

SKRIPSI

**HUBUNGAN DURASI TIDUR DAN INSOMNIA
TERHADAP KADAR ANTIBODI
PASCAVAKSINASI COVID-19**



ZAKIYYAH ULFA SARI

04011181823069

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021**

SKRIPSI

**HUBUNGAN DURASI TIDUR DAN INSOMNIA
TERHADAP KADAR ANTIBODI
PASCAVAKSINASI COVID-19**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran



ZAKIYYAH ULFA SARI

04011181823069

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021**

HALAMAN PENGESAHAN

Hubungan Durasi Tidur dan Insomnia Terhadap Kadar Antibodi
Pascavaksinasi COVID-19

Oleh:

Zakiyyah Ulfa Sari
040111811823069

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana
kedokteran

Palembang, 20 Desember 2021

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Soilia Fertility, M.Imun
NIP. 198310082015042002

Sufug
.....

Pembimbing II

dr. Riana Sari Puspita Rasvid, M.Biomed
NIP. 198509172019032013

Riana Sari
.....

Pengaji I

dr. Veny Larasati, M.Biomed
NIP. 198510272009122006

Veny
.....

Pengaji II

dr. Ziske Maritska, M.Si., Med
NIP. 198403262010122004

Ziske
.....

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

[Signature]

dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP. 197207172008012007

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir skripsi dengan judul "Hubungan Durasi Tidur dan Insomnia Terhadap Kadar Antibodi Pascavaksinasi COVID-19" telah dipertahankan di hadapan Tim Pengaji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 14 Desember 2021.

Palembang, 20 Desember 2021

Tim Pengaji Karya Ilmiah berupa laporan akhir skripsi

Pembimbing I

dr. Soilia Fertility, M.Imun

NIP. 198310082015042002

Sufug

Ramdhika

W

Pembimbing II

dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed

NIP. 198509172019032013

.....

Pengaji I

dr. Veny Larasati, M.Biomed

NIP. 198510272009122006

.....

Z

Pengaji II

dr. Ziske Maritska, M.Si, Med

NIP. 198403262010122004

.....

Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter

Kes

dr. Susilawati, M.Kes
NIP 197802272010122001

Mengetahui,

Wakil Dekan I

Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP 197306131999031001



HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Zakiyyah Ulfa Sari

NIM : 04011181823069

Judul : Hubungan Durasi Tidur dan Insomnia terhadap Kadar Antibodi
Pascavaksinasi COVID-19

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 20 Desember 2021



Zakiyyah Ulfa Sari

ABSTRAK

Hubungan Durasi Tidur dan Insomnia Terhadap Kadar Antibodi Pascavaksinasi COVID-19

Latar Belakang: Pemberian vaksin COVID-19 dapat menginduksi imunitas tubuh secara aktif dan spesifik terhadap virus SARS-CoV-2. Imunitas yang diinduksi vaksin dapat dinilai melalui peningkatan kadar antibodi netralisasi spesifik virus SARS-CoV-2. Namun, imunitas ini berbeda pada setiap individu dan diantaranya dipengaruhi oleh faktor kebiasaan tidur dan status insomnia. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan durasi tidur dan insomnia terhadap kadar antibodi pascavaksinasi COVID-19.

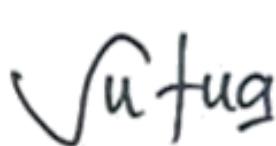
Metode: Sebanyak 70 individu yang telah divaksinasi COVID-19 (CoronaVac), dilakukan wawancara tentang kebiasaan tidur satu bulan sebelum vaksinasi, durasi tidur pada hari yang sama saat vaksinasi kedua, dan status insomnia menggunakan kuesioner *Insomnia Severity Index* (ISI). Kemudian, subjek dilakukan pengambilan darah vena sebanyak 3 cc untuk diperiksa kadar antibodi (IgG) anti-S RBD SARS CoV-2 satu bulan setelah vaksinasi kedua. Pengukuran kadar antibodi menggunakan metode CMIA dan alat *Architect TM i2000 analyzer* dari Abbott. Nilai rujukan kadar antibodi dikatakan protektif pada penelitian ini adalah ≥ 840 AU/ml.

Hasil: Hasil penelitian ini menunjukkan 54,3% subjek memiliki rata-rata durasi tidur satu bulan sebelum vaksinasi yang pendek, 57,1% memiliki durasi tidur normal pada hari yang sama saat vaksinasi, 20,3% mengalami insomnia ringan, dan 51,4% memiliki kadar antibodi rendah. Analisis menggunakan uji *chi-square* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna ($p>0,05$) antara durasi tidur dan status insomnia terhadap kadar antibodi pascavaksinasi COVID-19.

Kesimpulan: Secara statistik, tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara durasi tidur dan status insomnia terhadap kadar antibodi pascavaksinasi COVID-19.

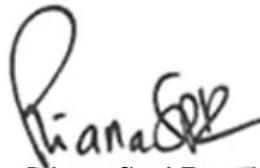
Kata Kunci: Tidur, Insomnia, CoronaVac, Respon Imun, Kadar Antibodi.

Pembimbing 1



dr. Soilia Fertility, M.Imun
NIP. 198310082015042002

Pembimbing 2



dr. Kiana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed
NIP. 198509172019032013

ABSTRACT

The Relationship Between Sleep and Insomnia to Antibody Response after COVID-19 Vaccination

Background: The COVID-19 vaccine can induce immunity actively and specifically against SARS-CoV-2 virus. We can measure levels of antibody that specific to SARS-CoV-2, but this antibody level is different in each person. Various factors can influence this antibody response, such as sleep duration and insomnia status. Therefore, the purpose of this study was to determine the relationship between sleep duration and insomnia to antibody response after COVID-19 vaccination.

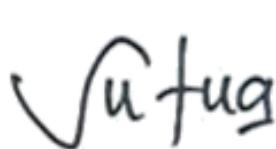
Methods: Seventy healthy participants received 2-doses COVID-19 vaccine (Corona Vac). Each participants were interviewed about sleep duration a month before vaccination, sleep duration in the same day after two doses vaccine, and insomnia status was assessed using Insomnia Severity Index (ISI) questionnaire. The 3 cc of blood samples were drawn (a month after two doses of vaccine) from participants to assess level of IgG anti-S RBD SARS CoV-2. Antibody levels were measured using Architect TM i2000 analyzer from Abbott. Clinical protective status in this study is ≥ 840 AU/ml

Result: The result showed that 54,3% participants had short sleep duration a month before vaccination, 57,1% participants had normal sleep duration in the same day after two doses of vaccine. Insomnia was found in 20,3% participants and 51,4% participants had lower antibody levels. Analysis using *chi-square* test showed that there was not significant relationship ($p>0,05$) between sleep duration and insomnia status to antibody response after COVID-19 vaccination.

Conclusion: There is no significant relationship between sleep duration and insomnia status to antibody response after COVID-19 vaccination.

Key Words: Sleep, Insomnia, CoronaVac, Immune Response, Antibody Levels.

