang dirawat di rumah sakit dengan SARS-CoV-2 sakit parah atau kritis dengan COVID-19 dapat mencerminkan banyak faktor, termasuk munculnya varian baru SARS-CoV-2 yang mungkin menyebabkan penurunan efektivitas vaksin dan respons imun yang tidak efektif terhadap vaksin di antara mereka yang memiliki penyakit penyerta—misalnya, usia yang lebih tua, kelebihan berat badan, dan penggunaan agen immunosupresif (Prerak, 2021).

## **KESIMPULAN**

Seluruh jurnal yang membahas keparahan infeksi terobosan COVID-19 pada review ini membuktikan bahwa hanya sebagian kecil

individu yang mengalami gejala parah ketika terinfeksi COVID-19. Vaksin mRNA terbukti memiliki kekebalan lebih terhadap COVID-19 terhadap infeksi simtomatik dan varian B.1.617.2 adalah yang menyebabkan keparahan infeksi terobosan. Individu yang telah divaksinasi mengalami penurunan viral load yang berimplikasi pada penularan sekunder dan kebijakan kesehatan masyarakat. Implementasi program vaksinasi yang cepat dan meluas tetap menjadi strategi utama pengendalian pandemi COVID-19. Individu yang menderita keparahan penyakit pada infeksi terobosan COVID-19 hingga membutuhkan rawat inap sebagian besar memiliki faktor usia lanjut dan komorbid/penyakit penyerta yang diderita.

### ***Acknowledgment***

Terima kasih kepada para author penelitian terdahulu dengan khasanah ilmu dan dedikasinya untuk kepentingan penanganan pandemi COVID-19 dan kepada Dosen pembimbing saya di Universitas Indonesia yang senantiasa membantu dan membimbing dalam penulisan naskah.

### ***Conflict of Interest***

Tidak ada.

### ***Authors Contribution***

NPE berperan dalam kegiatan pencarian literatur dan penulisan naskah, SWU berperan dalam membimbing dan mengarahkan NPE untuk dapat menyusun dan membahas materi isi

mengenai *breakthrough vaccine*/infeksi terobosan vaksin COVID-19.

### **DAFTAR PUSTAKA**

Abbasi J. *COVID-19 mRNA Vaccines Blunt Breakthrough Infection Severity*. *JAMA*. 2021;326(6):473.

doi:10.1001/jama.2021.12619

CDC. *COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC — United States, January 1–April 30, 2021*. 2021. Available from:

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7021e3.htm>

Connecticut Department of Public Health. *COVID-19 vaccine distribution in Connecticut*. 2021. Available from:

<https://data.ct.gov/stories/s/CoVP-COVID-Vaccine-Distribution-Data/bhcd-4mny/>

Bergwerk M, M.B. *BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel* [TalBrosh-Nissimov]. *N Engl J Med* 2021; 385:1474-1484 DOI: 10.1056/NEJMoa2109072

Butt AA, Khan T, Yan P, Shaikh OS, Omer SB, Mayr F. *Rate and risk factors for breakthrough SARS-CoV-2 infection after vaccination*. *J Infect*. 2021 Aug;83(2):237-279. doi: 10.1016/j.jinf.2021.05.021. Epub 2021 May 28. PMID: 34052241; PMCID: PMC8159711.

Po Ying Chia, Sean Wei Xiang Ong, Calvin J Chiew, Li Wei Ang, Jean-Marc Chavatte, Tze-Minn Mak, et al. *Virological and serological*

*kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine-breakthrough infections: a multi-center cohort study.* Published: medRxiv

2021.07.28.21261295; doi:  
<https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261295>

Lustig Y, Sapir E, Regev-Yochay G, et al. *BNT162b2 vaccine-induced immune responses and dynamics vary among age groups, sex and co-morbidities: a longitudinal prospective cohort study.* *Lancet Respir Med.* 2021 Sep; 9(9): 999–1009.. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00220-4

Sharma A, Gina Oda, Mark Holodniy. *COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections in Veterans Health Administration.* medRxiv 2021.09.23.21263864; doi:  
<https://doi.org/10.1101/2021.09.23.21263864>

Simon D Pollett, Stephanie A Richard, Anthony C Fries, Mark P Simons, Katrin Mende, Tahaniyat Lalani, et al *The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) mRNA Vaccine-Breakthrough Infection Phenotype Includes Significant Symptoms, Live Virus Shedding, and Viral Genetic Diversity,* *Clinical Infectious Diseases,* 2021;, ciab543, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab543>

Petticrew, M., & Roberts., H. (2006). *Systematic Reviews in the Social Sciences: A Practical Guide.* Blackwell Publishing.

Prerak V Juthani, Akash Gupta, Kelly A Borges, Christina C Price, Alfred I Lee, Christine H Won, Hyung J Chun. *Hospitalisation among vaccine breakthrough COVID-19 infections.* *The Lancet Infectious*

*Diseases,* 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00558-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00558-2)

WHO. *Q&A on Coronaviruses (COVID-19).* World Health Organization. 2020. Available from:

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-coronaviruses>