

SKRIPSI

HUBUNGAN GDS (GULA DARAH SEWAKTU) DAN HBA1C (HEMOGLOBIN A1C) DENGAN KADAR ANTIBODI PASCAVAKSINASI KEDUA SARS-COV-2 DI KOTA PALEMBANG



AIGA HAFIZ APRIANSA

04011181823042

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

2021

**HUBUNGAN GDS (GULA DARAH SEWAKTU)
DAN HBA1C (HEMOGLOBIN A1C) DENGAN
KADAR ANTIBODI PASCAVAKSINASI KEDUA
SARS-COV-2 DI KOTA PALEMBANG**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked.)



AIGA HAFIZ APRIANSA
04011181823042

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021

HALAMAN PENGESAHAN

Hubungan GDS (Gula Darah Sewaktu) dan HbA1c (Hemoglobin A1c) dengan Kadar Antibodi Pascavaksinasi SARS-CoV-2 di kota Palembang

Oleh:
Aiga Hafiz Apriansa
04011181823042

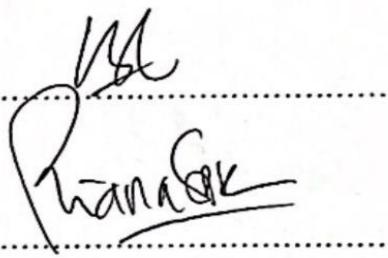
Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked.)

Palembang, 29 Desember 2021
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

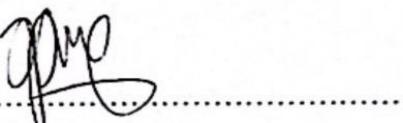
Pembimbing I

dr. Veny Larasati, M.Biomed.
NIP. 198510272009122006



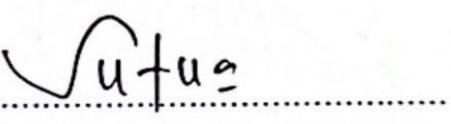
Pembimbing II

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



Pengaji I

dr. Phey Liana, Sp.PK.
NIP. 198710112020122009



Pengaji II

dr. Soilia Fertilita, M.Imun.
NIP. 198310082015042002

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes.
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I
Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked.
NIP. 198306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul "Hubungan GDS (Gula Darah Sewaktu) dan HbA1c (Hemoglobin A1c) dengan Kadar Antibodi Pascavaksinasi Kedua SARS-CoV-2 di kota Palembang" telah dipertahankan di hadapan Tim Pengaji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 29 Desember 2021.

Palembang, 29 Desember 2021

Tim Pengaji Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

dr. Veny Larasati, M.Biomed.
NIP. 198510272009122006

Pembimbing II

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

Pengaji I

dr. Phey Liana, Sp.PK.
NIP. 198710112020122009

Pengaji II

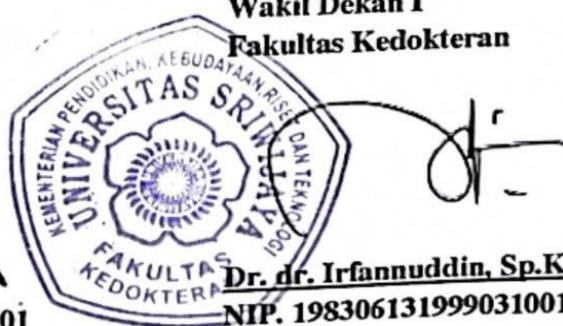
dr. Soilia Fertilita, M.Imun.
NIP. 198310082015042002

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes.
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I
Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked.
NIP. 198306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

nama : Aiga Hafiz Apriansa
NIM : 04011181823042
judul : Hubungan GDS (Gula Darah Sewaktu) dan HbA1c (Hemoglobin A1c) dengan Kadar Antibodi Pascavaksinasi Kedua SARS-CoV-2 di kota Palembang

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, 29 Desember 2021



Aiga Hafiz Apriansa

ABSTRAK

HUBUNGAN GDS (GULA DARAH SEWAKTU) DAN HBA1C (HEMOGLOBIN A1C) DENGAN KADAR ANTIBODI PASCAVAKSINASI KEDUA SARS-COV-2 DI KOTA PALEMBANG

(Aiga Hafiz Apriansa, 29 Desember 2021)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Vaksinasi SARS-CoV-2 dilakukan untuk mencegah penularan Covid-19. Vaksinasi dikenal sebagai salah satu cara efektif dalam pengendalian penyakit menular. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi respons imun vaksinasi terhadap tubuh, baik imunitas seluler maupun humorai. Penurunan fungsi kekebalan dan kadar antibodi pascavaksinasi dapat dipengaruhi oleh kadar GDS (gula darah sewaktu) yang tinggi (≥ 200 mg/dL) dan kadar HbA1c (hemoglobin A1c) yang tinggi ($\geq 6,5\%$). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan GDS dan HbA1c dengan kadar antibodi pascavaksinasi kedua SARS-CoV-2.

