

## **Peluang Terjadinya *Immunization Stress-Related Response (ISRR)* selama Program Vaksinasi Covid-19**

Hafizzanovian Hafizzanovian<sup>1</sup>, Desi Oktariana<sup>2\*</sup>, M. Ali Apriansyah<sup>3</sup>, Yuniza Yuniza<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

<sup>2</sup>Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

<sup>3</sup>Bagian Penyakit Dalam, Sub-Bagian Psikosomatis, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

<sup>4</sup>Bagian Penyakit Dalam, Sub-Bagian Alergi Imunologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

\*Email: desioktariana@fk.unsri.ac.id

Received 19 Feb 2021; accepted 25 Mei 2021

---

### **Abstrak**

*Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)* telah menjadi bencana katasropik dalam berbagai bidang, terutama bidang kesehatan. Mengingat mortalitas yang tinggi dan penyebaran yang cepat dari penyakit ini, vaksin menjadi salah satu harapan terbesar untuk dapat mengendalikan pandemi ini. *Immunization stress-related response (ISRR)* merupakan salah satu Kejadian Ikutan Pasca imunisasi (KIPI) yang bermanifestasi sebagai respons stres akut, reaksi vasovagal, atau reaksi gejala neurologis disosiatif (*dissociative neurological symptom reactions* atau DNSR) yang dapat muncul tepat sebelum, selama, atau segera setelah imunisasi. Fenomena kluster ISRR seringkali disebut juga dengan penyakit psikogenik massal. Adanya stigma negatif terhadap efektifitas dan keamanan vaksin Covid-19 dapat membuka peluang terjadinya kluster ISRR yang dapat membuat masyarakat semakin sungkan untuk menerima imunisasi sehingga menyebabkan gagalnya program imunisasi. Langkah preventif dapat meminimalkan risiko ISRR, dan jika ISRR terjadi, maka identifikasi yang cepat, diagnosis, dan manajemen yang tepat dapat mengurangi dampaknya.

**Kata kunci:** *Immunization stress-related response*, kejadian ikutan pasca imunisasi, vaksin Covid-19.

### **Abstract**

*Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)* has become a catastrophic disaster in various fields, especially the health sector. Given the high mortality and rapid spread of this disease, vaccines are one of the greatest hopes for controlling this pandemic. *Immunization stress-related response (ISRR)* is one of the Adverse Events Following Immunization (AEFI) that manifests as an acute stress response, a vasovagal reaction, or a dissociative neurologic symptom reaction (DNSR) that can occur just before, during, or after immunization. The ISRR cluster phenomenon is often referred to as mass psychogenic illness. The existence of a negative stigma on the effectiveness and safety of the Covid-19 vaccine can open up opportunities for ISRR clusters to occur which can make people more reluctant to receive immunizations, causing the failure of the immunization program. Preventive measures can minimize the risk of ISRR, and if an ISRR occurs, then prompt identification, diagnosis, and appropriate management can reduce its impact.

**Keywords:** *Immunization stress-related response*, adverse events following immunization, Covid-19 vaccine.

---

## 1. Pendahuluan

*Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) telah menjadi pandemi baru sejak diidentifikasi pertama kali pada tanggal 31 Desember 2019 di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina, dalam bentuk pneumonia yang pada saat itu tidak diketahui etiologinya.<sup>1</sup> Infeksi Covid-19 menyebabkan tanda dan gejala umum berupa gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk dan sesak napas. Masa inkubasi rata-rata 5-6 hari dengan masa inkubasi terpanjang 14 hari. Kasus Covid-19 yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, dan bahkan kematian. Tanda-tanda dan gejala klinis yang dilaporkan pada sebagian besar kasus adalah demam, dengan beberapa kasus mengalami kesulitan bernapas, dan hasil rontgen menunjukkan infiltrat pneumonia luas di kedua paru.<sup>2,3</sup>

Saat ini, penyebaran SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia menjadi sumber transmisi utama sehingga penyebaran menjadi lebih agresif. Transmisi SARS-CoV-2 dari pasien simptomatik terjadi melalui droplet yang keluar saat batuk atau bersin. Beberapa laporan kasus menunjukkan dugaan penularan dari karier asimtomatis, namun mekanisme pastinya belum diketahui. Kasus-kasus terkait transmisi dari karier asimtomatis umumnya memiliki riwayat kontak erat dengan pasien Covid-19.<sup>4</sup>

Sebelum adanya program vaksinasi, semua negara di seluruh dunia berjuang untuk menahan penyebaran Covid-19 dengan tindakan pencegahan terhadap penularan penyakit, seperti karantina massal, *social distancing*, penggunaan masker wajah, gerakan cuci tangan, dan pembatasan perjalanan. Hal ini tentu memiliki implikasi terhadap psikososial masyarakat dan ekonomi global. Konsekuensi yang tidak terelakkan dari berbagai segi terkait dengan wabah Covid-19 tentu telah menjadi perhatian dunia dan telah mengintensifkan upaya internasional dalam mengembangkan metode pencegahan yang efektif untuk mengendalikan wabah, salah satunya adalah dengan program vaksinasi.<sup>5</sup>

