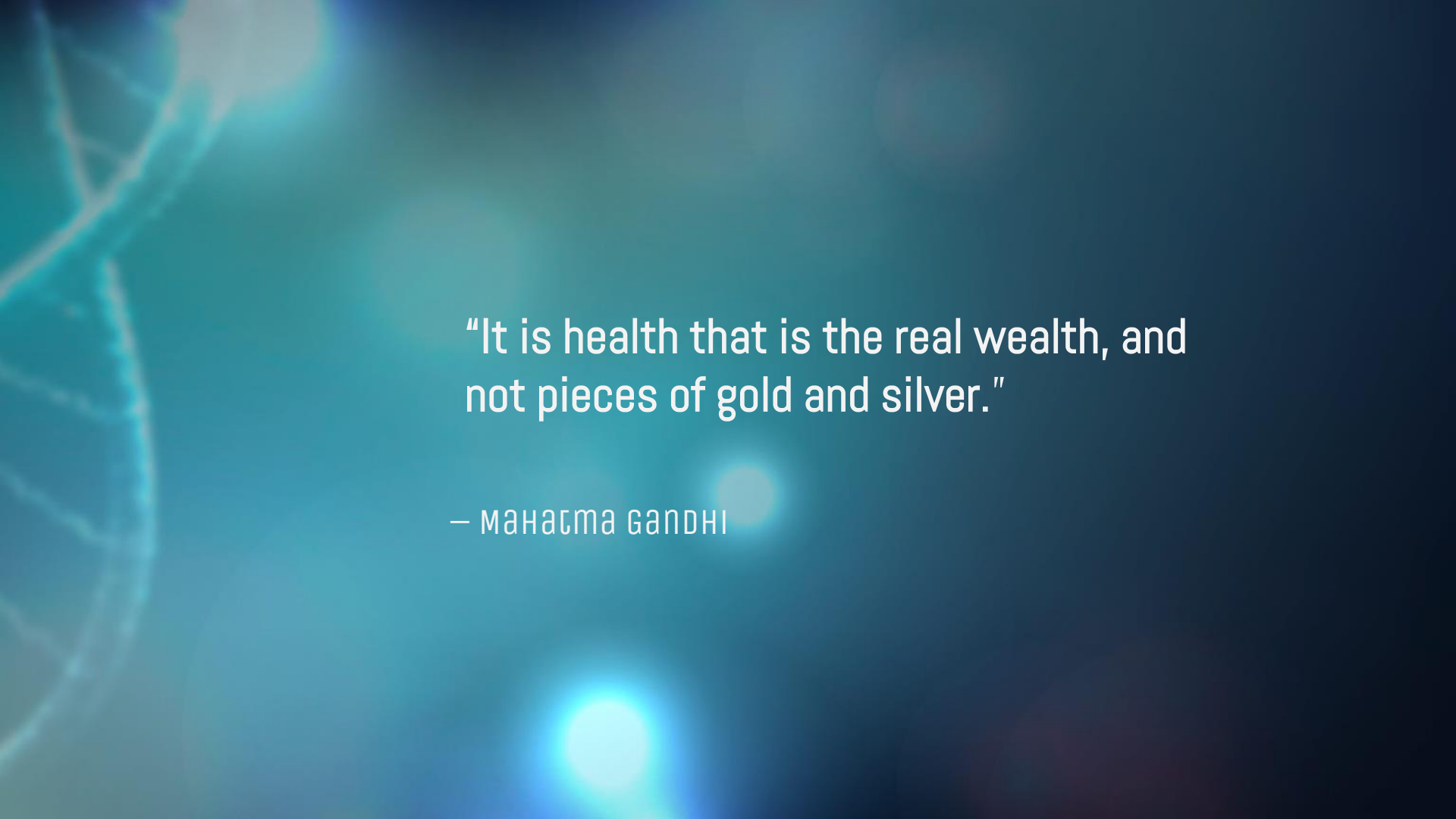




BIOTEKNOLOGI BIDANG FARMASI DAN KEDOKTERAN

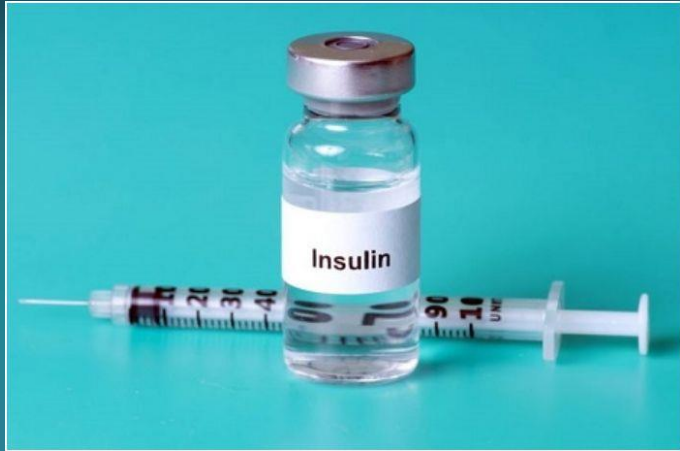
Yeni Widiyawati, M.Pd

yeni.widiyawati26@gmail.com



“It is health that is the real wealth, and
not pieces of gold and silver.”

— MAHATMA GANDHI



**Bagaimanakah Cara
Memproduksi Insulin?**



**Apakah Harus Diekstrak
dari Darah Orang Sehat?**

SEJARAH PERKEMBANGAN BIOTEKNOLOGI KEDOKTERAN

- Produk bioteknologi bidang kedokteran pertama kali yaitu penemuan Antibiotik penghambat bakteri pathogen oleh Sir Alexander Fleming pada 1928. Antibiotik ini dihasilkan dari Kapang *Penicillium notatum* sehingga disebut penisilin.
- Ditemukan strain *P. chrysogenum* untuk memproduksi antibiotik dengan kemampuan yang lebih baik
- Produksi masal antibiotik pertama kali pada tahun 1940 → produksi secara massal
- Kini produksi antibiotik secara teknik DNA rekombinan. → GMO (*Genetic Modified Organism*)
- *Salmonella typhimurium* direkayasa secara genetic untuk melawan tumor dan kanker secara sistematis tetapi tidak menjadi pathogen.

Kapang berbentuk silindris dan saling melekat membentuk filamen yang disebut sebagai “hifa” yang dapat mengandung spora. Spora ini berakumulasi menjadi miselium yang digunakan dalam produksi antibiotik, kecap, keju, dll.

ANTIBIOTIK

- **Antibiotik** adalah golongan senyawa, baik alami maupun sintetik yang memiliki efek menekan atau menghentikan suatu proses biokimia di dalam organisme, khususnya dalam proses infeksi oleh bakteri.
- **Antibiotik adalah senyawa kimia yang digunakan untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri.**
- Antibiotik **bekerja secara selektif terhadap struktur atau fungsi esensial bakteri**, seperti sintesis dinding sel atau protein, yang tidak terdapat pada manusia, sehingga dapat mengatasi infeksi bakteri tanpa banyak mempengaruhi sel manusia.