Metode: Jenis penelitian analitik observasional dan desain penelitian berupa *cross-sectional* digunakan dalam penelitian ini. Sampel penelitian yang digunakan adalah individu yang telah melakukan pascavaksinasi kedua SARS-CoV-2, yaitu Sinovac. Data penelitian dikumpulkan melalui: (1) Kuisoner wawancara; (2) Pemeriksaan kadar GDS dengan metode *electrode-based biosensor* dari alat *EasyTouch® GCU*; (3) Pemeriksaan kadar HbA1c dengan metode afinitas boronat dari alat *NycoCard™*; dan (4) Pemeriksaan kadar antibodi IgG terhadap subunit S1 RBD SARS-CoV-2 dilakukan dengan pengambilan darah vena sebanyak 3 cc dan diperiksa dengan metode CMIA (*Chemiluminescent Microparticle Immunoassay*) dari alat *ARCHITECT™ i1000 analyzer system* oleh Abbot (nilai rujukan ≥ 840 AU/mL).

Hasil: Berdasarkan hasil penelitian secara analisis statistik *chi-square* dari 65 sampel, tidak ditemukan hubungan yang signifikan ($p>0,05$) antara kadar HbA1c ($p=0,062$) dan kadar GDS ($p=0,667$) dengan kadar antibodi pascavaksinasi kedua SARS-CoV-2.

Kesimpulan: Tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara GDS dan HbA1c dengan kadar antibodi pascavaksinasi kedua SARS-CoV-2.

Kata Kunci: GDS, HbA1c, Kadar Antibodi, Pascavaksinasi Kedua SARS-CoV-2

ABSTRACT

THE ASSOCIATION BETWEEN CBG (CURRENT BLOOD GLUCOSE) AND HBA1C (HEMOGLOBIN A1C) WITH ANTIBODY RATE OF SECOND POSTVACCINATION OF SARS-COV-2 IN PALEMBANG

(Aiga Hafiz Apriansa, December, 29th, 2021)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Background: The SARS-CoV-2 vaccination was carried out to prevent the transmission of Covid-19. Vaccination is known as one of the effective method to control infectious diseases. Many factors can affect the immune response of vaccination in body, both cellular and humoral immunity. Decreased immune function and postvaccination antibody rate can be affected by high CBG (≥ 200 mg/dL) and high HbA1c ($\geq 6,5\%$). This study aims to determine the association between CBG and HbA1c with antibody rate of second postvaccination of SARS-CoV-2.

Methods: Observational analytic and cross-sectional is used in this study. The sample used was individual who had undergone the second postvaccination of SARS-CoV-2, namely Sinovac. The research data were collected through : (1) Interview questionnaires; (2) Examined CBG rate using electrode-based biosensor method by *EasyTouch® GCU*; (3) Examined HbA1c rate using boronate affinity method by *Nycocard™*; and (4) Examined IgG antybody rate against the S1 subunit of SARS-CoV-2 RBD was carried out by taking 3 cc of venous blood and examined using CMIA method by *ARCHITECT™ i1000 analyzer system* (reference value ≥ 840 AU/mL) from Abbott.

Results: Based on the result of study by chi-square statistical analysis of 65 samples, there was no significant association ($p>0,05$) between HbA1c ($p=0,062$) and CBG ($p=0,667$) with antibody rate of second postvaccination of SARS-CoV-2.

Conclusion: There was no significant association between CBG and HbA1c with antibody rate of SARS-CoV-2 second postvaccination.

Keywords: Current Blood Glucose, HbA1c, Antibody Rate, Second Postvaccination of SARS-Cov-2

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya haturkan kepada Allah SWT. yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada saya dalam menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Hubungan GDS (Gula Darah Sewaktu) dan HbA1c (Hemoglobin A1c) dengan Kadar Antibodi Pascavaksinasi Kedua SARS-CoV-2 di Kota Palembang”**. Penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked.) pada Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.

Banyak sekali segala hambatan dan kesulitan yang saya alami selama menyelesaikan skripsi ini. Saya menyadari bahwa selama penyusunan skripsi ini tidak dapat terselesaikan tanpa bantuan, nasihat, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini saya mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga kepada:

1. Allaah SWT;
2. Yang terhormat, **dr. Veny Larasati, M.Biomed.** selaku pembimbing I dan **dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed.** selaku pembimbing II yang semuanya sudah saya anggap sebagai ibu dan telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, ilmu, dukungan, ide pendapat, mendengar keluhan, dan kesabaran dalam membantu membimbingi hingga skripsi ini selesai. Tanpa bantuan dokter-dokter apalah daya saya;
3. Yang terhormat, **dr. Phey Liana, Sp.PK.** selaku penguji I dan **dr. Soilia Fertilita, M.Imun.** selaku penguji II yang telah memberi kritik, saran, dan ilmu baru dalam memanajemen diri, bantuan motivasi dalam menyelesaikan skripsi ini;
4. **Kedua orang tua** yang saya cintai Ayah, **Ali Sadikin**, dan Ibu, **Ita Hartati**, berserta adik kesayangan saya, **Intan** dan **Yayat**, serta keluarga lainnya yang telah memberikan do'a, dukungan, dan semangat secara moril dan materiil;
5. Teruntuk **orang spesial**, yang entah itu datang tiba-tiba darimana atau memang titipan Allah SWT. buat lebih semangat. Terima kasih sudah mau