Berbagai jenis vaksin Covid-19 telah dikembangkan dan telah disebarkan di seluruh dunia, meskipun beberapa masih dalam tahap *clinical trial*. Upaya besar telah dilakukan untuk mengembangkan dan memproduksi vaksin Covid-19, dan upaya dalam mendorong uji klinis vaksin ini sangat fenomenal.<sup>6</sup> Berbagai modalitas vaksin terkait Covid-19, antara lain *inactivated viral vaccines*, *non-replicating vector vaccines*, *nucleic acid vaccine*, dan *recombinant protein vaccines*. Salah satu negara yang mengimplementasikan program vaksinasi Covid-19 untuk masyarakatnya adalah Indonesia. Angka pre-order vaksin terbaru yang dilakukan pemerintah Indonesia (per 10 Desember 2020) adalah 271 juta dosis. Pemerintah akan menanggung 30% dari vaksinasi melalui program vaksinasi nasional dan memberikan vaksin (Sinovac) gratis untuk kelompok orang tertentu, sedangkan 70% diharapkan akan ditanggung melalui program vaksinasi mandiri oleh sektor swasta. Peraturan ini, bagaimanapun, dapat berubah di masa depan karena pemerintah Indonesia berencana untuk menanggung 100% dari vaksinasi.<sup>7</sup>

Salah satu hal yang perlu diperhatikan dalam program vaksinasi ini adalah Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI). *World Health Organization* (WHO) telah mendefinisikan KIPI sebagai setiap kejadian medis yang tidak diinginkan setelah imunisasi dan yang tidak selalu memiliki hubungan kausal dengan penggunaan vaksin. Efek samping dapat berupa tanda yang tidak menyenangkan atau tidak diinginkan, temuan laboratorium, gejala atau penyakit yang abnormal. Sebagaimana dapat dilihat dari definisi KIPI, setiap kejadian buruk yang dilaporkan tidak secara otomatis menyatakan bahwa vaksin telah menyebabkan kejadian tersebut. Lima subkategori definisi spesifik penyebab KIPI menurut WHO adalah *vaccine product-related reaction*, *vaccine quality defect-related reaction*, *immunization error-related reaction*, *immunization anxiety-related reaction*, dan *coincidental event*. Pada tahun 2019, WHO merevisi salah satu subkategori KIPI yaitu, *immunization anxiety-*

*related reaction* menjadi *immunization stress-related response* (ISSR) karena istilah "ansietas" tidak cukup menerangkan semua elemen yang menyebabkan terjadinya KIPI tertentu, dan bisa jadi ansietas mungkin saja tidak termanifestasi selama kejadian tersebut.<sup>8</sup>

Istilah ISSR digunakan untuk mencakup seluruh spektrum manifestasi (gejala dan tanda) dari respons stres, bukan hanya satu gejala berupa kecemasan. Respons individu terhadap stres berbeda antar individu, mungkin berubah sesuai dengan waktu atau konteks. Dalam definisi penyebab spesifik ini, stres terjadi akibat proses imunisasi. Sedangkan untuk KIPI lainnya, gejala dapat muncul selama atau setelah imunisasi; Namun, berbeda dengan KIPI lainnya, gejala ISSR juga dapat terjadi segera sebelum imunisasi. ISSR dapat bermanifestasi sebagai respons stres akut, reaksi vasovagal, atau reaksi gejala neurologis disosiatif (*dissociative neurological symptom reactions* atau DNSR) yang dapat muncul sebagai kejang non-epilepsi.<sup>9</sup>

Pengelompokan individu yang mengalami respons stres telah dilaporkan selama berabad-abad dan disebabkan oleh berbagai peristiwa pemicu, termasuk imunisasi. Berbagai istilah telah digunakan untuk menggambarkan "fenomena" seperti itu, antara lain adalah "histeria massal", "histeria epidemi", dan "penyakit psikogenik massal". ISSR dapat menyebar melalui kontak langsung dan juga melalui media sosial, meskipun faktor risiko kejadian kluster terus menjadi area penting dalam penelitian. Era globalisasi, terutama internet, telah meningkatkan potensi untuk membagikan kekhawatiran negatif dengan cepat dan efektif, yang dapat menyebar seperti virus.<sup>10</sup>

Di beberapa negara, keraguan terhadap vaksin adalah masalah kesehatan masyarakat yang kompleks. Dalam dekade terakhir, skandal vaksin dan serangkaian laporan tentang KIPI yang serius dari vaksinasi telah meningkatkan keraguan dan ketidakpercayaan vaksinasi pada program imunisasi negara tersebut.<sup>5</sup> Beberapa stigma negatif ini dapat

memicu terjadinya ISSR, tidak terkecuali dalam program vaksinasi Covid-19.