- Penggunaan antibiotik harus dilakukan dengan hati-hati karena resistensi bakteri terhadap antibiotik menjadi masalah kesehatan global yang serius.
- Antibiotik bekerja seperti pestisida dengan menekan atau memutus satu mata rantai metabolisme dengan target yaitu bakteri

- Antibiotik tidak efektif untuk infeksi virus, jamur atau non bakteri,
- Masing-masing antibiotic berbeda efektifitasnya dalam melawan bakteri.
- Ada antibiotic yang membidik bakteri gram negative atau positif, adapula yang spektrumnya lebih luas.
- Keefektifan antibiotic bergantung lokasi infeksi dan kemampuan antibiotic mencapai lokasi infeksi (antibiotic oral, antibiotic intravena atau melalui infus, dan antibiotic local)



KEEFEKTIFAN ANTIBIOTIK

MACAM ANTIBIOTIK

Mekanisme Kerja Antibiotik

Mekanisme kerja antibiotik dapat dibagi menjadi beberapa kelompok utama:

- **Penghambatan Sintesis Dinding Sel:** Antibiotik seperti penicillin mengganggu peptidoglikan dalam dinding sel bakteri, menyebabkan lisis sel bakteri (Schwartz, 2011).
- **Penghambatan Sintesis Protein:** Antibiotik seperti tetracycline dan aminoglikosida bekerja dengan mengikat ribosom bakteri, menghentikan sintesis protein yang dibutuhkan untuk pertumbuhan dan fungsi sel (Kohanski, Dwyer, & Collins, 2010).
- **Penghambatan Replikasi DNA:** Quinolon menghambat enzim DNA girase, yang diperlukan untuk memutar dan mengungkap DNA selama replikasi (Drlica & Zhao, 1997).
- **Inhibisi Sintesis Metabolit Esensial:** Sulfonamides menghambat jalur sintesis asam folat yang dibutuhkan untuk sintesis nukleotida, sehingga menghentikan pertumbuhan sel bakteri (Huovinen et al., 1995).