- ada dan mendengar curahan. Terima kasih sudah membantu mengerti situasi dan kondisi. Terima kasih sudah membantu sejauh ini.
6. Sahabat saya, **Muhammad Iqbal Adi Pratikstha**, yang sudah saya anggap sebagai kakak sendiri. Terima kasih sudah menemani 3,5 tahun ini, tak terhitung berapa banyak kenangan yang sudah dijalani. Terima kasih atas dukungan dan sudah mau menegur jika salah. Walau terkadang Anda sangat menyebalkan hehe. Terima kasih sudah mau mendengar celoteh yang kadang tidak bermanfaat dan selalu sabar kalau dijahilin hehe. Semoga ke depan makin akur lur.
 7. Sahabat saya, **Muhammad Pancar Choir**, terima kasih sudah selalu meluangkan kamarnya untuk bermeditasi dan menenangkan diri. Terima kasih sudah mau menemani di kala sendiri dan lawakan *crunchy*-nya.
 8. **Manik Legend, 4 Musketeers, Ngengeng, LG, Temulawak, YRM, #Pendproduktif, #Programour, PI IMO, Gastro, Medusa** yang namanya terlalu banyak jika dijabarkan hehe. Terima karena tak pernah henti memberikan hiburan, kisah, dukungan, dan semangat dalam penulisan skripsi ini.; dan
 9. Dan teman-teman lain (**kating, dekting, teman seangkatan, teman organisasi**) yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu. Walau hanya ucapan terima kasih yang dapat saya haturkan, tapi dukungan dan pesan kalian sudah membangun semangat menyelesaikan skripsi ini dan tidak akan dilupakan.

Dalam penyusunanya, skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat dibutuhkan dalam perbaikan di masa mendatang dan semoga dapat bermanfaat buat kita semua.

Palembang, 29 Desember 2021



Aiga Hafiz Apriansa

NIM 04011181823042

DAFTAR ISI

Isi	Halaman
Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Halaman Persetujuan	iii
Halaman Pernyataan Integritas	iv
Abstrak.....	v
Abstract	vi
Ringkasan.....	vii
Summary	ix
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi	xi
Kata Pengantar	xii
Daftar Isi	xiv
Daftar Tabel	xviii
Daftar Gambar	xix
Daftar Lampiran.....	xx
Daftar Singkatan.....	xxi
 BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
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.....	6
1.5.3 Manfaat Sampel	6

BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Sistem Imunitas Manusia	7
2.1.1 Imunitas Nonspesifik atau Bawaan (<i>Innate</i>)	7
2.1.2 Imunitas Spesifik atau Adaptif	7
2.1.2.1 Imunitas Humoral.....	7
2.2.2.2 Imunitas Seluler	8
2.2 SARS CoV-2	9
2.2.1 Respons Imun terhadap Infeksi	12
2.3 Vaksinasi	16
2.3.1 Definisi	16
2.3.2 Jenis Vaksin.....	17
2.3.3 Faktor Mempengaruhi Vaksinasi.....	19
2.3.4 Vaksinasi SARS-CoV-2.....	21
2.3.5 Perkembangan Vaksinasi SARS-CoV-2	22
2.3.6 Sejarah Vaksinasi SARS-CoV-2	24
2.3.7 Metabolisme/Mekanisme Vaksin dalam Imun Tubuh.....	24
2.3.8 Respons Imun terhadap Vaksin SARS-CoV-2.....	26
2.4 GDS dan HbA1c	30
2.4.1 Definisi HbA1c.....	30
2.4.2 Definisi GDS	30
2.4.3 Hubungan DM dan Vaksinasi	30
2.5 Kerangka Teori	33
2.6 Kerangka Konsep.....	34
BAB III METODE PENELITIAN	35
3.1 Jenis Penelitian	35
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	35
3.2.1 Waktu	35
3.2.2 Tempat.....	35
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	35
3.3.1 Populasi	35

3.3.2 Sampel.....	36
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	37
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	37
3.4.2 Kriteria Eksklusi	37
3.5 Variabel Penelitian.....	38
3.5.1 Variabel Terikat (Variabel Dependen).....	38
3.5.2 Variabel Bebas (Variabel Independen)	38
3.6 Definisi Operasional	39
3.7 Cara Kerja/Pengumpulan Data	41
3.8 Cara Pengolahan dan Analisa Data.....	46
3.8.1 Analisis Univariat	46
3.8.2 Analisis Bivariat	46
3.9 Alur Kerja Penelitian	48
 BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	49
4.1 Hasil Penelitian	49
4.2 Analisis Univariat	49
4.2.1 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Karakteristik Sampel Penelitian	49
4.3 Analisis Bivariat	53
4.3.1 Hubungan HbA1c dan GDS dengan Kadar Antibodi Pascavaksinasi Kedua SARS-CoV-2	53
4.4 Pembahasan	54
4.4.1 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Karakteristik Sampel Penelitian ...	54
4.4.2 Hubungan GDS dan HbA1c dengan Kadar Antibodi Pascavaksinasi Kedua SARS-CoV-2	54
4.5 Keterbatasan Penelitian	59
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	60
5.1 Kesimpulan.....	60
5.2 Saran.....	60