Supervisor 1



dr. Soilia Fertilita, M.Imun
NIP. 198310082015042002

Supervisor 2



dr. Kiana Sari Puspita Rasid, M.Biomed
NIP. 198509172019032013

RINGKASAN

HUBUNGAN DURASI TIDUR DAN INSOMNIA TERHADAP KADAR ANTIBODI PASCAVAKSINASI COVID-19

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 06 Desember 2021.

Zakiyyah Ulfa Sari; Dibimbing oleh dr. Soilia Fertilita, M.Imun dan dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.

xxi + 80 halaman, 12 tabel, 10 lampiran

RINGKASAN

Vaksinasi merupakan salah satu upaya untuk menekan angka kesakitan dan kematian akibat COVID-19. Pemberian vaksin dapat menginduksi imunitas tubuh secara aktif dan spesifik terhadap virus SARS-CoV-2. Namun, imunitas ini berbeda pada setiap individu dan dipengaruhi oleh berbagai faktor, diantaranya durasi tidur dan insomnia. Menurut penelitian oleh Prather *et al* (2012), individu dengan durasi tidur lebih pendek dari normal baik sebelum dan sesudah vaksinasi hepatitis B memiliki kadar antibodi lebih rendah dibandingkan individu dengan durasi tidur normal. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Taylor *et al* (2017) menyatakan bahwa individu dengan insomnia memiliki durasi tidur yang kurang dan hal ini menyebabkan kadar antibodi yang terbentuk lebih rendah setelah vaksinasi influenza. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan durasi tidur dan insomnia terhadap kadar antibodi pascavaksinasi COVID-19.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan menggunakan desain studi *cross sectional*. Metode pengambilan data berupa wawancara dan pengambilan sampel darah secara intravena untuk dilakukan pengecekan kadar antibodi spesifik SARS-CoV-2. Jumlah sampel pada penelitian ini adalah 70 orang. Teknik pengambilan sampel, yaitu *consecutive sampling*. Data dianalisis secara univariat dan bivariat, kemudian disajikan dalam bentuk tabel, dinarasikan, serta diinterpretasikan.

Hasil penelitian menunjukkan 54,3% subjek memiliki rata-rata durasi tidur satu bulan sebelum vaksinasi yang pendek, 57,1% memiliki durasi tidur normal pada hari yang sama saat vaksinasi, 20,3% mengalami insomnia ringan, dan 51,4%

memiliki kadar antibodi rendah. Analisis menggunakan uji *chi-square* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna ($p>0,05$) antara durasi tidur dan status insomnia terhadap kadar antibodi pascavaksinasi COVID-19.

Kesimpulan dari penelitian ini, yaitu tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara durasi tidur dan status insomnia terhadap kadar antibodi pascavaksinasi COVID-19. Saran pada penelitian ini adalah mempertimbangkan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi terbentuknya kadar antibodi, seperti faktor genetik. Penelitian lanjutan disarankan untuk melakukan penelitian pada responden dengan kelompok usia dan jenis pekerjaan yang lebih luas, sehingga dapat menilai durasi tidur pada kelompok usia dan jenis pekerjaan dengan *shift* berbeda sehingga didapatkan hasil penelitian yang bervariasi. Penelitian selanjutnya juga disarankan untuk melakukan penelitian serupa dengan menggunakan vaksin COVID-19 jenis berbeda.

Kata Kunci: Tidur, Insomnia, Vaksin Inaktif COVID-19, CoronaVac, Respon Imun.

SUMMARY

The Relationship Between Sleep and Insomnia to Antibody Response after COVID-19 Vaccination

Scientific Paper in the form of Skripsi, 06 Desember 2021.

Zakiyyah Ulfa Sari; Supervised by dr. Soilia Fertilita, M.Imun dan dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed.

Medical Sciences, Faculty of Medicine, Sriwijaya University.

xxi + 80 pages, 12 tables, 10 attachments

SUMMARY

Vaccination is a simple and effective way to protect our body against COVID-19. Vaccine can induce immunity actively and specifically against SARS-CoV-2 virus. But, this immunity is different in each person. Various factors can influence this antibody response, such as sleep duration and insomnia status. According to Prather *et al* (2012), individuals with shorter sleep duration had less antibody titers than those who had normal slept duration. Another study from Taylor *et al* (2017) stated that individuals with insomnia had low production of antibody after vaccination against influenza. Therefore, the purpose of this study was to determine the relationship between sleep duration and insomnia to antibody response after COVID-19 vaccination.

This study is an observational analytic with cross sectional approach and used primary data. There were 70 participants. Each participants were interviewed and blood samples were drawn (a month after two doses of vaccine) from participants to assess level of IgG anti-S RBD SARS CoV-2. This study used *consecutive sampling*. Data were analyzed as univariate and bivariate, then the data were presented in tabular form, narrated, and interpreted.

The result showed that 54,3% participants had short sleep duration a month before vaccination, 57,1% participants had normal sleep duration in the same day after two doses of vaccine. Insomnia was found in 20,3% participants and 51,4% participants had lower antibody levels. Analysis using *chi-square* test showed that there was not

significant relationship ($p>0,05$) between sleep duration and insomnia status to antibody response after COVID-19 vaccination.

It can be concluded that there is no significant relationship between sleep duration and insomnia status to antibody response after COVID-19 vaccination.

The suggestion from this study are that further researcher should consider other factors that can affect the production of antibody levels, such as genetic factors. Researcher is recommended to enhance various types of work and age group of respondent. The further research is also recommended to use another type of COVID-19 vaccine.

Key Words: Sleep, Insomnia, Inactivated Vaccine COVID-19, CoronaVac, Immune Response.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur atas kehadirat Allah SWT karena berkat, rahmat, dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan Durasi Tidur dan Insomnia Terhadap Kadar Antibodi Pascavaksinasi COVID-19”. Penulisan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.

Selama penulisan skripsi ini, terdapat berbagai hambatan dan kesulitan yang Saya hadapi. Namun, berkat dukungan, saran, dan bimbingan dari berbagai pihak, sehingga Saya dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini. Terima kasih tak terhingga Saya sampaikan kepada:

1. **dr. Soilia Fertility, M.Imun** dan **dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed** sebagai dosen pembimbing yang telah sabar dan meluangkan banyak waktu, gagasan pemikiran, dan dukungan penuh dalam membimbing Saya selama pelajaran skripsi ini.
2. **dr. Veny Larasati, M.Biomed** dan **dr. Ziske Maritska, M.Si., Med** sebagai dosen penguji yang telah banyak memberikan saran, kritik membangun, dan motivasi kepada Saya dalam menyelesaikan penulisan skripsi.
3. Kedua Orang Tua Saya, Ayah **Ir. Sobri** dan Ibu **Yeni Muliana, M.Pd** atas segala doa, saran, dan kesabaran yang tulus dan tak pernah putus dalam mendukung dan menjadi penyemangat Saya.
4. Adik-adikku, **Abiyyu Hafizh** dan **Farhan Alfaridzi**, yang selalu menyemangati, menjadi pendengar keluh kesah, serta menghibur di saat Saya sedang mengalami berbagai hambatan.
5. Para Sahabat yang tak bisa Saya sebutkan satu persatu yang selalu membantu, menemaniku, dan menyemangati. Teman-teman seperjuangan skripsi bidang histologi, teman-teman Gastro 2018, dan teman-teman Medusa 2018.