## 2. Pembahasan

### Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI)

*World Health Organization* (WHO) mendefinisikan KIPI sebagai kejadian medis yang tidak diinginkan setelah imunisasi dan yang tidak selalu memiliki hubungan sebab akibat dengan penggunaan vaksin. Efek samping dapat berupa tanda yang tidak menyenangkan atau tidak diinginkan, temuan laboratorium, gejala atau penyakit yang abnormal.<sup>11</sup>

Meskipun semua vaksin yang digunakan dalam program imunisasi nasional aman dan efektif jika digunakan dengan benar, namun dalam praktiknya, tidak ada vaksin yang benar-benar bebas risiko dan kadang-kadang efek samping dapat terjadi setelah imunisasi.<sup>12</sup> Lima subkategori definisi spesifik penyebab KIPI telah didefinisikan oleh WHO, yaitu reaksi terkait produk vaksin, reaksi terkait defek pada kualitas vaksin, reaksi terkait kesalahan pada imunisasi, reaksi terkait ansietas pada imunisasi, dan kejadian *coincidental*:<sup>11</sup>

1. *Vaccine product-related reaction*: KIPI yang disebabkan atau dipicu oleh vaksin karena satu atau lebih sifat yang melekat pada produk vaksin. Sebagai contoh; pembengkakan ekstremitas ekstensif setelah vaksinasi DTP. Kategori ini dapat dibedakan menjadi ringan, berat, dan serius.
2. *Vaccine quality defect-related reaction*: KIPI yang disebabkan atau dipicu oleh vaksin yang disebabkan oleh satu atau lebih cacat kualitas produk vaksin, termasuk perangkat administrasinya, seperti yang disediakan oleh produsen.
3. *Immunization error-related reaction*: KIPI yang disebabkan oleh penanganan, peresapan atau pemberian vaksin yang

tidak tepat dan dengan demikian, menurut sifatnya, dapat dicegah.

4. *Immunization anxiety-related reaction*: KIPI yang timbul karena kecemasan terhadap imunisasi. Individu bereaksi sebagai antisipasi yang dihasilkan dari injeksi apa pun. Reaksi ini tidak terkait dengan vaksin, tetapi takut terhadap injeksi.
5. *Coincidental event*: KIPI yang disebabkan oleh hal lain selain produk vaksin, kesalahan imunisasi atau kecemasan imunisasi.

### **Terminologi *Immunization Stress-Related Response (ISRR)***

Istilah "*immunization anxiety-related reaction*" digunakan untuk menggambarkan berbagai gejala dan tanda yang mungkin timbul pada imunisasi yang terkait dengan "kecemasan", dan bukan produk vaksin, cacat pada kualitas vaksin, atau kesalahan program imunisasi. Reaksi ini digambarkan sebagai KIPI yang timbul dari kecemasan tentang imunisasi dan termasuk reaksi yang dimediasi vasovagal, reaksi yang dimediasi hiperventilasi, dan reaksi atau gangguan psikiatri terkait stres. Namun, istilah "kecemasan" tidak secara adekuat mampu menjelaskan semua KIPI yang muncul ini, sementara kecemasan mungkin tidak muncul/termanifestasi selama kejadian tersebut. Oleh karena itu, sebuah istilah baru yang lebih menggambarkan penyebab spesifik KIPI ini diusulkan, yaitu "*immunization stress-related response (ISRR)*".<sup>9</sup>

Istilah baru ini digunakan untuk mencakup seluruh spektrum manifestasi (gejala dan tanda) dari respons stres, bukan hanya satu gejala berupa kecemasan. Respon individu terhadap stres berbeda antar individu, mungkin berubah sesuai dengan waktu atau konteks. Dalam definisi penyebab spesifik ini, stres terjadi akibat proses imunisasi.<sup>13</sup> Sedangkan untuk KIPI lainnya, gejala dapat muncul selama atau setelah imunisasi; Namun,

berbeda dengan KIPI lainnya, gejala ISRR juga dapat terjadi segera sebelum imunisasi. Dalam tinjauan pustaka ini akan dijelaskan mengenai bagaimana individu menanggapi stres dalam kaitannya dengan imunisasi menurut model biopsikososial konseptual yang digunakan oleh tenaga kesehatan, yang dapat membantu untuk memahami respons seseorang terhadap stres dan bagaimana hal tersebut dapat terwujud.<sup>10</sup>

### **Model Biopsikososial ISRR**

Respons stres bersifat kompleks, melibatkan kombinasi faktor fisiologis dalam diri seseorang, kekuatan psikologis, kerentanan, pengetahuan dan kesiapan, serta konteks sosial. Alasan seseorang menunjukkan gejala stres dapat dipahami atau dijelaskan dengan model biopsikososial. Meskipun respons stres dapat menghadirkan gejala "fisik" dan "psikologis", keduanya saling berhubungan. Misalnya, gejala yang dianggap sebagai "psikologis" (misalnya depresi) sering kali disertai gejala atau tanda fisik (misalnya perubahan nafsu makan, tidur, dan penurunan berat badan). Demikian pula, faktor psikologis (misalnya kecemasan) dapat mempengaruhi fungsi fisiologis (misalnya meningkatkan detak jantung, meningkatkan tekanan darah). Respon semacam itu dapat terjadi lebih umum di lingkungan sosial tertentu, seperti teman sebaya atau kelompok pekerjaan. Memahami komponen biologis, psikologis dan sosial dapat membantu dalam pencegahan, diagnosis dan manajemen.<sup>14</sup>

Sebagaimana dikemukakan di atas, setiap respon stres yang terjadi pada sekitar waktu imunisasi dipengaruhi oleh faktor fisiologis, psikologis dan sosial (Tabel 1). Faktor-faktor ini dapat secara luas dikarakterisasi menjadi faktor-faktor yang sudah ada sebelumnya dan yang terjadi selama atau pada saat imunisasi. Perbedaannya mungkin tidak jelas, karena banyak faktor yang berkontribusi pada respons stres. Memahami faktor-faktor ini dapat membantu dalam pencegahan, diagnosis, dan pengelolaan ISRR.<sup>15</sup>