Daftar Pustaka	61
Lampiran.....	xxii
Biodata	xli

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 2.1 Perbandingan respons antibodi primer dan sekunder	28
Tabel 3.1 Definisi operasional.....	39
Tabel 4.1 Distribusi frekuensi berdasarkan karakteristik sampel penelitian.....	50
Tabel 4.2 Distribusi frekuensi sampel penelitian berdasarkan usia dengan kadar antibodi, HbA1c, dan GDS.....	51
Tabel 4.3 Distribusi frekuensi sampel penelitian berdasarkan jenis kelamin dengan kadar antibodi, HbA1c, dan GDS	52
Tabel 4.4 Hubungan HbA1c dan GDS dengan kadar antibodi pascavaksinasi kedua SARS-CoV-2.....	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Struktur dan komponen SARS-CoV-2	10
Gambar 2.2 Imunopatogenesis SARS-CoV-2.....	11
Gambar 2.3 Peran APC, CD4+, CD8+ pada infeksi SARS-CoV-2	13
Gambar 2.5 Perbandingan imunogenesis tiap jenis vaksin	18
Gambar 2.6 Mekanisme imun pada vaksin	25
Gambar 2.7 Aktivasi sel B.	27
Gambar 2.8 Aktivasi sel T.....	29

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1 Informasi penelitian dan formulir persetujuan	xxii
Lampiran 2 Lembar persetujuan informed consent	xxvi
Lampiran 3 Formulir kuisioner penelitian	xxvii
Lampiran 4 Hasil pengolahan data menggunakan SPSS	xxx
Lampiran 5 Sertifikat layak etik penelitian	xxxv
Lampiran 6 Surat keterangan izin penelitian dosen pembimbing	xxxvi
Lampiran 7 Lembar konsultasi skripsi.....	xxxvii
Lampiran 8 Lembar persetujuan sidang skripsi.....	xxxviii
Lampiran 9 Hasil pemeriksaan plagiarisme	xxxix
Lampiran 10 Dokumentasi kegiatan penelitian.....	xl

DAFTAR SINGKATAN

3M	: Memakai masker, menjaga jarak, mencuci tangan pakai sabun
3T	: Tes, telusur, tindak lanjut
ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CD4+	: <i>Cluster of Differentiation 4</i>
CD8+	: <i>Cluster of Differentiation 8</i>
CDC	: <i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CMIA	: <i>Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CTL	: <i>Cytotoxic T Lymphocyte</i>
DAMP	: <i>Damage Associated Molecular Pattern</i>
IFN- γ	: Interferon- γ
Ig	: Imunoglobulin
IL	: Interleukin
KPCPEN	Komite Penanganan Covid-19 dan Pemulihan Ekonomi Nasional
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility</i>
NFkB	: <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>
PAMP	: <i>Pathogen Associated Molecular Pattern</i>
PHEIC	: <i>Public Health Emergency of International Concern</i>
RBD	: <i>Receptor Binding Protein</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2</i>
Th	: <i>T-helper</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kasus pertama Covid-19 telah diumumkan di Indonesia sejak bulan Maret 2020.¹ Krisis kesehatan saat ini semakin mengkhawatirkan ketika virus menyebar cepat dan luas sehingga menginfeksi orang-orang di beberapa negara besar secara serempak. Virus ini menyerang saluran pernapasan akut melalui *droplet* atau *airbone*.² Pada awal 13 Februari 2020, virus ini telah menyebabkan lebih dari 60.000 infeksi dengan tingkat kematian 2,2% dan sampai sekarang telah menyebabkan sekitar 8000 infeksi dengan tingkat kematian 10%.²⁻⁴

Dampak gawat darurat dari *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2* (SARS-CoV-2) kian meresahkan masyarakat.⁵ Pada tanggal 28 Januari 2021, lebih dari 2,15 juta dari 100 juta orang yang terinfeksi SARS-CoV-2 mengalami kematian.⁶ Hingga tanggal 13 September 2021, terdapat 224.372.380 kasus terkonfirmasi dan 4.625.006 kasus kematian pada 223 wilayah dari seluruh dunia.⁵ Berdasarkan laporan dari Komite Penanganan Covid-19 dan Pemulihan Ekonomi Nasional (KPCPEN) pada tanggal 13 September 2021, terdapat 4.170.088 kasus terkonfirmasi dan 139.165 kasus meninggal pada kasus penyebaran Covid-19 di Indonesia. Sumatra Selatan telah menyumbang 58.957 kasus, yakni 1,4% dari 35 provinsi di Indonesia.⁷ Sedangkan di kota Palembang pada 12 September 2021, terhitung memiliki 30.091 kasus konfirmasi dan 1.156 kasus meninggal.⁸

Strategi preventif Covid-19 saat ini belum bisa dikatakan efektif, sehingga diperlukan cara lain yang dapat mengendalikan pandemi dengan perkembangan konsep dengan menggabungkan aspek klinis, kekebalan, dan vaksin.⁶ Vaksinasi merupakan salah satu cara efektif dalam pengendalian dan pencegahan penyebaran patogen Covid-19 dengan meningkatkan kadar antibodi netralisasi (IgG) dalam membentuk imunitas. Berdasarkan data WHO, lebih dari 300 juta orang telah mendapatkan vaksinasi di seluruh dunia. Tujuannya agar terbentuk *herd immunity*

ketika tercapainya suatu populasi hampir seluruhnya sudah mencapai imun, membuat virus hanya terbatas pergerakannya untuk bersirkulasi, dan mengurangi transmisi penularan Covid-19. Respons imun infeksi SARS-CoV-2 perlu diteliti lebih lanjut untuk memahami target vaksin dan status pengembangan. Hal ini berguna untuk melihat adakah faktor yang mempengaruhi respons imun inang terhadap virus corona, baik itu imunitas bawaan maupun adaptif.^{2,9}