MACAM ANTIBIOTIK

Inhibitor sintesis dinding sel bakteri

Mencakup golongan Penicillin, Polypeptide dan Cephalosporin, misalnya ampicillin, penicillin G.

Inhibitor sintesis protein

Mencakup banyak jenis antibiotic, terutama Macrolide, Aminoglycoside dan Tetracycline, misalnya gentamycin, chloramphenicol, kanamycin, streptomycin, tetracycline, oxytetracycline.

Inhibitor transkripsi dan replikasi

Mencakup golongan Quinolone, misalnya rifampicin, actinomycin D dan nalidixic acid.

Inhibitor fungsi membran sel

Misalnya ionomycin, valinomycin.

Inhibitor fungsi sel lainnya

Seperti golongan sulfa atau sulfonamide (oligomycin, tunicamycin, dll) dan Antimetabolit (misalnya azaserine)

BAKTERI PENGHASIL ANTIBIOTIK

No.	Nama Bakteri	Hasil Antibiotik
1	<i>Streptomyces griscus</i>	Streptomycin
2	<i>Streptomyces rimosus</i>	teramicin
3	<i>Streptomyces cenezuelae</i>	Chloracimphenicol.kloromisin
4	<i>Bacillus polymixa</i>	polimiksin

JENIS ANTIBIOTIK

Jenis antibiotik berdasarkan daya hancurnya:

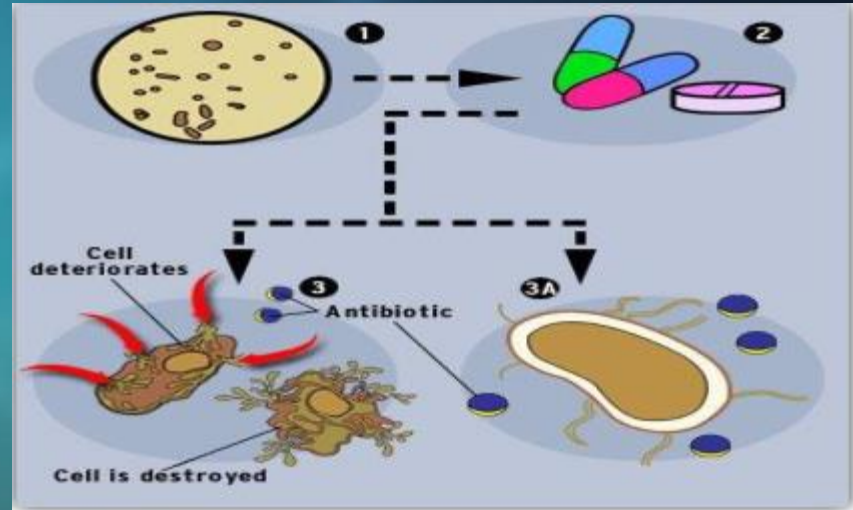
1. Antibiotik bersifat bakterisidal: antibiotic yang bersifat destruktif terhadap bakteri
2. Antibiotik yang bersifat bakteristatik: antibiotik yang bekerja menghambat pertumbuhan atau multiplikasi bakteri

BAGAIMANA ANTIBIOTIK BEKERJA?

Pemilihan obat yang sesuai dengan dosis sangat berperan dalam keberhasilan terapi dan menghindari resistansi agen penginfeksi.

Mekanisme kerja antibiotic sesuai dengan jenis antibiotic dalam menghambat atau inhibitor, :

1. Menghambat dinding sel bakteri :
Penicillin, polypentida, ampicillin,
2. Menghambat transkripsi dan replikasi :
quinolone, metronidazole,
3. Menghambat sintesis protein: Macrolide,
Aminoglycoside
4. Menghambat fungsi membrane sel:
Ionimyzin, Valinomycin
5. Menghambat mekanisme lainnya
misalnya antimetabolit: Sulfanomide,
Trimetoprim



RESISTENSI ANTIBIOTIK

- Resistensi antibiotik merupakan kemampuan bakteri untuk bertahan hidup meski diberi pengobatan antibiotik yang seharusnya efektif.
- **Resistensi ini muncul karena mutasi genetik spontan atau akuisisi gen resistensi dari bakteri lain.** Resistensi antibiotik menjadi salah satu ancaman terbesar terhadap kesehatan masyarakat global.
- Penyebab utama resistensi adalah **penggunaan antibiotik yang berlebihan atau tidak tepat**, baik dalam bidang kedokteran maupun peternakan.
- Menurut laporan WHO, resistensi antibiotik telah menyebar di seluruh dunia, dengan peningkatan kasus infeksi yang tidak lagi bisa diobati dengan antibiotik standar. Bakteri seperti *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap methicillin (MRSA) dan bakteri yang memproduksi extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) kini menjadi ancaman yang sulit diatasi (WHO, 2020).