Ketika ISSR terjadi dalam suatu kelompok, maka dapat menimbulkan kekhawatiran publik, dan, jika dikaitkan dengan imunisasi, hal itu dapat menghentikan atau merusak program imunisasi. Meskipun vaksin bukan penyebab yang mendasari, kejadian tersebut mungkin secara salah dikaitkan dengannya. Menghentikan program imunisasi dalam situasi seperti itu akan memberikan kesan bahwa vaksin adalah penyebabnya, yang akan meningkatkan risiko penyakit yang dapat dicegah dengan vaksin serta merusak penerimaan dan kepercayaan

terhadap vaksin di tengah masyarakat. Pesan yang tepat dan komunikasi yang transparan dengan komunitas tentang kejadian tersebut dan kemungkinan penyebabnya merupakan langkah awal yang penting dalam mengurangi efek kluster pada penerimaan komunitas terhadap vaksin. Manajemen yang salah mengenai diagnosis dan pengobatan individu dapat menyebabkan komplikasi iatrogenik karena penggunaan obat yang tidak tepat dan investigasi yang berlebihan. Situasi seperti itu mudah dieksploitasi oleh orang-orang yang menentang program imunisasi.<sup>16</sup>

**Tabel 1. Imunisasi dan Model Biopsikososial<sup>9</sup>**

<b>Faktor Biopsikososial</b>	<b>Kondisi yang ada sebelumnya (historis)</b>	<b>Kondisi yang terjadi selama imunisasi (dinamis)</b>
Fisiologi	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Usia: masa remaja adalah masa berisiko terjadinya reaksi vasovagal.</li> <li>2. Jenis kelamin: wanita lebih cenderung mengalami reaksi vasovagal.</li> <li>3. Berat: indeks massa tubuh yang lebih rendah meningkatkan risiko reaksi vasovagal.</li> </ol>	Respon stres fisiologis terhadap nyeri, seperti perubahan detak jantung atau tekanan darah: respons stres akut.
Psikologi	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Temperament (kepribadian).</li> <li>2. Kemampuan untuk memahami dan bernalar, yang bergantung pada usia perkembangan dan pemahaman kognitif.</li> <li>3. Kesiapsiagaan: pengetahuan sebelumnya tentang imunisasi melalui suntikan.</li> <li>4. Kecemasan yang mendasari.</li> <li>5. Pengalaman sebelumnya.</li> </ol>	Faktor psikologis yang mendasari (misalnya kecemasan dan ketakutan) yang dapat mempengaruhi persepsi gejala setelah disuntikkan vaksin, seperti nyeri di tempat suntikan, pusing karena reaksi vasovagal atau demam dan kelesuan sebagai bagian dari respons imun yang diharapkan terhadap vaksin.
Sosial	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kepercayaan masyarakat pada perawatan kesehatan.</li> <li>2. Persepsi, norma dan nilai masyarakat tentang imunisasi.</li> <li>3. Dukungan komunitas dan keluarga untuk imunisasi.</li> <li>4. Laporan berita dan pesan media sosial yang salah atau menyesatkan tentang imunisasi.</li> <li>5. Pengalaman teman sebaya.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Perilaku petugas kesehatan dan pengamat (misalnya keluarga, teman).</li> <li>2. Perilaku orang lain yang divaksinasi (misalnya selama kampanye massal atau sekolah).</li> </ol>

## Manifestasi dan Klasifikasi ISRR

ISRR dapat bermanifestasi sebagai respons stres akut, reaksi vasovagal, atau reaksi gejala neurologis disosiatif (*dissociative neurological symptom reactions* atau DNSR) yang dapat muncul sebagai kejang non-epilepsi. Gejala respons stres akut mungkin

muncul tepat sebelum, selama, atau segera setelah imunisasi. Jadi, tidak seperti reaksi merugikan lainnya, respons stres akut mungkin mendahului imunisasi. Gejala reaksi gejala neurologis disosiatif yang mungkin terjadi setelah imunisasi mungkin tertunda beberapa hari.<sup>17,18</sup>

### Immunization stress-related response - A spectrum

Acute stress response  
 Vasovagal reaction



Symptoms onset may occur before, during or immediately after vaccination (usually within 5 min)

Dissociative neurological symptom reaction (with or without non-epileptic seizures)



Symptoms onset occurs after vaccination

Gambar 1. Klasifikasi respon dan reaksi stres

#### A. Respon Stres Akut berupa Reaksi Vasovagal

Sebagian besar ISRR terjadi dalam jangka waktu langsung pada saat vaksin diberikan melalui suntikan. Gejala dapat termanifestasi segera sebelum, selama, atau setelah imunisasi. Tidak seperti jenis KUPI lainnya, ISRR dapat terjadi sebelum imunisasi, sebagai antisipasi prosedur. Respon tersebut dapat dipicu oleh rasa sakit, takut, berdiri lama, melihat jarum, melihat darah, perilaku *caregiver* atau teman sebaya atau bahkan berada di lingkungan yang ramai atau terlalu panas. Respon stres akut atau reaksi vasovagal biasanya bersifat sementara dan menghilang secara spontan.<sup>17</sup>