Saya sadar bahwa skripsi ini memiliki banyak kekurangan dan keterbatasan. Oleh karena itu, diharapkan kritik dan saran agar skripsi ini dapat digunakan dan bermanfaat bagi banyak orang.

Palembang, 20 Desember 2021



Zakiyyah Ulfa Sari

04011181823069

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Zakiyyah Ulfa Sari

NIM : 04011181823069

Judul : Hubungan Durasi Tidur dan Insomnia Terhadap Kadar Antibodi
Pascavaksinasi COVID-19

Memberikan izin kepada pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian Saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian Saya. Dalam kasus ini, Saya setuju untuk menempatkan pembimbing sebagai penulis korespondensi (*corresponding author*).

Demikian pernyataan ini Saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 20 Desember 2021



Zakiyyah Ulfa Sari

04011181823069

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Sampul Dalam	i
Halaman Judul.....	ii
Halaman Pengesahan	iii
Halaman Persetujuan.....	iv
Halaman Pernyataan Integritas	v
Abstrak	vi
<i>Abstract</i>	vii
Ringkasan.....	viii
<i>Summary</i>	x
Kata Pengantar	xii
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi.....	xiv
Daftar Isi.....	xv
Daftar Gambar.....	xviii
Daftar Tabel	xix
Daftar Lampiran	xx
Daftar Singkatan.....	xxi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Hipotesis	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1 Manfaat Teoritis.....	5
1.5.2 Manfaat Kebijakan	5
1.5.2 Manfaat Subjek	6

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 COVID-19	7
2.2 Vaksin.....	8
2.2.1 Definisi Vaksin	8
2.2.2 Jenis Vaksin	9
2.2.3 Mekanisme Kerja Vaksin.....	11
2.2.4 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Respon Imun Terhadap Vaksin	15
2.3 Vaksin COVID-19.....	19
2.3.1 Jenis Vaksin COVID-19	19
2.3.2 Respon Imun Pascavaksinasi COVID-19	21
2.3.3 Faktor yang Mempengaruhi Respon Imun Pascavaksinasi COVID-19	22
2.4 Tidur	24
2.4.1 Fisiologi Tidur	24
2.4.2 Pengaruh Durasi Tidur dan Insomnia Terhadap Imunitas	27
2.4.3 Pengaruh Durasi Tidur dan Insomnia Terhadap Respon Imun Pascavaksinasi	28
2.5 Antibodi Neutralisasi.....	29
2.6 Pengukuran Kadar Antibodi dengan Teknik <i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i> (CMIA).....	31
2.7 Kerangka Teori.....	33
2.8 Kerangka Konsep	34
 BAB 3 METODE PENELITIAN.....	35
3.1 Jenis Penelitian	35
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	35
3.3 Populasi dan Sampel	35
3.3.1 Populasi.....	35
3.3.2 Sampel.....	35
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	37
3.4 Variabel Penelitian	37
3.4.1 Variabel Terikat.....	37
3.4.2 Variabel Bebas	37
3.5 Definisi Operasional.....	38
3.6 Cara Pengumpulan Data	41
3.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data	44

3.8 Alur Kerja Penelitian	45
BAB 4 ANALISIS DAN PEMBAHASAN	46
4.1 Hasil Penelitian.....	46
4.1.1 Analisis Univariat	46
4.1.2 Analisis Bivariat.....	51
4.2 Pembahasan	54
4.2.1 Distribusi Subjek Penelitian dengan Interval Antardosis Vaksin 14 dan 28 Hari Berdasarkan Kadar Antibodi yang Terbentuk	54
4.2.2 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Rata-Rata Durasi Tidur Satu Bulan Sebelum Vaksinasi COVID-19 Dosis Kedua	55
4.2.3 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Durasi Tidur pada Hari yang Sama Saat Vaksinasi.....	57
4.2.4 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Status Insomnia	57
4.2.5 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Kadar IgG Anti-S RBD SARS-CoV-2.....	58
4.2.6 Hubungan Rata-Rata Durasi Tidur Satu Bulan Sebelum Vaksinasi dengan Kadar IgG Anti-S RBD SARS-CoV-2	60
4.2.7 Hubungan Durasi Tidur pada Hari yang Sama Saat Vaksinasi dengan Kadar IgG Anti-S RBD SARS-CoV-2	61
4.2.8 Hubungan Status Insomnia dengan Kadar IgG Anti-S RBD SARS- CoV-2	62
4.3 Keterbatasan Penelitian	63
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	64
5.1 Kesimpulan.....	64
5.2 Saran	64
DAFTAR PUSTAKA	66
BIODATA.....	103

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Interaksi sel dendritik dan sel T naif	12
2.2 Tipe gelombang elektroensefalografi (EEG) pada berbagai fase tidur	26

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Definisi operasional variabel penelitian.....	38
Tabel 4.1 Nilai Minimum, Maksimum, Median, Rata-Rata Subjek Penelitian Berdasarkan Usia, Jenis Kelamin, dan Interval Antardosis Vaksin COVID-19.....	46
Tabel 4.2 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin	47
Tabel 4.3 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Interval Antardosis Vaksin COVID-19	47
Tabel 4.4 Nilai Minimum, Maksimum, Median, Rata-Rata Subjek Penelitian Berdasarkan Kadar Antibodi dan Interval Antardosis Vaksin COVID-19	48
Tabel 4.5 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Rata-Rata Durasi Tidur Satu Bulan Sebelum Vaksinasi COVID-19 Dosis Kedua.....	49
Tabel 4.6 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Durasi Tidur pada Hari yang Sama saat Vaksinasi COVID-19 Dosis Kedua	49
Tabel 4.7 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Status Insomnia	50
Tabel 4.8 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Kadar IgG Anti-S RBD SARS- CoV-2	50
Tabel 4.9 Hubungan Rata-Rata Durasi Tidur Satu Bulan Sebelum Vaksinasi COVID-19 Dosis Kedua Terhadap Kadar IgG Anti-S RBD SARS-CoV-2.....	52
Tabel 4.10 Hubungan Durasi Tidur pada Hari yang Sama Saat Vaksinasi COVID-19 Dosis Kedua Terhadap Kadar IgG Anti-S RBD SARS-CoV-2.....	53
Tabel 4.11 Hubungan status insomnia terhadap kadar IgG anti-S RBD SARS-CoV-2.....	54

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1.1 Lembar penjelasan penelitian	81
Lampiran 1.2 Lembar permohonan kesediaan menjadi responden	85
Lampiran 1.3 Kuesioner sosiodemografi, pertanyaan penapisan, dan riwayat penyakit komorbid.....	86
Lampiran 1.4 Kuesioner <i>insomnia severity index</i>	89
Lampiran 1.5 Hasil Pengolahan Data Menggunakan SPSS	92
Lampiran 1.6 Sertifikat Layak Etik Penelitian	99
Lampiran 1.7 Lembar Konsultasi Skripsi	100
Lampiran 1.8 Lembar Persetujuan Sidang Skripsi	101
Lampiran 1.9 Hasil Pemeriksaan Plagiarisme	102