DAMPAK PENGGUNAAN ANTIBIOTIK YANG TIDAK TEPAT

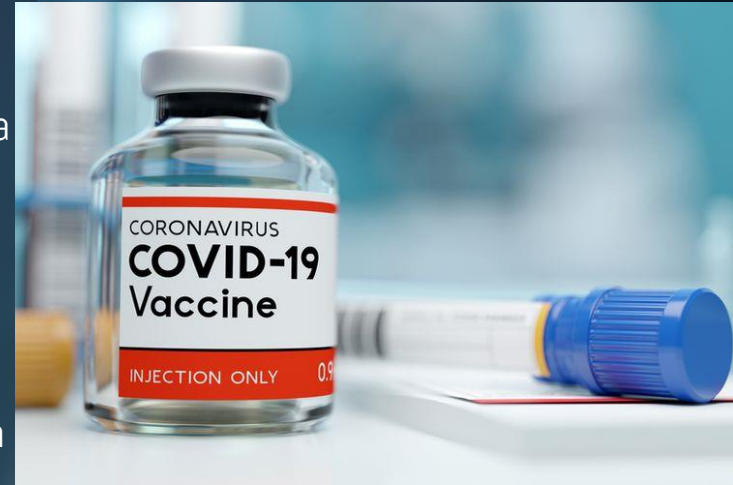
- Penggunaan antibiotik yang berlebihan atau tidak sesuai dengan aturan dapat menyebabkan efek samping seperti gangguan saluran pencernaan, reaksi alergi, hingga perkembangan resistensi bakteri.
- **Flora usus** yang terdiri dari bakteri "baik" dapat terganggu akibat antibiotik spektrum luas, yang membunuh bakteri menguntungkan di samping bakteri patogen (Sekirov et al., 2010).

STRATEGI MENGATASI RESISTENSI ANTIBIOTIK

- Mengurangi penggunaan antibiotik yang tidak perlu.
- Menggunakan antibiotik sesuai resep dokter dan menyelesaikan pengobatan sesuai anjuran.
- Mengembangkan antibiotik baru serta pengobatan alternatif seperti terapi fag, penggunaan probiotik, atau vaksinasi untuk mencegah infeksi bakteri (Wright, 2014).

VAKSIN

- VAKSIN adalah sediaan yang mengandung zat antigenic yang mampu menimbulkan kekebalan aktif dan khas pada manusia
- Vaksin juga merupakan produk biologi yang mengandung mikroorganisme/toksoid yang diubah sedemikian rupa sehingga patogenisitas hilang tapi bila diberikan masih memiliki sifat antigenesitas.
- Vaksin adalah produk biologis yang mengandung agen penyakit yang dilemahkan atau inaktivasi, yang dirancang untuk merangsang sistem kekebalan tubuh agar dapat mengenali dan melawan patogen tertentu (seperti virus atau bakteri) tanpa menyebabkan penyakit.
- Vaksin bertujuan untuk mencegah infeksi melalui pengembangan kekebalan adaptif pada individu yang divaksinasi, melindungi mereka dari penyakit menular.



VAKSIN

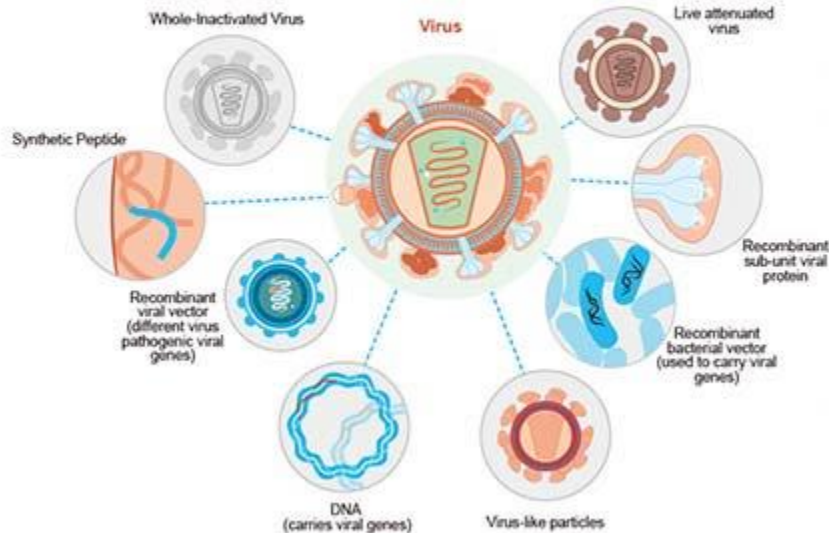
- Kemajuan baru di bidang vaksi seperti conjugated pneumococcal vaccines untuk orang dewasa, nasal spray vaccines influenza, dan acellular pertussis vaccines menjadi efisien untuk menghasilkan imun yang bertahan lama.
- Vaksin beberapa penyakit menular sedang dikembangkan: dengue, shigella, tuberculosis, dll.
- Vaksin terhadap penyakit non infeksi (missal kanker, diabetes dan Alzheimer) serta ketergantungan kokain dan nikotin masih pengobatan alternatif.