Respons stres akut adalah respons fisiologis internal terhadap ancaman pada semua mamalia dan sering disebut sebagai respons "*fight or flight*". Respons ini termanifestasi dengan tingkat gejala yang bervariasi, dapat berkisar dari perasaan khawatir ringan dan "*butterflies in the stomach*" hingga ke stimulasi simpatis seperti detak jantung yang meningkat, palpitasi, kesulitan bernapas atau pernapasan cepat

(hiperventilasi). Hal ini terjadi karena aktivasi sistem saraf simpatis dan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenokortikal, yang meningkatkan aliran darah ke otak, jantung, paru-paru dan otot rangka, serta mengurangi aliran darah ke area tubuh yang kurang kritis. Respon stres seseorang dipengaruhi oleh sejumlah faktor termasuk pemahaman dan interpretasi terhadap situasi, respon emosional, ingatan tentang pengalaman sebelumnya, genetika, jenis kelamin dan lingkungan. Tingkat kendali yang dianggap dimiliki seseorang atas situasi mungkin juga penting.<sup>18</sup>

Sindrom hiperventilasi (pernapasan cepat) dapat menjadi bagian dari respons stres akut dan termasuk ciri-ciri reaksi gejala neurologis disosiatif. Gambaran yang muncul adalah dispnea (sesak napas), nyeri dada, paresthesia (kesemutan) pada jari, pusing dan sakit kepala. Pada beberapa individu, hal ini mungkin merupakan gejala berulang yang tidak selalu terkait dengan stres provokatif terbaru. Kejang sinkop dan non-epilepsi yang ditandai dengan serangan pseudo-absen dapat terjadi. Hal ini sering terjadi pada remaja wanita, episode yang terjadi berhubungan

dengan kecemasan atau sebagai komponen dari gangguan kecemasan. Episode sering kambuh, dan diagnosis mungkin terlewat dan dianggap berasal dari gangguan jantung atau gangguan lain yang mengancam jiwa.<sup>19</sup>

Reaksi vasovagal termanifestasi sebagai gejala pusing ringan atau kehilangan kesadaran singkat (sinkop) karena aliran darah yang tidak mencukupi ke otak setelah kehilangan tekanan darah akibat penurunan denyut jantung atau vasodilatasi pembuluh darah. Ini mungkin terkait dengan gejala prodromal seperti mual, berkeringat atau pucat. Beberapa orang yang mengalami sinkop mungkin juga mengalami kejang sinkop. Reaksi vasovagal biasanya tidak berbahaya, tetapi dapat terjadi cedera karena jatuh.

Reaksi vasovagal menyebabkan bradikardia dan/atau vasodilatasi perifer dengan hipotensi, yang mengurangi aliran darah ke otak. Gejala yang dialami antara lain pusing, penglihatan kabur dan sinkop. Kehilangan kesadaran biasanya berlangsung kurang dari 20 detik tetapi bisa berlangsung hingga beberapa menit. Pemulihan biasanya cepat. Reaksi vasovagal dianggap maladaptif tetapi ringan. Respon stres akut awal yang konsisten dengan respon "fight or flight" (keterlibatan simpatis dengan peningkatan denyut jantung dan tekanan darah) dapat diikuti oleh reaksi parasimpatis kompensasi yang berlebihan, di mana denyut jantung dan tekanan darah turun drastis. Jadi, pada beberapa individu, respons stres yang akut dapat menyebabkan kompensasi fisiologis dan reaksi vasovagal yang berlebihan.<sup>20</sup>

#### B. Reaksi gejala neurologis disosiatif, termasuk kejang non-epilepsi

Gangguan gejala neurologis disosiatif dikelompokkan dalam *International Classification of Diseases (ICD)*, revisi ke-1125, di bawah gangguan disosiatif, dengan berbagai sub-kode sesuai dengan gejala yang muncul. Dalam ICD revisi ke-10, gangguan ini diklasifikasikan di bawah "gangguan konversi", dan *The Diagnostic and Statistical*

*Manual of Mental Disorders (DSM) 27* memasukkannya sebagai gangguan konversi/gangguan gejala neurologis fungsional.

Istilah "reaksi" gejala neurologis disosiatif/*dissociative neurological symptom reaction (DNSR)* lebih sering digunakan daripada istilah "gangguan" untuk menjaga konsistensi dengan ICD-11, di sisi lain diakui bahwa dalam jangka pendek persyaratan gejala yang cukup parah untuk mencapai ambang diagnostik suatu gangguan sulit untuk dipenuhi. Kata "reaksi" dianggap lebih mendekati gejala yang sementara. Untuk suatu kondisi yang dianggap gangguan, gejalanya tidak boleh bersifat sementara. Penelitian yang ada telah difokuskan pada gangguan gejala neurologis disosiatif/gangguan konversi dibanding reaksi; tetapi untuk kesederhanaan, WHO menggunakan istilah *dissociative neurological symptom reaction (DNSR)*.