Keunggulan dari vaksin SARS-CoV-2 telah dibuktikan dalam penelitian imunogenesitas oleh *frontier vaccine*. Pemeriksaan antibodi pacavaksinasi menunjukkan serum *neutralizing IgG* lebih tinggi dibandingkan dengan plasma konvalesen.¹⁰ Pada suatu penelitian terhadap tenaga kesehatan yang menerima vaksin dosis tunggal menyatakan bahwa dari 59 tenaga kesehatan didapatkan sebanyak 42 orang yang mendapatkan vaksinasi dosis tunggal dan riwayat terpapar dengan Covid-19 mempunyai titer antibodi IgG yang lebih tinggi dibandingkan yang belum pernah terpapar. Titer antibodi mulai naik di hari ke-7 dan mencapai titer tertinggi di hari ke-14.¹¹

Vaksin memiliki banyak jenis, salah satunya yang diaplikasikan di Indonesia, yaitu *inactivated virus* dengan nama Sinovac.⁹ Interval antara dosis vaksinasi pertama dan kedua adalah 28 hari. Beberapa vaksin membutuhkan lebih dari 1 dosis karena dosis pertama hanya meningkatkan imunitas beberapa saat saja, sehingga membutuhkan pemicu lagi dalam kekebalan sistem imunnya ke level selanjutnya.^{4,12} Menurut WHO dan *Indonesia Technical Advisory Group on Immunization* (ITAGI), pembentukan *herd immunity* tercapai dengan sasaran pelaksanaan vaksinasi minimal sebesar 70%.⁹

Vaksinasi dimulai sejak bulan Januari 2021 di Indonesia. Total jumlah penerima vaksin Covid-19 dari Januari-Maret 2021 sebanyak 181,5 juta orang. Pada tanggal 13 September 2021, jumlah yang telah menerima vaksinasi pertama di Indonesia hanya sebesar 73.310.563 dan vaksinasi kedua sebesar 42.104.839.^{7,13} Sedangkan di Palembang, data vaksinasi terbaru pada tanggal 12 September 2021, jumlah masyarakat yang menerima vaksinasi pertama sebanyak 485.489 orang (38,66%) dan pada vaksinasi kedua sebanyak 308.066 orang (24,53%).^{7,8}

Salah satu faktor yang mempengaruhi respon vaksin adalah faktor penjamu intrinsik komorbid.¹⁴ Tingkat keparahan semakin meningkat pada orang yang menderita penyerta atau penyakit komorbid, salah satunya diabetes yang rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 dan menjadi penyebab kematian tertinggi saat ini.¹⁵ Diabetes mellitus (DM) adalah salah satu penyakit komorbid yang dapat menjadi faktor risiko pneumonia. Pada tahun 2030, diperkirakan sekitar 439 juta orang dewasa akan terkena DM. Terhitung 2010-2030, akan terjadi lonjakan peningkatan 69% orang terkena DM di negara berkembang, salah satunya Indonesia yang sudah menduduki posisi keempat di dunia dengan prevalensi 21,3 juta orang pada tahun 2030 mendatang. Prevalensi DM tipe 2 adalah 90% dari semua kasus DM di dunia.¹⁶

Mekanisme patogenesis yang mendasari hal ini adalah kondisi hiperglikemik meningkatkan virulensi pathogen, menurunkan produksi interleukin sebagai respon terhadap suatu infeksi, menurunnya aktivitas kemotaksis, fagositik, immobilisasi leukosit polimorfonukler, glikosuria, dismotilitas, gastrointestinal, dan urinaria.¹⁷ Enzim ACE2 berperan dalam ketoasidosis diabetikum, sehingga pada saat terpapar SARS-CoV-2, regulasi ekspresi dari ACE2 menurun sehingga mempengaruhi sel beta pankreas. Pasien DM memiliki defisiensi fungsi leukosit, penurunan respon limfosit B, dan pengungarang proliferasi sel T sehingga mengganggu aktivitas sel T.^{18,19}

Perubahan metabolisme yang abnormal ini dapat menyebabkan kerentanan genetik inang terhadap infeksi, penurunan pertahanan imun, dan menyebabkan infeksi lanjut. Hal yang ditakutkan adalah metabolisme gula dalam pasien DM berikatan dengan kegagalan fungsional leukosit, kemotaksis, dan fagositosis makin memperparah. Berdasarkan hasil studi kohort retrospektif, dilaporkan bahwa orang DM di Hongkong dan Arab Saudi telah mengalami kematian dan hal tersebut juga dikarenakan adanya faktor pneumonia.^{4,20,21}

Pemberian vaksinasi, dapat memperkuat kinerja sel B dan sel T. Namun, glukosa pada penderita DM dapat mengacaukan sistem vaskular sehingga imunitas tubuh tidak mendapatkan pasokan energi yang cukup. Hal inilah menyebabkan penurunan sel B dan sel T pada tubuh. Glukosa pada penderita DM tipe 1

mengalami penurunan proliferasi sel T secara signifikan jika dibandingkan dengan penderita DM tipe 2 dan non-DM.³ Pada pasien DM tidak terkontrol, respon imun *innate* terganggu.¹⁵ Walau beberapa vaksin dapat diterapkan pada pasien DM, namun hasilnya tidak memuaskan. Pada suatu penelitian mengatakan, pasien geriatri dengan riwayat DM memiliki tingkat vaksin yang rendah.²¹