PENGELOMPOKKAN VAKSIN

1. **Vaksin Bakteri**: dibuat dari biakan galur bakteri yang sesuai dengan media cair atau padat dan mengandung bakteri hidup atau inaktif atau komponen imunogeniknya
2. **Toksoid bakteri**: diperoleh dari toksin yang telah dikurangi atau dihilangkan sifat toksisitasnya hingga mencapai tingkat deteksi tanpa mengurangi sifat imunogenitasnya.
3. **Vaksin virus atau riketsial** **suspense virus** ditumbuhkan dalam telur berembrio dan biakan sel atau jaringan yang sesuai. Umumnya dibuat dari virus galur tertentu yang virulensinya telah dilemahkan.

JENIS VAKSIN UTAMA

Types of Vaccines



Live attenuated (LAV)

- Tuberculosis (BCG)
- Oral polio vaccine (OPV)
- Measles
- Rotavirus
- Yellow fever

Inactivated (killed antigen)

- Whole-cell pertussis (wP)
- Inactivated polio virus (IPV)

Subunit (purified antigen)

- Acellular pertussis (aP).
- *Haemophilus influenzae* type B (Hib).
- Pneumococcal (PCV-7, PCV-10, PCV-13)
- Hepatitis B (HepB)

Toxoid (inactivated toxins)

- Tetanus toxoid (TT),
- Diphtheria toxoid

JENIS VAKSIN UTAMA

A. Vaksin Hidup yang Dilemahkan (*Live Attenuated Vaccine*)

Vaksin yang mengandung patogen hidup tetapi dilemahkan sehingga tidak menyebabkan penyakit pada individu sehat. Vaksin ini merangsang respons imun yang kuat dan bertahan lama.

- Contoh: Vaksin MMR (campak, gondok, rubella), Vaksin varicella (cacar air).
- Kelebihan: Efikasi tinggi, dapat memberikan perlindungan jangka panjang.
- Kekurangan: Tidak aman bagi individu dengan sistem imun yang lemah.



JENIS VAKSIN UTAMA

B. Vaksin Inaktivasi (Inactivated Vaccine)

Vaksin yang mengandung patogen yang telah dibunuh atau dinonaktifkan sehingga tidak dapat menyebabkan penyakit, tetapi masih dapat merangsang respons imun.

- Contoh: Vaksin hepatitis A, vaksin polio inaktivasi (IPV).
- Kelebihan: Lebih aman bagi individu dengan sistem imun yang lemah.
- Kekurangan: Mungkin memerlukan dosis penguat untuk perlindungan jangka panjang.

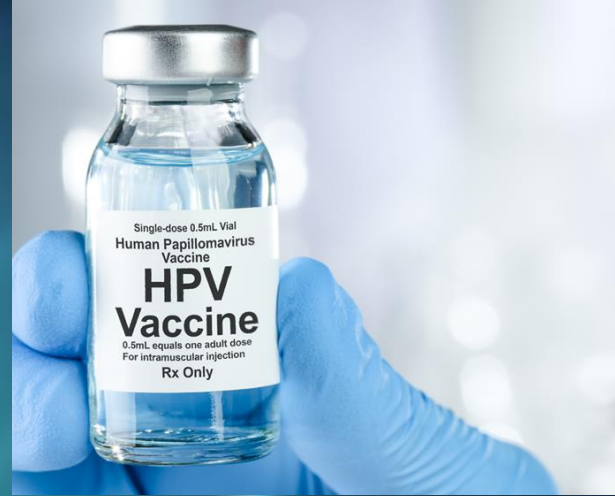


JENIS VAKSIN UTAMA

C. Vaksin Subunit, Rekombinan, dan Terkonjugasi

Vaksin yang hanya menggunakan bagian dari patogen, seperti protein atau karbohidrat, untuk merangsang respons imun tanpa risiko infeksi.