Gejala dan tanda neurologis disosiatif dapat mencakup kelemahan atau kelumpuhan, gerakan atau postur anggota tubuh yang abnormal, ketidakteraturan gaya berjalan, kesulitan berbicara, dan kejang non-epilepsi tanpa dasar fisiologis yang jelas. Gejala dan tanda mungkin membutuhkan waktu berjam-jam untuk muncul setelah imunisasi. DNSR tampaknya lebih umum pada wanita; biasanya tidak didiagnosis pada bayi. Pada anak-anak, DNSR biasanya bermanifestasi sebagai gejala tunggal.<sup>21</sup>

DNSR dianggap sebagai hasil interaksi berbagai faktor di berbagai tingkatan: faktor psikologis (misalnya riwayat pelecehan, pengalaman traumatis), kerentanan (misalnya usia, kepribadian, jenis kelamin, kecemasan atau depresi yang sudah ada sebelumnya), faktor-faktor yang membentuk manifestasi dari gejala (misalnya menyaksikan gejala pada orang lain), faktor pemicu (misalnya situasi, keadaan) dan faktor yang menjelaskan mengapa gejala tetap ada (misalnya strategi koping).

Salah satu jenis DNSR adalah kejang non-epilepsi, juga sering disebut dengan *pseudoseizures* atau kejang psikogenik.

Diklasifikasikan sebagai DNSR karena merupakan manifestasi dari DNSR dan disebabkan oleh mekanisme yang dijelaskan di atas. Kejang non-epilepsi menyerupai kejang epilepsi tetapi tidak masuk dalam karakteristik gangguan saraf yang khas yang terkait dengan epilepsi. Kejang non-epilepsi merupakan kejang involunter dan mungkin merupakan respons terhadap stimulus otonom yang tinggi. Orang yang mengalami kejang non-epilepsi mungkin saja tidak merasa takut atau cemas sebelum kejadian yang memicunya. Kejang tersebut dapat termanifestasi sebagai berbagai gejala motorik dan sensorik, tanpa tanda neurologis organik. Kejang non-epilepsi lebih jarang terjadi pada anak usia dini (usia termuda yang dilaporkan adalah 5 tahun), dan prevalensinya tampak meningkat pada masa remaja.<sup>22</sup>

### **Pencegahan, Diagnosis, dan Manajemen ISSR**

Pencegahan dimulai sebelum imunisasi, dengan mengetahui predisposisi faktor risiko, seperti mengidentifikasi calon penerima vaksin yang memiliki risiko tinggi ISSR, memberikan perhatian khusus terkait faktor pencetus pada penerima selama proses imunisasi dan menindaklanjutinya dengan intervensi untuk mengurangi faktor risiko. Dasar tindakan harus dilakukan untuk mengurangi kecemasan dan ketakutan sesuai dengan usia dan tahap perkembangan penerima vaksin. Tindakan harus ditargetkan pada faktor seperti lingkungan tempat vaksin diberikan, sikap penyedia layanan kesehatan, komunikasi, dan tindakan berbasis *evidence* untuk mengurangi rasa sakit.<sup>23,24</sup> Sebuah *randomized trial* telah menunjukkan bahwa mengatasi faktor-faktor ini dapat meningkatkan pengalaman imunisasi dan menurunkan gejala ISSR secara konsisten.<sup>25</sup>

Tidak semua orang yang terlibat dalam pelaksanaan program imunisasi memiliki keahlian medis. Dengan demikian, dianggap penting untuk memberikan pendekatan diagnosis sehingga manifestasi klinis dari

respons stres dapat dipahami. Respons stres akut bermanifestasi sebagai berbagai gejala dan tanda kardiovaskular, pernapasan, dan neurologis akut yang disebabkan oleh aktivasi sistem saraf otonom dan khususnya sistem saraf simpatis.<sup>17</sup>

Petugas vaksin dan penyedia perawatan kesehatan perlu untuk dapat membedakan ISSR dari anafilaksis karena keduanya mungkin hadir dengan kolaps akut dan/atau gejala pernapasan. Penatalaksanaan darurat terhadap reaksi anafilaksis tidak boleh ditunda. Diagnosis DNSR, termasuk kejang nonepilepsi, mungkin memerlukan keahlian spesialis.

Kausalitas dari semua KIPI termasuk ISSR harus dinilai menggunakan proses penilaian kausalitas WHO. Respons stress dapat dipicu oleh banyak kejadian dalam kehidupan sehari-hari selain imunisasi. Untuk respons stres akut yang terjadi segera setelah imunisasi, kausalitas biasanya jelas. Namun untuk ISSR lain, terutama jika respons yang lebih tertunda seperti DNSR, termasuk kejang non-epilepsi, adanya kondisi ini tidak secara otomatis menghubungkan kausalitas dengan imunisasi seperti kejadian lain yang mungkin memicu respons.<sup>18</sup>

Langkah pertama dalam penilaian kausalitas dari ISSR adalah menentukan apakah gejala dan tanda yang dilaporkan memenuhi definisi dari suatu respon stres akut, reaksi vasovagal atau DNSR. Jika iya, langkah selanjutnya adalah merumuskan pertanyaan kausalitas dan kemudian dilanjutkan pada proses kausalitas. Tidak seperti efek samping serius lainnya yang membutuhkan penilaian kausalitas, gejala ISSR mungkin mendahului pemberian vaksin. Namun, secara umum, semakin dekat timbulnya gejala terkait stres dengan saat imunisasi, maka semakin besar kemungkinan imunisasi itu merupakan peristiwa pemicu. Meskipun waktu yang tepat tidak bias ditentukan, akan tampak masuk akal bahwa timbulnya gejala dalam waktu 7 hari setelah imunisasi akan dianggap kompatibel dengan ISSR, setelah memperhitungkan faktor