Hemoglobin A1c (HbA1c) menjadi indikator pengukuran glukosa dalam dalam darah dan tidak dipengaruhi jumlah makanan input dan perubahan gaya hidup serta lebih stabil dari pemeriksaan gula darah biasa karena pengukuran protein tergliksasi diketahui kualitas glukosa dalam darah jangka panjang 2-3 bulan. Target HbA1c yang dicapai pada penderita DM adalah di bawah 7%. Sedangkan gula darah sewaktu (GDS) adalah indikator pengukuran glukosa yang mana diperiksa dalam kondisi kurang dari 8 jam masih mengonsumi makanan dengan rentang nilai tujuan di atas 200 mg/dL sudah termasuk penderita DM.²²

Hasil penelitian yang dilakukan Jannet *et al* (2015), ditemukan perbedaan signifikan antara HbA1c dengan lansia diabetes dan lansia sehat. Penelitiannya juga didapatkan korelasi negatif antara respons imun vaksin influenza dan GDS berdasarkan rasio HIA.⁶² Data penelitian mengenai hubungan HbA1c dan GDS dengan kadar antibodi pascavaksinasi kedua SARS-CoV-2 masih terbatas. Oleh karena itu, beberapa studi pustaka dijadikan bahan referensi penelitian dalam mencari hubungan faktor risiko kadar antibodi pascavaksinasi kedua SARS-CoV-2 dari GDS dan HbA1c.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan GDS dan HbA1c dengan kadar antibodi pascavaksinasi kedua SARS-CoV-2 di kota Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum pada studi penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan GDS dan HbA1C dengan kadar antibodi pascavaksinasi kedua SARS-CoV-2 di kota Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus pada studi penelitian ini adalah:

1. Mengetahui distribusi frekuensi usia pada subjek penelitian.
2. Mengetahui distribusi frekuensi jenis kelamin pada subjek penelitian
3. Mengetahui distribusi frekuensi kadar GDS pada subjek penelitian
4. Mengetahui distribusi frekuensi kadar HbA1c pada subjek penelitian.
5. Mengetahui distribusi frekuensi kadar antibodi pada subjek penelitian.
6. Mengetahui hubungan GDS dengan kadar antibodi pascavaksinasi kedua SARS-CoV-2 di kota Palembang.
7. Mengetahui hubungan HbA1c dengan kadar antibodi pascavaksinasi kedua SARS-CoV-2 di kota Palembang.

1.4 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah terdapat hubungan GDS dan HbA1c dengan kadar antibodi pascavaksinasi kedua SARS-CoV-2 di kota Palembang.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat memberikan dedikasi pemikiran untuk memperkaya pengetahuan masyarakat dalam mengetahui hubungan GDS dan HbA1c dengan kadar antibodi pascavaksinasi kedua SARS-CoV-2, menjadi bahan rujukan studi pustaka untuk penelitian selanjutnya, dan menambah informasi baru tentang efektivitas vaksin pada populasi di Indonesia.

1.5.2 Manfaat Kebijakan

Hasil penelitian ini dapat memberikan arahan kebijakan dalam mengetahui informasi tentang hubungan GDS dan HbA1c dengan kadar antibodi setelah melakukan vaksinasi kedua SARS-CoV-2.

1.5.3 Manfaat Sampel

Hasil penelitian ini dapat menambah informasi tambahan mengenai hubungan GDS dan HbA1c dengan kadar antibodi pascavaksinasi kedua SARS-CoV-2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Satuan Tugas COVID-19. Pengendalian COVID-19 dengan 3M, 3T, Vaksinasi, Disiplin, Kompak, dan Konsisten Buku 2. 2nd ed. Tim Ahli Bidang Perubahan Perilaku Satuan Tugas Penanganan COVID-19, editor. Vol. 53, Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Jakarta: Satuan Tugas Penanganan COVID-19; 2021. 1–7, 37–51 p.
2. Kim K Do, Hwang I, Ku KB, Lee S, Kim SJ, Kim C. Progress and Challenges in The Development of COVID-19 Vaccines and Current Understanding of SARS-CoV-2-Specific Immune Responses. *J Microbiol Biotechnol*. 2020;30(8):1009–15.
3. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for The COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses*. 2020;12(3):254–69.
4. Soltani S, Zandi M, Shiri Aghbash P, Rezaei M, Mohammadzadeh N, Afsharifar A, et al. A Review of COVID-19 Vaccines and Major Considerations for Diabetic Patients. *Biotechnol Appl Biochem*. 2020;1–11.
5. Number at a glance. Coronavirus Disease (Covid-19) Pandemic [Internet]. World Health Organization Website. 2021 [cited 2021 Sep 13]. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=CjwKCAiAm-2BBhANEiwAe7eyFMF6_rwlhUPDhLa4dPhwEX3ZWv8iB9GRH570dqj6Embyv05BWZYqNxoC4KwQAvD_BwE
6. Singh R, Kang A, Luo X, Jeyanathan M, Gillgrass A, Afkhami S, et al. COVID-19: Current Knowledge in Clinical Features, Immunological Responses, and Vaccine Development. *FASEB J*. 2021;35(3):1–23.
7. Nasional KPC-19 dan PE. Peta Sebaran Covid-19 [Internet]. Satuan Tugas Penanganan Covid-19 Website. 2021 [cited 2021 Sep 13]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
8. Dinas Kesehatan kota Palembang. Vaksinasi Covid-19 kota Palembang