- Contoh: Vaksin hepatitis B, vaksin HPV, vaksin pneumokokus.
- Kelebihan: Sangat aman, efek samping minimal.
- Kekurangan: Mungkin memerlukan dosis penguat.



JENIS VAKSIN UTAMA

D. Vaksin mRNA

Vaksin terbaru yang menggunakan materi genetik (mRNA) dari virus untuk menginstruksikan sel tubuh memproduksi protein spesifik dari patogen, yang kemudian memicu respons imun.

- Contoh: Vaksin COVID-19 (Pfizer-BioNTech, Moderna).
- Kelebihan: Cepat diproduksi, tidak menggunakan patogen hidup.
- Kekurangan: Memerlukan penyimpanan dingin yang khusus untuk stabilitas.

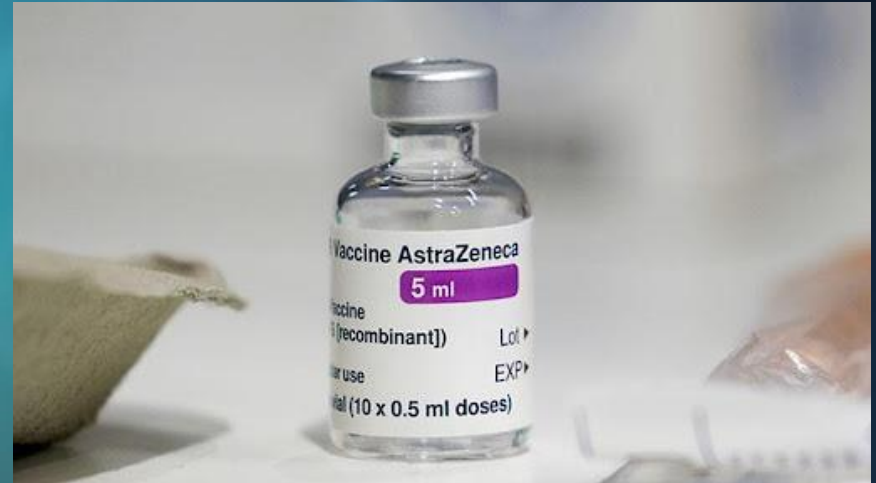


JENIS VAKSIN UTAMA

E. Vaksin Vektor Virus

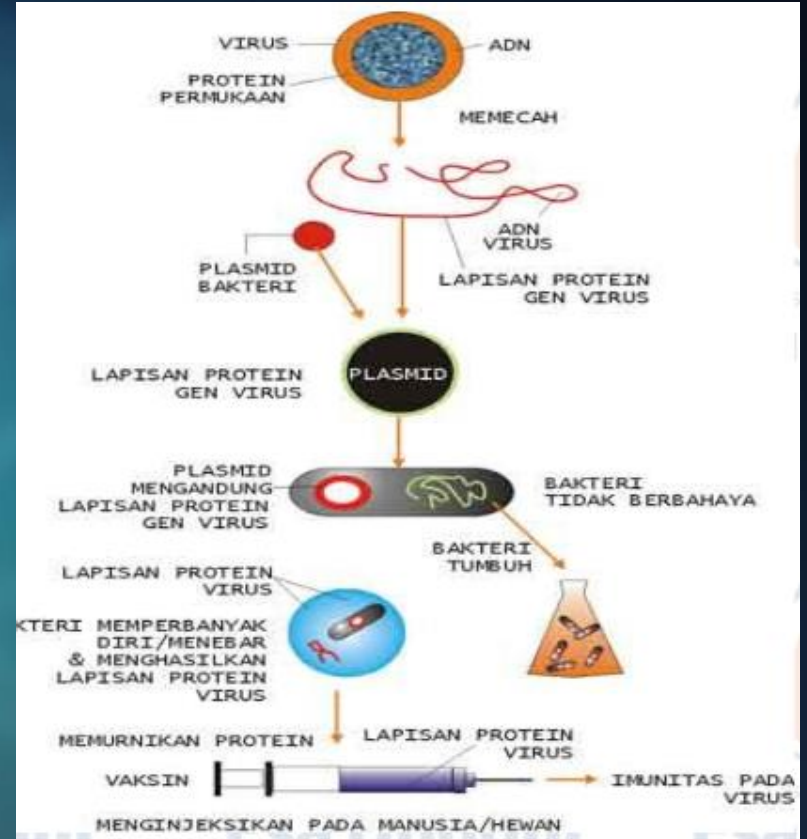
Vaksin yang menggunakan virus yang telah dimodifikasi sebagai vektor untuk membawa materi genetik dari patogen ke dalam sel tubuh, sehingga tubuh dapat membentuk respons imun.