DAFTAR SINGKATAN

ACE 2	: <i>Angiotensine Converting Enzyme 2</i>
AID	: <i>Activation Induced Deaminase</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
FDC	: <i>Follicular Dendritic Cell</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-γ</i>
Ig	: Imunoglobulin
IL	: Interleukin
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
NREM	: <i>Non-Rapid Eye Movement</i>
PRNT	: <i>Plaque Reduction Neutralization Test</i>
RBD	: <i>Receptor Binding Domain</i>
REM	: <i>Rapid Eye Movement</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
TCR	: <i>T-Cell Receptor</i>
Tfh	: <i>T follicular helper</i>
Th	: <i>T helper</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit infeksi yang sangat menular disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2).¹ Transmisi virus SARS-CoV-2 dapat terjadi melalui droplet saluran napas yang keluar ketika penderita batuk, bersin, berbicara, ataupun bernyanyi. Jika droplet yang mengandung virus SARS-CoV-2 berkонтак dengan membran mukosa pada mata, hidung, atau mulut, dapat menimbulkan infeksi COVID-19.² Manifestasi klinis umum yang dialami penderita COVID-19, yaitu batuk, demam, kesulitan bernapas, *malaise*, dan *fatigue*. Pada kasus yang lebih parah, infeksi virus SARS-CoV-2 menyebabkan pneumonia, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), disfungsi multiorgan, dan kematian.³

Kasus COVID-19 dilaporkan pertama kali di Wuhan, China, pada akhir Desember 2019. COVID-19 menyebar luas dengan cepat ke berbagai belahan dunia dalam waktu yang singkat, sehingga WHO menetapkan COVID-19 sebagai pandemi pada 11 Maret 2020.⁴ Jumlah kasus konfirmasi COVID-19 di dunia per 09 Desember 2021 adalah 268.390.355 kasus dengan kasus konfirmasi tertinggi terjadi di USA, yaitu sebanyak 50.422.410 kasus. Kasus konfirmasi COVID-19 tertinggi di Asia terjadi di India, yaitu sebanyak 34.666.241 kasus.⁵ Sedangkan, Indonesia menempati posisi pertama kasus COVID-19 tertinggi di Asia Tenggara dengan jumlah kasus konfirmasi tercatat sebanyak 4.258.560 dan angka kematian mencapai 143.918 orang.⁶ Berbagai kebijakan ditetapkan pemerintah untuk mengurangi angka kesakitan dan kematian akibat COVID-19, serta mengurangi penularan COVID-19, salah satunya melalui vaksinasi.⁷

Vaksin dapat menginduksi imunitas tubuh secara aktif dan spesifik terhadap suatu penyakit. Dengan demikian, apabila individu suatu saat terpajan patogen penyebab penyakit yang sama maka tidak akan sakit, atau hanya mengalami gejala yang lebih ringan, dan tidak menjadi sumber penularan.⁸

Peneliti telah mengembangkan berbagai jenis vaksin COVID-19 sejak struktur virus SARS-CoV-2 ditemukan, seperti vaksin DNA, m-RNA, vaksin vektor virus, vaksin inaktif, vaksin subunit, dan lain-lain. Namun, vaksin yang telah disetujui oleh WHO untuk digunakan secara luas hanya tujuh, yaitu vaksin jenis m-RNA (mRNA-1273 yang diproduksi Moderna dan BNT162b2 yang diproduksi Pfizer/BioNTech),⁹⁻¹⁰ vaksin vektor virus (Ad26.COV2.S produksi Janssen, AZD1222 produksi Oxford/Astrazeneca, dan Covishield yang diproduksi oleh *Serum Institute of India*),¹¹⁻¹² serta vaksin inaktif (CoronaVac produksi Sinovac dan BBIBP-CorV produksi Sinopharm).¹³⁻¹⁴

Vaksin inaktif COVID-19 adalah vaksin yang dibuat dari virus SARS-CoV-2 yang telah diinaktifkan melalui proses fisik atau kimia, tetapi masih memiliki kemampuan untuk memicu sistem imun memproduksi antibodi netralisasi yang terbentuk beberapa hari setelah vaksinasi.¹⁵ Di Indonesia, vaksin inaktif yang digunakan salah satunya adalah vaksin CoronaVac. Vaksin ini telah memenuhi standar efikasi minimum yang ditetapkan WHO sebesar 50% untuk dapat digunakan secara luas.^{16,17} Pemberian vaksin CoronaVac dilakukan sebanyak dua kali dengan masing-masing dosis pemberian 0,5 mL. Interval pemberian dosis kedua untuk dewasa (18-59 tahun) adalah 14 hari setelah pemberian dosis pertama dan 28 hari untuk lansia. Akan tetapi, pemerintah melalui surat edaran Kementerian Kesehatan RI Nomor HK.02.02/I/653/2021 tentang optimalisasi pelaksanaan vaksinasi COVID-19 menetapkan perpanjangan interval untuk dewasa menjadi 28 hari, sama seperti interval pada lansia.¹⁸ Pemberian dosis vaksin lebih dari satu kali bertujuan sebagai *booster* untuk mengoptimalkan kembali dan mempertahankan imunitas yang telah diinduksi oleh vaksin.¹⁹

Imunitas yang diinduksi vaksin dapat dinilai melalui peningkatan kadar antibodi netralisasi yang spesifik terhadap SARS-CoV-2.²⁰ Oleh karena itu, penting untuk mengecek kadar antibodi yang terbentuk setelah dilakukan vaksinasi. Namun, pembentukan antibodi ini dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor baik berupa faktor yang dapat dimodifikasi maupun faktor yang tidak dapat dimodifikasi. Usia, jenis kelamin, dan genetik adalah faktor yang tidak dapat dimodifikasi.²¹⁻²² Sementara faktor yang dapat dimodifikasi adalah jenis vaksin,

cara pemberian, dosis vaksin, interval vaksin, dan kebiasaan *host*.^{21,23} Salah satu faktor kebiasaan yang mempengaruhi respon imun terhadap vaksin adalah tidur.^{21,24,25}

Tidur merupakan kebutuhan fisiologis dasar yang berperan penting dalam modulasi respon imun.²⁶ Tidur bermanfaat dalam pembentukan memori imunologis²⁷ dan menurunkan hormon imunosupresif, seperti kortisol.²⁸ Tidur yang baik dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya durasi tidur.²⁹

Durasi tidur pada individu bervariasi tergantung usia. Durasi tidur usia 18–40 tahun adalah 7–8 jam per hari, usia 40-60 tahun sebanyak 7 jam per hari, dan lansia adalah 6 jam per hari.³⁰ Durasi tidur yang kurang dapat menyebabkan penurunan *Interferon-γ* (IFN-γ), penurunan aktivitas sel *Natural Killer* (NK), jumlah sel T yang lebih sedikit, dan panjang telomer sel T yang lebih pendek.^{25,31} Selain itu, terjadi peningkatan penanda inflamasi *C-Reactive Protein* (CRP) dan penurunan IL-6.^{25,32} Hal ini menunjukkan durasi tidur yang kurang berdampak negatif terhadap imunitas, meningkatkan risiko terhadap penyakit, dan dapat mempengaruhi respon imun terhadap vaksin.^{21,25,26}