relevan lainnya termasuk penyebab pemicu potensial alternatif.<sup>9</sup>

Identifikasi dan manajemen klinis awal ISSR merupakan tanggung jawab terutama dari pemberi vaksinasi *front-line* atau penyedia perawatan kesehatan. Pedoman WHO telah memberikan langkah-langkah praktis untuk membedakan anafilaksis akibat reaksi vasovagal dan respon stres umum lainnya. Untuk pengelolaan langsung ISSR, dalam program klinik atau sekolah, orang yang terkena ISSR harus dipisahkan, jika memungkinkan, dan kehadiran staf yang tidak perlu harus diminimalkan. Petugas harus tetap tenang dan percaya diri untuk menghibur pasien, bantu pasien bernapas perlahan dan anjurkan penggunaan teknik yang dirancang WHO untuk mengurangi sinkop vasovagal jika perlu atau alihkan pasien untuk membantu mengurangi stres lebih lanjut. Sesi imunisasi harus dilanjutkan untuk memastikan bahwa kelompok yang menunggu imunisasi tidak berkontak dengan orang yang terkena. Gejala yang lebih kompleks seperti DNSR mungkin memerlukan keahlian klinis tambahan, seperti tenaga medis profesional dan/atau penyedia perawatan kesehatan lainnya. Juga sangat penting untuk memberikan kepastian kepada orang yang terkena dampak, seperti orang lain di sekitar dan orang tua atau pengasuh (jika masih anak-anak).<sup>9</sup>

### Laporan KIPI terkait Vaksinasi Covid-19

Laporan KIPI terkait vaksinasi Covid-19 masih sangat terbatas. Hal ini disebabkan program vaksinasi Covid-19 belum tersebar secara merata di seluruh dunia sehingga jumlah penerima vaksin masih terbatas. Selain itu, pelaporan terkait KIPI pada vaksinasi Covid-19 juga masih terbatas. Namun, beberapa wilayah telah melaporkan adanya KIPI pada penerima vaksin Covid-19, salah satunya adalah Ontario.<sup>26</sup>

Di Ontario, KIPI terutama dilaporkan ke unit kesehatan masyarakat setempat/*Public Health Unit* (PHU) oleh penyedia layanan kesehatan dan penerima vaksin. Terdapat total

287 laporan KIPI yang diterima setelah 379.184 dosis vaksin COVID-19 yang diberikan di Ontario (13 Des 2020 - 6 Feb 2021) dengan tingkat pelaporan 75,7 per 100.000 dosis yang diberikan.<sup>27</sup>

Dari total 287 laporan KIPI yang diterima dari tanggal 13 Des 2020 hingga 6 Feb 2021, terdapat 283 laporan KIPI tidak serius (98,6% dari total laporan KIPI), empat laporan KIPI yang memenuhi definisi serius (1,4% dari total Laporan KIPI), efek samping yang paling sering dilaporkan adalah reaksi alergi pada kulit dan nyeri/kemerahan/bengkak di tempat suntikan, dilaporkan pada 29,6% dan 22,6% dari total laporan KIPI, terdapat 15 laporan kejadian yang anafilaksis.

Berbagai gejala yang dilaporkan antara lain adalah reaksi alergi kulit seperti nyeri/kemerahan/bengkak, demam, anaesthesia/paraesthesia, adenopathy/lymphadenopathy, selulitis, anafilaksis, arthritis/arthralgia, muntah/diare, kejang, bell's palsy, *acute kidney injury* (AKI), dan *oculorespiratory syndrome* (ORS). Reaksi anafilaksis dan Kejang yang terdapat dalam pelaporan ini belum dapat dipastikan sebagai ISSR karena membutuhkan investigasi lebih lanjut.<sup>27</sup>

Meskipun demikian, seiring dengan berjalannya program vaksinasi Covid-19 di Indonesia, petugas kesehatan harus lebih mengetahui mengenai gejala dan tanda ISSR, serta dapat membuat pelaporan yang sesuai agar insiden KIPI ini dapat terdokumentasi dengan baik. Kekhawatiran terjadinya ISSR sangat logis mengingat ISSR sering terjadi pada "histeria epidemi" atau sering disebut juga "penyakit psikogenik massal". Semakin banyak rumor negatif yang beredar mengenai vaksin Covid-19, maka semakin besar juga peluang terjadinya kluster ISSR di tengah penerima vaksin.

Keragu-raguan untuk menerima vaksin Covid-19 di kalangan masyarakat telah dilaporkan di beberapa negara. Di Perancis, dari total 1942 survey terhadap orang dewasa, 560 (28,8%) diantaranya memilih untuk tidak

divaksin. Penolakan dan keraguan terhadap vaksin secara signifikan terkait dengan jenis kelamin perempuan, usia, tingkat pendidikan yang lebih rendah, kepatuhan yang buruk terhadap vaksinasi yang direkomendasikan di masa lalu, dan tingkat keparahan Covid-19 yang dirasakan lebih rendah.