- [Internet]. Dinas Kesehatan kota Palembang Website. 2021 [cited 2021 Jul 24]. Available from:
<https://dinkes.palembang.go.id/?nmodul=berita&bhsnyo=id&bid=1291>
9. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Petunjuk Teknis Pelaksanaan Vaksinasi Dalam Rangka Penanggulangan Pandemi COVID-19 [Internet]. Keputusan Menteri Kesehatan Indonesia; 2021 p. 5–7, 70. Available from:
<https://www.dinkes.pulangpisaukab.go.id/2021/05/21/keputusan-menteri-kesehatan-no-hk-01-07-menkes-4638-2021-tentang-juknis-pelaksanaan-vaksinasi-dalam-rangka-penanggulangan-pandemi-covid-19/>
10. Ophinni Y, Hasibuan AS, Widhani A, Maria S. COVID-19 Vaccines : Current Status and Implication for Use in Indonesia. Indones J Int Med. 2021;52(4):388–412.
11. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. N Engl J Med. 2020;383(24):2320–32.
12. Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines in Development. Nature [Internet]. 2020;586(7830):516–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
13. Badan Pusat Statisik. Hasil Sensus Penduduk 2020 [Internet]. Berita Resmi Statistik No. 07/01/Th. XXIV. 2020 [cited 2021 Jul 24]. Available from:
<https://www.bps.go.id/pressrelease/2021/01/21/1854/hasil-sensus-penduduk-2020.html>
14. Zimmermann P, Curtis N. Factors That Influence The Immune Response to Vaccination. Am Soc Microbiol Clin Microbiol Rev. 2019;32(2):2–11.
15. Mohammedsaeed W, Ahmed S, Manzoor N. Understanding The Interplay Between COVID-19 and Diabetes Mellitus. J Biosci Med. 2020;08(12):1–12.
16. Sugiarta IGRM, Darmita IGK. Profil penderita Diabetes Mellitus Tipe-2 (DM-2) dengan Komplikasi yang Menjalani Rawat Inap di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Klungkung, Bali Tahun 2018. Intisari Sains Medis.

- 2020;11(1):7–12.
17. Connors J, Bell MR, Marcy J, Kutzler M, Haddad EK. The Impact of Immuno-aging on SARS-CoV-2 Vaccine Development. *GeroScience*. 2021;43(1):31–51.
 18. 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.
 19. Llorente L, De La Fuente H, Richaud-Patin Y, Alvarado-De La Barrera C, Diaz-Borjón A, López-Ponce A, et al. Innate Immune Response Mechanisms in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus Patients Assessed by Flow Cytoenzymology. *Immunol Lett*. 2000;74(3):239–44.
 20. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(7):27–36.
 21. Sahin S, Tasar PT, Guclu YA, Sengul HS, Bozkurt N, Garip A, et al. Vaccinations Rates in The Elderly with Diabetes Mellitus. *Adv Aging Res*. 2014;3(4):293–6.
 22. Hartini S. Hubungan HBA1c Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus di RSUD Abdul Wahab Syahranie Samarinda. *J Husada Mahakam*. 2016;4(3):171–80.
 23. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, Katz A, Johnson JA. Effectiveness of Influenza Vaccination in Working-Age Adults with Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Thorax J*. 2013;68(7):658–63.
 24. Sudiono J. Sistem Kekebalan Tubuh. Juwono L, editor. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2014. 12–22 p.
 25. Peter J. Delves, Seamus J. Martin, Dennis R. Burton IMR. Roitt's Essential Immunology. 13th ed. London: Wiley Blackwell; 2017. 354–377 p.
 26. Abbas AK., Lichtman AH PS. Imunologi Dasar Abbas Fungsi dan Kelainan Sistem Imun. 6th ed. Kalim H., editor. Jakarta; 2021. 4–15 p.
 27. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The Outbreak of COVID-19: An Overview. *J Chinese Med Assoc*. 2020;83(3):217–20.

28. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones.* 2020;7(1):45–67.
29. Li N, Kong H, Zheng XZ, Li XY, Ma J, Zhang H, et al. Early Predictive Factors of Progression from Severe Type to Critical Ill Type in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(12):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243195>
30. Dinas Kesehatan kota Palembang. Data Covid-19 di kota Palembang [Internet]. Dinas Kesehatan kota Palembang Website. 2021 [cited 2021 Sep 13]. Available from: <https://dinkes.palembang.go.id/?nmodul=berita&bhsnyo=id&bid=1464>
31. Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(4):506–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>
32. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The Trinity of COVID-19: Immunity, Inflammation and Intervention. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020;20(6):363–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
33. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 Pathophysiology: A Review. *Clin Immunol.* 2020;215:1–8.
34. Diah Handayani, Dwi Rendra Hadi, Fathiyah Isbaniah, Erlina Burhan HA. *Jurnal Repirologi Indonesia. Maj Resmi Perhimbunan Dr Paru Indones.* 2020;40(2):119–29.
35. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. *Physiology.* 2020;35(5):288–301.
36. Luiz Boechat A, Mella Soares Pessoa B, Eduardo Colares Soares C, Barroso T, José Conceição Vila D, Maria Lima Barbosa E, et al. SARS-CoV-2 and Covid-19 Immunopathogenesis. *Nature.* 2020;1:1–38.