Penelitian yang dilakukan oleh Spiegel *et al* (2002) terhadap 25 individu yang divaksinasi influenza menunjukkan sebanyak 11 individu yang durasi tidurnya dikurangi 4 jam selama 4 hari berturut-turut memiliki kadar Imunoglobulin G (IgG) hanya setengah dari individu yang durasi tidurnya cukup setelah vaksinasi.³³ Penelitian lain yang dilakukan Prather *et al* (2012) menunjukkan individu yang durasi tidurnya lebih singkat (kurang dari 6 jam perhari) memiliki kadar antibodi yang lebih rendah terhadap vaksin hepatitis B setelah diobservasi selama 6 hari berturut-turut pascavaksinasi.³⁴ Selain penurunan durasi tidur, insomnia juga mempengaruhi respon imun terhadap vaksin.³⁵

Insomnia adalah gangguan tidur yang menyebabkan penderita kesulitan untuk tidur, sering terbangun pada malam hari, bangun terlalu awal disertai ketidakmampuan untuk kembali tidur, atau kombinasi dari berbagai keluhan tersebut.³⁶ Insomnia dapat berdampak negatif terhadap imunitas. Individu yang menderita insomnia mengalami penurunan jumlah sel T CD3+, CD4+, dan CD8+

dan IFN- γ yang turut berperan dalam respon imun adaptif terhadap vaksin.^{26,37} Penelitian yang dilakukan oleh Taylor *et al* (2017) menyatakan bahwa individu dengan insomnia mengalami penurunan kadar antibodi terhadap vaksin lebih cepat bila dibandingkan dengan individu normal.³⁵

Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Prather *et al* (2012), dan Spiegel *et al* (2021) menyatakan bahwa durasi tidur mempengaruhi respon imun yang terbentuk setelah dilakukan vaksinasi.^{33,34} Selaras dengan hal tersebut, Taylor *et al* (2017) mendukung bahwa durasi tidur yang kurang pada penderita insomnia mempengaruhi kadar antibodi yang terbentuk pascavaksinasi.³⁵ Namun, penelitian yang menunjukkan hubungan durasi tidur dan insomnia terhadap kadar antibodi pascavaksinasi COVID-19 khususnya vaksin tipe inaktif (CoronaVac) belum banyak diteliti termasuk di Indonesia. Oleh karena itu, dilakukan penelitian mengenai hubungan durasi tidur dan insomnia terhadap kadar antibodi pascavaksinasi COVID-19.

1.2 Rumusan Masalah

Penelitian terdahulu telah menunjukkan bahwa durasi tidur dan insomnia memiliki pengaruh terhadap kadar antibodi yang terbentuk pascavaksinasi. Berdasarkan latar belakang tersebut maka rumusan masalah yang didapat adalah sebagai berikut:

Apakah terdapat hubungan antara durasi tidur dan insomnia terhadap respon imun pascavaksinasi COVID-19?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian adalah mengetahui hubungan durasi tidur dan insomnia terhadap kadar antibodi pascavaksinasi COVID-19.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian adalah:

1. Mengetahui gambaran durasi tidur pada masyarakat yang telah menyelesaikan dua kali dosis vaksin COVID-19 di Kota Palembang.
2. Mengidentifikasi insomnia pada masyarakat yang telah menyelesaikan dua kali dosis vaksin COVID-19 di Kota Palembang.
3. Mengetahui kadar Imunoglobulin G (IgG) terhadap SARS-CoV-2 pascavaksinasi COVID-19.

1.4 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah terdapat hubungan yang signifikan antara durasi tidur dan insomnia terhadap kadar antibodi pascavaksinasi COVID-19.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian dapat menjadi bahan rujukan dan pembanding bagi penelitian selanjutnya dalam memberikan informasi mengenai hubungan durasi tidur dan insomnia terhadap kadar antibodi pascavaksinasi COVID-19.

1.5.2 Manfaat Kebijakan

Hasil penelitian dapat menjadi acuan dalam menyusun strategi optimalisasi program vaksinasi sehingga tercapai kadar IgG yang protektif terhadap virus SARS-CoV-2 agar angka kesakitan dan kematian akibat COVID-19 dapat diturunkan, serta tercapainya kekebalan kelompok.

1.5.3 Manfaat Subjek

Manfaat subjek pada penelitian ini adalah:

1. Memberikan informasi tentang kadar antibodi total yang terbentuk setelah pemberian vaksin SARS-CoV-2.
2. Memberikan informasi tentang penilaian durasi tidur pada responden.
3. Memberikan informasi tentang penilaian insomnia dan tingkat keparahan insomnia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Marian AJ. Current state of vaccine development and targeted therapies for covid-19: Impact of basic science discoveries. 2021;50:1–9.
2. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. Covid-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020;508(January):254–66. Available from: www.elsevier.com/locate/cca Review
3. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019. *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281–6.
4. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Napoli R Di. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19) [Internet]. StatPearls Publishing. 2021 [cited 2021 Jul 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
5. (World Health Organization). Global Situations [Internet]. World Health Organization. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQjw4eaJBhDMARIsANhrQABmn9LG>
6. (Komite Penanganan COVID-19 dan Pemulihan Ekonomi Nasional). Peta Sebaran [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
7. (Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia). Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 10 Tahun 2021 Tentang Pelaksanaan Vaksinasi dalam Rangka Penanggulangan Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). 2021.
8. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologi Dasar Abbas: Fungsi dan Kelainan Sistem Imun. 5th ed. Kalim H, editor. ElSEVIER; 2016. 6 p.
9. World Health Organization. WHO lists Moderna vaccine for emergency use [Internet]. World Health Organization. 2021. Available from:

- <https://www.who.int/news/item/30-04-2021-who-lists-moderna-vaccine-for-emergency-use>
10. World Health Organization. WHO recommendation BioNtech Tozinameran/US FDA - COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified) [Internet]. World Health Organization. 2021 [cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/who-recommendation-biontech-tozinameranus-fda-covid-19-mrna-vaccine-nucleoside-modified>
 11. World Health Organization. WHO recommendation Janssen–Cilag International NV (Belgium) COVID-19 Vaccine (Ad26.COV2-S [recombinant]) [Internet]. World Health Organization. 2021 [cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/who-recommendation-janssen-cilag-international-nv-belgium-covid-19-vaccine-ad26cov2-s>
 12. World Health Organization (WHO). WHO Recommendation AstraZeneca/SKBio - COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) [Internet]. World Health Organization. 2021 [cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant>
 13. World Health Organization. WHO recommendation COVID-19 Vaccine BIBP/Sinopharm [Internet]. World Health Organization. 2021 [cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/who-recommendation-covid-19-vaccine-bibp>
 14. (World Health Organization). WHO validates Sinovac COVID-19 vaccine for emergency use and issues interim policy recommendations [Internet]. World Health Organization. 2021 [cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://www.who.int/news/item/01-06-2021-who-validates-sinovac-covid-19-vaccine-for-emergency-use-and-issues-interim-policy-recommendations>
 15. Xia S, Duan K, Zhang Y. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes. *JAMA*. 2020;324(10):951–60.
 16. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C. Safety, tolerability, and immunogenicity of