### 3. Kesimpulan

*Immunization Stress-Related Response* (ISRR) mencakup seluruh spektrum manifestasi (gejala dan tanda) dari respons stres, bukan hanya satu gejala berupa kecemasan. ISRR dapat bermanifestasi sebagai respons stres akut, reaksi vasovagal, atau reaksi gejala neurologis disosiatif (*dissociative neurological symptom reactions* atau DNSR) yang dapat muncul sebagai kejang non-epilepsi. Gejala respons stres akut mungkin muncul tepat sebelum, selama, atau segera setelah imunisasi. Program imunisasi terhadap Covid-19 memiliki potensi untuk menurunkan angka kejadian Covid-19, namun keraguan masyarakat terkait efikasi dan keamanan vaksin Covid-19 dapat menimbulkan perspektif negatif yang tersebar secara luas sehingga dapat membuka peluang terjadinya ISRR. Ketika ISRR terjadi dalam suatu kelompok, maka dapat menimbulkan kekhawatiran publik, dan, jika dikaitkan dengan imunisasi, hal itu dapat menghentikan atau merusak program imunisasi karena dapat mengarah pada stigma bahwa vaksin memiliki efek samping yang berbahaya. Pengetahuan mengenai ISSR dan cara menanganinya pada tenaga medis *front line* pemberi vaksin dapat mempercepat penanggulangan gejala dan mencegah tersebarannya kekhawatiran publik. pencatatan dan identifikasi terhadap adanya kejadian ISSR juga perlu diterapkan dalam program vaksinasi Covid-19.

### Daftar Pustaka

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433.
2. World Health Organization (2020). WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. 2020.
3. Wang Z, Qiang W, Ke H. A handbook of 2019-nCoV pneumonia control and prevention. Hubei Sci Technol Press China. 2020;
4. Organization WH. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. *Brazilian J Implantol Heal Sci.* 2020;2(3).
5. Lin Y, Hu Z, Zhao Q, Alias H, Danaee M, Wong LP. Understanding COVID-19 vaccine demand and hesitancy: A nationwide online survey in China. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(12):e0008961.
6. Ong E, Wong MU, Huffman A, He Y. COVID-19 coronavirus vaccine design using reverse vaccinology and machine learning. *Front Immunol.* 2020;11:1581.
7. Ophinni Y, Hasibuan AS, Widhani A, Maria S, Koesnoe S, Yuniastuti E, et al. COVID-19 Vaccines: Current Status and Implication for Use in Indonesia. *Acta Med Indones.* 2020;52(4):388.
8. McMurtry CM. Artificial intelligence in public health: Managing immunization stress-related response: A contributor to sustaining trust in vaccines. *Canada Commun Dis Rep.* 2020;46(6):210.
9. Organization WH. Immunization stress-related response: a manual for program managers and health professionals to prevent, identify and respond to stress-related responses following immunization. 2019;

10. Gold MS, MacDonald NE, McMurtry CM, Balakrishnan MR, Heininger U, Menning L, et al. Immunization stress-related response—redefining immunization anxiety-related reaction as an adverse event following immunization. *Vaccine*. 2020;38(14):3015–20.
11. World Health Organization. Causality Assessment of an Adverse Event Following Immunization (AEFI). World Heal Organ [Internet]. 2013;8. Available from: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/aevi\\_manual.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf)
12. Product TV, Project PVP, Foundation MG. Immunization , Vaccines and Biologicals. 2014;(September 2011):1–3.
13. Schwarzinger M, Watson V, Arwidson P, Alla F, Luchini S. COVID-19 vaccine hesitancy in a representative working-age population in France: a survey experiment based on vaccine characteristics. *Lancet Public Heal*. 2021;6(4):e210–21.
14. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* (80- ). 1977;196(4286):129–36.
15. Borrell-Carrió F, Suchman AL, Epstein RM. The biopsychosocial model 25 years later: principles, practice, and scientific inquiry. *Ann Fam Med*. 2004;2(6):576–82.
16. Belda X, Fuentes S, Daviu N, Nadal R, Armario A. Stress-induced sensitization: the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and beyond. *Stress*. 2015;18(3):269–79.
17. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007;87(3):873–904.
18. Selye H. Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions. *Can Med Assoc J*. 1976;115(1):53.
19. Clements CJ. Mass psychogenic illness after vaccination. *Drug Saf*. 2003;26(9):599–604.
20. Woo EJ, Ball R, Braun MM. Fatal syncope-related fall after immunization. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(11):1083.
21. Mink JW. Conversion disorder and mass psychogenic illness in child neurology. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1304(1):40–4.
22. Reilly C, Menlove L, Fenton V, Das KB. Psychogenic nonepileptic seizures in children: a review. *Epilepsia*. 2013;54(10):1715–24.
23. Simas C, Munoz N, Arregoces L, Larson HJ. HPV vaccine confidence and cases of mass psychogenic illness following immunization in Carmen de Bolivar, Colombia. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(1):163–6.
24. Taddio A, McMurtry CM, Shah V, Riddell RP, Chambers CT, Noel M, et al. Reducing pain during vaccine injections: clinical practice guideline. *Cmaj*. 2015;187(13):975–82.
25. Organization WH. Reducing pain at the time of vaccination: WHO position paper—September 2015. *Wkly Epidemiol Rec Relev épidémiologique Hebd*. 2015;90(39):505–10.
26. On F. COVID-19 Vaccines : mRNA Vaccines The basics : mRNA vaccines. 2020;(July):9–13.
27. Public Health Ontario. Adverse Events Following Immunization (AEFIs) for COVID-19 in Ontario: December 13, 2020 to January 23, 2021. 2020;1–10.