- Contoh: Vaksin COVID-19 (AstraZeneca, Johnson & Johnson).
- Kelebihan: Stabil dan lebih mudah disimpan dibandingkan vaksin mRNA.
- Kekurangan: Efikasi mungkin lebih rendah dibandingkan beberapa vaksin mRNA.



JENIS VAKSIN

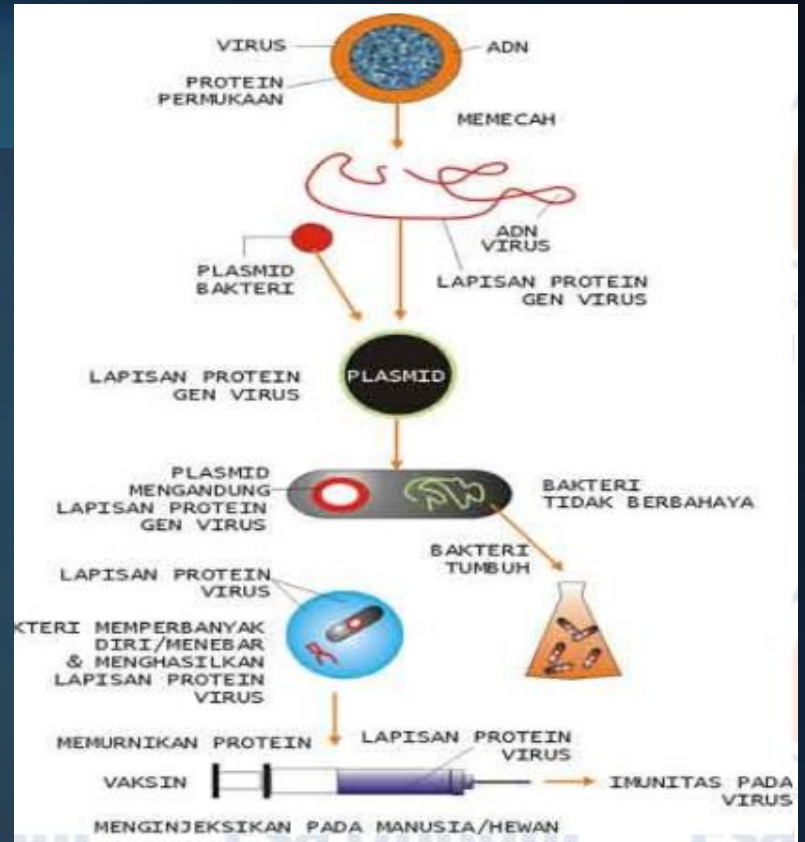
1. ***Naked DNA vaccines***: dibuat dari virus atau bakteri yang bersifat pathogen, dengan cara memasukkan DNA yang sudah dimodifikasi ke dalam sel host melalui transfeksi
2. ***Edible vaccines***: dibuat dengan transfer gen dari mikroba ke tanaman melalui proses transgenesis



Proses pembuatan Naked DNA vaccines

JENIS VAKSIN

- Trojan horses:** organisme yang dirancang untuk membawa vaksin melalui replikasi organisme yang avirulen, dimasukkan ke dalam tubuh manusia sehingga membentuk antibody
- Sugar glass vaccines** adalah jenis vaksin yang menggunakan trehalosa, yaitu gula alami yang memiliki sifat pengawet. Trehalosa membantu melindungi protein dan molekul lain yang penting dalam vaksin dari kerusakan yang disebabkan oleh patogen atau kondisi lingkungan. Dalam bentuk kristal gula (disebut "sugar glass"), trehalosa menjaga stabilitas komponen vaksin, memungkinkan mereka bertahan lebih lama tanpa memerlukan kondisi penyimpanan khusus, seperti pendinginan. Teknologi ini dapat menjadi solusi praktis untuk vaksin di daerah-daerah dengan akses terbatas terhadap fasilitas penyimpanan dingin.



Proses pembuatan Naked DNA vaccines

Mekanisme Kerja Vaksin

- Vaksin bekerja dengan meniru infeksi alami. Setelah vaksinasi, sistem kekebalan mengenali komponen patogen sebagai benda asing, merespons dengan menghasilkan antibodi dan sel memori. Jika individu yang telah divaksin terpapar patogen yang sebenarnya di kemudian hari, tubuh akan lebih cepat dan efektif melawan infeksi tersebut (Plotkin, 2014).
- Pada dasarnya, vaksin merangsang dua bentuk kekebalan:
- **Kekebalan Humoral:** Produksi antibodi yang menyerang patogen secara langsung.
- **Kekebalan Seluler:** Aktivasi sel T yang membantu menghancurkan sel-sel yang terinfeksi.