- an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. 2021;21(January):181–92.
17. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 Vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. Lancet Infect Dis. 2021;21:26–35.
 18. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia). Optimalisasi Pelaksanaan Vaksinasi Covid19 [Internet]. HK.02.02/I/653/2021. Available from: https://covid19.hukumonline.com/wp-content/uploads/2021/04/surat_edaran_direktur_jenderal_pencegahan_dan_pengendalian penyakit_nomor_hk_02_02_i_653_2021_tahun_2021.pdf
 19. Understanding how vaccine work [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2018 [cited 2021 Jul 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/understanding-vaccine-work.html>
 20. Speiser DE, Bachmann MF. Covid-19: Mechanisms of vaccination and immunity. Vaccines. 2020;8(3).
 21. Zimmermann P, Curtis N. Factors that influence the immune response to vaccination. Clin Microbiol Rev. 2019;32(2):1–50.
 22. Lord JM. The effect of aging of the immune system on vaccination responses. Hum Vaccines Immunother. 2013;9(6):1364–7.
 23. Madison AA, Shrout MR, Renna ME, Kiecolt-Glaser JK. Psychological and Behavioral Predictors of Vaccine Efficacy: Considerations for COVID-19. Perspect Psychol Sci. 2021;16(2).
 24. Lange T, Perras B, Fehm HL, Born J. Sleep enhances the human antibody response to hepatitis A vaccination. Psychosom Med. 2003;65(5):831–5.
 25. Silva E de SM e, Ono BHVS, Souza JC. Sleep and immunity in times of COVID-19. Rev Assoc Med Bras. 2020;66:143–7.
 26. Ibarra-Coronado EG, Pantaleón-Martínez AM, Velazquéz-Moctezuma J, Prospéro-García O, Méndez-Díaz M, Pérez-Tapia M, et al. The Bidirectional

- Relationship between Sleep and Immunity against Infections. *J Immunol Res.* 2015;
27. Lange T, Dimitrov S, Bollinger T, Diekelmann S, Born J. Sleep after vaccination boosts immunological memory. *J Immunol.* 2011;187(1):283–90.
 28. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Eur J Physiol.* 2012;463.
 29. Chaput JP, Dutil C, Sampasa-Kanya H. Sleeping hours: What is the ideal number and how does age impact this? *Nat Sci Sleep.* 2018;10.
 30. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia). Gambaran kebutuhan tidur sesuai usia. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018.
 31. Poluektov MG. Sleep and immunity. *Neurosci Behav Physiol.* 2021;51(5):6–12.
 32. Irwin MR, Opp MR. Sleep Health: Reciprocal regulation of sleep and innate immunity. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2017;42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2016.148>
 33. Spiegel K, Cauter E Van, Sheridan JF. Effect of sleep deprivation on response to immunizaton. *JAMA J Am Med Assoc.* 2002;288(12):1471–2.
 34. Prather AA, Hall M, Fury JM, Ross DC, Muldoon MF, Cohen S, et al. Sleep and antibody response to hepatitis B vaccination. *Sleep.* 2012;35(8):1063–9.
 35. Taylor DJ, Kelly K, Kohut ML, Song KS. Is Insomnia a Risk Factor for Decreased Influenza Vaccine Response? *Behav Sleep Med.* 2017;15(4):270–87.
 36. Morin CM, Drake CL, Harvey AG, Krystal AD, Manber R, Riemann D, et al. Insomnia disorder. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2015;1(September). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.26>
 37. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiol Rev.* 2019;99(3).
 38. Di Gennaro F, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racalbuto V, Veronese N, et al. Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health.*

- 2020;17(8).
39. Atzrodt CL, Maknojia I, P RD, Oldfield TM. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J.* 2020;287(17).
 40. Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn [Internet].* 2020; Available from: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1758788>
 41. Calina D, Docea AO, Petrakis D, Egorov AM, Ishmukhametov AA, Gabibov AG, et al. Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *Int J Mol Med.* 2020;46(1):3–16.
 42. Jenner E, Figure S, Figure S, Book VF. Vaccine Fact Book. *Vaccine Fact.* 2012;4–10.
 43. Siegrist C-A. Vaccine Immunology [Internet]. Seventh Ed. Plotkin's Vaccines. Elsevier Inc.; 2018. 16-34.e7 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-35761-6.00002-X>
 44. Pascoe AR, Fiatarone Singh MA, Edwards KM. The effects of exercise on vaccination responses: A review of chronic and acute exercise interventions in humans. *Brain Behav Immun [Internet].* 2013;1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.003>
 45. Dai X, Xiong Y, Li N, Jian C. Vaccine Types. In: Kumar V, editor. *Vaccines - the History and Future.* IntechOpen; 2019.
 46. Barett AD. Licensed vaccines for humans. In: Miligan GN, Barett AD., editors. *Vaccinology: An essential guide.* Oxford: Wiley Blackwell; 2015. p. 156.
 47. Clem AS. Fundamentals of vaccine immunology. *J Glob Infect Dis.* 2011;3(1):73–8.
 48. World Health Organization. DNA vaccines [Internet]. WHO. 2021. Available from: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccines-quality/dna>
 49. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature.* 2020;586:518.

50. Iavarone C, O'hagan DT, Yu D, Delahaye NF, Ulmer JB. Mechanism of action of mRNA-based vaccines. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2017;16(9). Available from: <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1355245>
51. Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. Advances in mRNA vaccines for infectious diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2–3.
52. Lundstrom K. Viral Vectors for COVID-19 Vaccine Development. *Viruses*. 2021;13(2).
53. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2018;14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
54. Thompson AE. The immune system. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;313(16):1686.
55. Netea MG, Schlitzer A, Placek K, Joosten LAB, Schultze JL. Innate and Adaptive Immune Memory: an Evolutionary Continuum in the Host's Response to Pathogens. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2019;25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.12.006>
56. Mantegazza AR, Magalhaes JG, Amigorena S, Marks MS. Presentation of Phagocytosed Antigens by MHC Class I and II. *Traffic*. 2013;14(2).
57. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):S345.
58. Sun L, Wang X, Saredy J, Yuan Z, Yang X, Wang H. Innate-adaptive immunity interplay and redox regulation in immune response. *Redox Biol* [Internet]. 2020;37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101759>
59. Kapsenberg ML. Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(12):984–93.
60. Pennock ND, White JT, Cross EW, Cheney EE, Tamburini BA, Kedl RM. T cell responses: Naïve to memory and everything in between. *Am J Physiol - Adv Physiol Educ*. 2013;37.

61. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010;125(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.017>
62. N B, Kagina, Abel B, Bowmaker M, J T, Sebastian S, et al. Delaying BCG vaccination from birth to 10 weeks of age may result in an enhanced memory CD4 T cell response. *Vaccine*. 2009;27(40).
63. Müller L, Andrée M, Moskorz W, Drexler I, Walotka L, Grothmann R, et al. Age dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19 vaccination. *Clin Infect Dis*. 2021;1–41.
64. Murasko DM, Bernstein ED, Gardner EM, Gross P, Munk G, Dran S, et al. Role of humoral and cell-mediated immunity in protection from influenza disease after immunization of healthy elderly. *Exp Gerontol*. 2002;37(2–3):427–39.
65. Scepanovic P, Alanio C, Hammer C, Hodel F, Bergstedt J, Patin E, et al. Human genetic variants and age are the strongest predictors of humoral immune responses to common pathogens and vaccines. *Genome Med*. 2018;10:10.
66. Fink AL, Klein SL. Sex and gender impact immune responses to vaccines among the elderly. *Physiology*. 2015;30(6):409.
67. Newport MJ. The genetic regulation of infant immune responses to vaccination. *Front Immunol*. 2015;6:1.
68. Eibl N, Spatz M, Fischer GF, Mayr WR, Samstag A, Wolf HM, et al. Impaired primary immune response in type-1 diabetes: Results from a controlled vaccination study. *Clin Immunol*. 2002;103(3):249–59.
69. Buti M, Viladomiu L, Jardi R, Olmos A, Rodriguez J., Batolome J. Long-Term Immunogenicity and Efficacy of Hepatitis B Vaccine in Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol*. 1992;12.
70. da Silveira MP, da Silva Fagundes KK, Bizuti MR, Starck É, Rossi RC, de Resende e Silva DT. Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature. *Clin Exp Med* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10238-020-01238-1>

- 00650-3
71. Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G, Bigley AB, LaVoy EC, Kunz H. Exercise and the aging immune system. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2012;11(3):404–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2012.03.003>
 72. Kohut ML, Arntson BA, Lee W, Rozeboom K, Yoon KJ, Cunnick JE, et al. Moderate exercise improves antibody response to influenza immunization in older adults. *Vaccine*. 2004;22(17–18):2298–306.
 73. Bryant PA, Trinder J, Curtis N. Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system? *Nat Rev Immunol*. 2004;4(6):457–67.
 74. Mahase E. Covid-19: Longer interval between Pfizer doses results in higher antibody levels, research finds. *BMJ*. 2021;1.
 75. Simondon F, Preziosi M, Pinchinat S. Randomised study of the possible adjuvant effect of BCG vaccine on the immunogenicity of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in Senegalese infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* Vol. 1999;18(23).
 76. Zhang H, Liu Y, Liu D, Zeng Q, Li L, Zhou Q, et al. Time of day influences immune response to an inactivate vaccine against SAARS-CoV-2. *Cell Res*. 2021;
 77. Jackson LA, Anderson EJ, Roush RA, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1920–31.
 78. Anderson EJ, Roush RA, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2020;383(25).
 79. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397.
 80. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Sharpe H, Makinson R, Morter R, et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1

- nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med.* 2021;27.
81. Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat Rev Immunol [Internet].* 2021;21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-021-00578-z>
 82. Chau NVV, Nguyet LA, Truong NT, Toan LM, Dung NT, Hung LM, et al. Immunogenicity of Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine in Vietnamese healthcare workers. *medRxiv [Internet].* 2021;2021.07.08.21260162. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.08.21260162v1>
 83. Knoll MD, Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet.* 2021;397:72.
 84. World Health Organization (WHO). Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222, SII Covishield, SK Bioscience). *World Heal Organ [Internet].* 2021;1–8. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19>
 85. Han B, Song Y, Li C, Yang W, Ma Q, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis [Internet].* 2021; Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00319-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00319-4)
 86. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet.* 2021;398.
 87. Ganneru B, Jogdand H, Daram VK, Das D, Molugu NR, Prasad SD, et al. Th1 skewed immune response of whole virion inactivated SARS CoV 2 vaccine and its safety evaluation. *iScience.* 2021;24(4).
 88. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an

- Inactivated Vaccine Candidate for SARS-CoV-2. Science (80-). 2020;369:713–21.
89. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis [Internet]. 2021;21. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30987-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30987-7)
 90. Bueno SM, Abarca K, González PA, Gálvez NMS, Soto JA, Duarte LF, et al. Interim Report : Safety and Immunogenicity of an Inactivated Vaccine. medRxiv. 2021;
 91. (World Health Organization). The sinovac COVID-19 vaccine: What you need to know [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know?>
 92. Palacios R, Batista AP, Alburquerque CSN, Patino EG, Santos J, Conde MT. Efficacy and Safety of a COVID-19 Inactivated Vaccine in Healthcare Professionals in Brazil: The PROFISCOV Study. SSRN J. 2021;
 93. Cheng ZJ, Xue M, Zheng P, Lyu J, Zhan Z, Hu H, et al. Factors affecting the antibody immunogenicity of vaccines against SARS-CoV-2: A focused review. Vaccines. 2021;9.
 94. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet. 2020;
 95. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. N Engl J Med. 2021;
 96. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. Lancet. 2021;21.

97. Medeiros-Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CGS, Yuki EFN, Pedrosa T, Fusco SRG, et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial. *Nat Med.* 2021;
98. Hazlewood GS, Pardo JP, Barnabe C, Schieir O, Barber CEH, Bernatsky S, et al. Canadian rheumatology association recommendation for the use of COVID-19 vaccination for patients with autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2021;48(8):1330–9.
99. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2013.
100. Carley DW, Farabi SS. Physiology of sleep. *Diabetes Spectr.* 2016;29(1):5–9.
101. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem [Internet]. HR C, BM A, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19956/>
102. Brinkman JE, Reddy V, Sharma S. Physiology of Sleep [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482512/>
103. Haspel JA, Anafi R, Brown MK, Cermakian N, Depner C, Desplats P, et al. Perfect timing: Circadian rhythms, sleep, and immunity — An NIH workshop summary. *JCI Insight.* 2020;5(1).
104. Zhu L, Zee PC. Circadian rhythm sleep disorders. *Neurol Clin.* 2012;30(4).
105. Reddy S, Reddy V, Sharma S. Physiology, circadian rhytm [Internet]. StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519507/>
106. Mello MT De, Silva A, Guerreiro RDC, Da-Silva FR, Esteves AMU, Poyares D, et al. Sleep and COVID-19: Considerations about immunity, pathophysiology, and treatment. *Sleep Sci.* 2020;13(3).
107. Savard J, Laroche L, Simard S, Ivers H, Morin CM. Chronic insomnia and