37. Chaplin D. Overview of The Immune Response. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):1–41.
38. Cromer D, Juno JA, Khoury D, Reynaldi A, Wheatley AK, Kent SJ, et al. Prospects for Durable Immune Control of SARS-CoV-2 and Prevention of Reinfection. *Nat Rev Immunol [Internet].* 2021;21(6):395–404. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-021-00550-x>
39. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):778–85.
40. KG Baratawidjaja IR. Imunologi Dasar. 11th ed. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2014.
41. Koesno S. DS. Dasar-Dasar Imunisasi: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 6th ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2014. 933–938 p.
42. Winulyo E. Imunisasi Dewasa: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 6th ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 951–957 p.
43. Ura T, Okuda K, Shimada M. Developments in Viral Vector-Based vaccines. *Vaccines.* 2014;2(3):624–41.
44. Soegiarto G. Respons Imun Terhadap Vaksin COVID-19 dan Komorbid Sebagai Pertimbangan Kehati-hatian. *Statistika, B. P.* (2019). Katalog: 4201005. Profil Statistik Kesehatan. Surabaya: Satgas Imunisasi Dewasa PAPDI Cabang Jawa Timur; 2021. p. 1–37.
45. Speiser DE, Bachmann MF. Covid-19: Mechanisms of Vaccination and Immunity. *Multidiscip Digit Publ Inst Vaccines.* 2020;8(404):1–22.
46. Moore JP, Klasse PJ. COVID-19 Vaccines: “Warp Speed” Needs Mind Melds, Not Warped Minds. *Am Soc Microbiol J Virol.* 2020;94(17):1–32.
47. Bolles M, Deming D, Long K, Agnihothram S, Whitmore A, Ferris M, et al. A Double-Inactivated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Vaccine Provides Incomplete Protection in Mice and Induces Increased Eosinophilic Proinflammatory Pulmonary Response upon Challenge. *J*

- Virol. 2011;85(23):12201–15.
48. Li Y Der, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus Vaccine Development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci.* 2020;27(104):1–23.
 49. Leo O, Cunningham A, Stern PL. Vaccine Immunology. *Perspect Vaccinol [Internet].* 2011;1(1):25–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pervac.2011.05.002>
 50. Invivogen. Developing A Successful Vaccine Against SARS-CoV-2. *Invivogen Rev.* 2020;33:1–3.
 51. Bali P, Rafi A. Immunological Mechanisms of Vaccination. *Nat Immunol [Internet].* 2011;12(6):509–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21739679>
 52. Clem AS. Fundamentals of Vaccine Immunology. *J Glob Infect Dis.* 2011;3(1):73–8.
 53. Siegrist CA, Aspinall R. B-Cell Responses to Vaccination at The Extremes of Age. *Macmillan Nat Rev Immunol.* 2009;9(3):185–94.
 54. Wolfert MA, Boons G-J. Adaptive Immune Activation: Glycosylation Moes Matter. *2013;9(12):776–84.*
 55. Zuccotti G V., Pariani E, Scaramuzza A, Santoro L, Giani E, Macedoni M, et al. Long-Lasting Immunogenicity and Safety of A 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) MF59-Adjuvanted Vaccine When Co-Administered with A 2009-2010 Ieasonal influenza Vaccine in Young Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabet Med.* 2011;28(12):1530–6.
 56. Aberer F, Moser O, Aziz F, Sourij C, Ziko H, Lenz J, et al. Impact of COVID-19 Vaccination on Glycemia in Individuals With Type 1 and Type 2 Diabetes: Substudy of the COVAC-DM Study. *Diabetes Care J.* 2021;1–3.
 57. Diepersloot RJA. Influenza and Diabetes; Immunological and Epidemiological Aspects. Dissertation/Thesis. Erasmus Universiteit Rotterdam; 1989.
 58. Zhu Q, Chang H, Chen Y, Fang F, Xue C, Zhang F, et al. Protection of

- Inactivated Influenza Virus Vaccine Against Lethal Influenza Iirus infection in Diabetic Mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;329(1):87–94.
59. Huang J, Kaur B, Farooqi A, Miah T, McGrath E, Seth D, et al. Elevated Glycated Hemoglobin is Associated with Reduced Antibody Responses to Vaccinations in Children. *Pediatr Allergy, Immunol Pulmonol.* 2020;33(4):193–8.
60. Goeijenbier M, van Sloten TT, Slobbe L, Mathieu C, van Genderen P, Beyer WEP, et al. Benefits of Flu Vaccination for Persons with Diabetes Mellitus: A Review. *Vaccine [Internet].* 2017;35(38):5095–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.095>
61. Kaneshige H. Nonenzymatic Glycosylation of Serum IgG and Its Effect on Antibody Activity in Patients With Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 1987;36:822–8.
62. McElhaney JE, Garneau H, Camous X, Dupuis G, Pawelec G, Baehl S, et al. Predictors of The Antibody Response to Influenza Vaccination in Older Adults with Type 2 Diabetes. *Br Med J.* 2015;3(1):1–11.