- immune functioning. *Psychosom Med.* 2003;65(2):211–21.
108. Caroll J., Esquivel S, Goldberg A, Seeman T, Effros R, Dock J, et al. Insomnia and telomere length in older adult. *Sleep.* 2016;39.
 109. Benedict C, Cedernaes J. Could a good night's sleep improve COVID-19 vaccine efficacy? *Lancet Respir Med [Internet].* 2021;9(5):447–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00126-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00126-0)
 110. Irwin MR. Why sleep is important for health: A psychoneuroimmunology Perspective. *Annu Rev Pscyhology.* 2015;176(1):100–106.
 111. Corti D, Lanzavecchia A. Broadly neutralizing antiviral antibodies. *Annu Rev Immunol.* 2013;31(1):706.
 112. VanBlargan LA, Goo L, Pierson TC. Deconstructing the Antiviral Neutralizing-Antibody Response: Implications for Vaccine Development and Immunity. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016;80(4):989–1010.
 113. Klasse PJ. Neutralization of Virus Infectivity by Antibodies: Old Problems in New Perspectives. *Adv Biol.* 2014;
 114. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol [Internet].* 2020;41(5):355–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.03.007>
 115. Edara VV, Xie X, Ahmed R, Suthar MS. Neutralizing Antibodies Against SARS-CoV-2 Variants After Infection and Vaccination. *JAMA.* 2021;325(18).
 116. Bewley KR, Coombes NS, Gagnon L, McInroy L, Baker N, Shaik I, et al. Quantification of SARS-CoV-2 neutralizing antibody by wild-type plaque reduction neutralization, microneutralization and pseudotyped virus neutralization assays. *Nat Protoc [Internet].* 2021;16(6):3114–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41596-021-00536-y>
 117. Mardian Y, Sugiyono RI, Werni S, Suratri MAL, Irmansyah. Uji Klinis Pemberian Plasma Konvalesen Sebagai Terapi Tambahan Corona Virus Disease 19 (COVID-19)-PlaSenTer. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI; 2020.
 118. Bratcher-Bowman N. Convalescent Plasma EUA Letter of Authorization.

- FDA US Food Drug [Internet]. 2021;1–10. Available from: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-04-01/pdf/2020-06905.pdf>.
119. Moniuszko-Malinowska A, Jelski W, Dunaj J, Mroczko B, Czupryna P, Kruszewska E, et al. Serology in COVID-19: Comparison of two methods. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(12).
 120. Lee N, Jeong S, Park M-J, Song W. Comparison of three serological chemiluminescence immunoassays for SARS-CoV-2, and clinical significance of antibody index with disease severity. *PLoS One.* 2021;16(6).
 121. Liu W, Kou G, Dong Y, Zheng Y, Ding Y, Ni W. Clinical application of Chemiluminescence Microparticle Immunoassay for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Clin Virol.* 2020;
 122. Manalac J, Yee J, Calayag K, Nguyen L, Patel PM, Zhou D. Evaluation of Abbott anti-SARS-CoV-2 CMIA IgG and Euroimmun ELISA IgG / IgA assays in a clinical lab. *Clin Chim Acta.* 2020;510.
 123. Abbot. SARS-CoV-2 IgG II Quant. 2021;
 124. Sastroasmoro, Sudigdo, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. 5th ed. Jakarta: Sagung Seto; 2015.
 125. Burgard SA, Ailshire JA. Gender and time for sleep among U.S adults. *Am Sociol Rev.* 2013;78(1):51–69.
 126. Mallampalli MP, Carter CL. Exploring sex and gender differences in sleep health: A society for women's health research report. *J Women's Heal.* 2014;23(7):553–62.
 127. Sehgal A, Mignot E. Genetics of sleep and sleep disorders. *Cell.* 2011;146(2).
 128. Parish JM. Genetic and immunologic aspects of sleep and sleep disorders. *Chest.* 2013;143(5).
 129. Hublin C, Haasio L, Kaprio J. Changes in self-reported sleep duration with age - a 36-year longitudinal study of Finnish adults. *BMC Public Health.* 2021;20.
 130. Newsom R. Aging and Sleep [Internet]. National Sleep Foundation. 2020 [cited 2021 Nov 25]. Available from:

<https://www.sleepfoundation.org/aging-and-sleep>

131. Li J, Vitiello M V, Gooneratne N. Sleep in Normal Aging. *sleep Med Clin.* 2018;13.
132. Priya J, Singh J, Kumari S. Study of the factors associated with poor sleep among medical students. *Indian J Basic Appl Med Res [Internet].* 2017;6(3):422–9. Available from: www.ijbamr.com
133. Wong JG, Patil NG, Beh S. Cultivating psychological well-being in Hong Kong's future doctors. *Med Teach.* 2005;27(8):715–9.
134. Lohitashwa R, Kadli N, Kisan R, A S, Deshpande D. Effect of stress on sleep quality in young adult medical students: a cross sectional study. *Int J Res Med Sci.* 2015;3(12):3519–23.
135. Lin CY, Broström A, Griffiths MD, Pakpour AH. Investigating mediated effects of fear of COVID-19 and COVID-19 misunderstanding in the association between problematic social media use, psychological distress, and insomnia. *Internet Interv [Internet].* 2020;21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.invent.2020.100345>
136. Man Yu BY, Yeung WF, Sing Lam JC, Sum Yuen SC, Lam SC, Chung VCH, et al. Prevalence of sleep disturbances during COVID-19 outbreak in an urban Chinese population: a cross-sectional study. *Sleep Med.* 2020;74.
137. Tasya DF. Perbandingan Screen-time berdasarkan Kuantitas dan Kualitas Tidur Mahasiswa Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta pada Pandemi Corona Virus Disease-19 [skripsi]. J Kedokt Syiah Kuala. 2021;21(2):117–22.
138. Hale L, Kirschen GW, LeBourgeois MK, Gradisar M, Garrison MM, Montgomery-Downs H, et al. Youth Screen Media Habits and Sleep. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2018;27(2):229–45.
139. Imeri L, Opp MR. Immune System Make Us Sleep. *Nat Rev Neurosci.* 2010;10(3):199–210.
140. Bhaskar S, Hemavathy D, Prasad S. Prevalence of chronic insomnia in adult patients and its correlation with medical comorbidities. *J Fam Med Prim Care.* 2016;5(4):780.

141. Zeng LN, Zong QQ, Yang Y, Zhang L, Xiang YF, Ng CH, et al. Gender Difference in the Prevalence of Insomnia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Psychiatry*. 2020;11(November):1–9.
142. La YK, Choi YH, Chu MK, Nam JM, Choi YC, Kim WJ. Gender differences influence over insomnia in Korean population: A cross-sectional study. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0227190>
143. Keskin AU, Bolukcu S, Ciragil P, Topkaya AE. SARS-CoV-2 specific antibody responses after third CoronaVac or BNT162b2 vaccine following two-dose CoronaVac vaccine regimen. *J Med Virol*. 2021;39–41.
144. Bayram A, Demirbakan H, Günel Karadeniz P, Erdoğan M, Koçer I. Quantitation of antibodies against SARS-CoV-2 spike protein after two doses of CoronaVac in healthcare workers. *J Med Virol*. 2021;93(9).
145. Kimman TG, Vandebriel RJ, Hoebee B. Genetic variation in the response to vaccination. *Community Genet*. 2007;10(4):201–17.
146. Resti R, Pollock J, Dal Canto A, O'Guin A, Virgin H. Interferon gamma regulates acute and latent murine cytomegalovirus infection and chronic disease of the great vessels. *J Exp Med*. 1998;188(3).