MANFAAT VAKSIN

- **Pencegahan Penyakit:** Vaksin melindungi individu dari infeksi yang berpotensi fatal atau menyebabkan komplikasi jangka panjang.
- **Kekebalan Kelompok (Herd Immunity):** Jika sebagian besar populasi divaksinasi, penyebaran patogen akan berkurang, sehingga juga melindungi mereka yang tidak dapat divaksinasi (misalnya, karena alasan medis).
- **Pengendalian Penyakit Global:** Beberapa penyakit menular, seperti cacar, berhasil diberantas melalui program vaksinasi global (Fenner et al., 1988).

VAKSIN MPOX (CACAR MONYET)

- **MPOX** adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus MPOX (family Poxviridae).
- Penularan MPOX mirip dengan cacar, namun biasanya lebih ringan. Virus ini bisa menyebar melalui kontak langsung dengan lesi kulit atau cairan tubuh dari individu yang terinfeksi.
- vaksin MPOX dapat dikategorikan sebagai vaksin poxvirus yang menginduksi kekebalan terhadap infeksi MPOX.



JENIS VAKSIN MPOX (CACAR MONYET)

➤ JYNNEOS (IMVANEX/IMVAMUNE)

Vaksin ini adalah vaksin rekombinan live-attenuated yang dirancang khusus untuk melindungi terhadap cacar dan MPOX. JYNNEOS terbukti efektif dalam penelitian terbaru yang diterbitkan di *The Lancet Infectious Diseases* (2023), menunjukkan efikasi tinggi dalam mencegah infeksi MPOX dan efek samping minimal.

➤ ACAM2000

Vaksin cacar ini juga memberikan perlindungan terhadap MPOX. Studi dalam *Vaccine* (2024) menunjukkan bahwa meskipun vaksin ini memberikan perlindungan yang baik, ada risiko efek samping yang lebih tinggi dibandingkan dengan JYNNEOS, terutama pada individu dengan sistem kekebalan yang lebih lemah.

VAKSIN COVID-19

- Vaksin COVID-19 adalah vaksin yang dikembangkan untuk mencegah infeksi oleh SARS-CoV-2, virus penyebab COVID-19. Vaksin ini memicu respons kekebalan tubuh terhadap virus tersebut tanpa menyebabkan penyakit. Beberapa teknologi yang digunakan untuk mengembangkan vaksin COVID-19 termasuk mRNA, vektor virus, dan protein subunit.

JENIS VAKSIN COVID-19

A. Vaksin mRNA

Vaksin mRNA berisi materi genetik yang menginstruksikan sel tubuh untuk menghasilkan protein spike virus SARS-CoV-2, yang kemudian memicu respons imun.

- Pfizer-BioNTech (BNT162b2):
- Moderna (mRNA-1273):

B. Vaksin Vektor Virus

Vaksin ini menggunakan virus yang telah dimodifikasi untuk membawa materi genetik dari SARS-CoV-2, merangsang tubuh untuk menghasilkan respons kekebalan.

- AstraZeneca (ChAdOx1-S)
- Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S)

C. Vaksin Subunit Protein

Vaksin ini menggunakan bagian dari virus untuk memicu respons imun.

- Novavax (NVX-CoV2373) Novavax had an efficacy of 89.3% in preventing symptomatic COVID-19 in clinical trials." (Mallory et al., 2021).

D. Vaksin Virus Inaktivasi

Vaksin ini menggunakan virus yang telah dinonaktifkan untuk merangsang respons imun.

- Sinovac (CoronaVac): vaccine demonstrated an efficacy of 50.7% in preventing symptomatic COVID-19, with a safety profile comparable to other vaccines." (Zhang et al., 2021).

MEKANISME KERJA VAKSIN COVID-19

- Vaksin COVID-19 merangsang sistem kekebalan tubuh untuk memproduksi antibodi dan sel memori yang dapat mengenali dan melawan SARS-CoV-2.
- Vaksin mRNA menginstruksikan sel untuk membuat protein spike virus, sementara vaksin vektor virus menggunakan virus lain untuk menyampaikan materi genetik dari SARS-CoV-2.

DNA Adenovirus

Coronavirus

mRNA

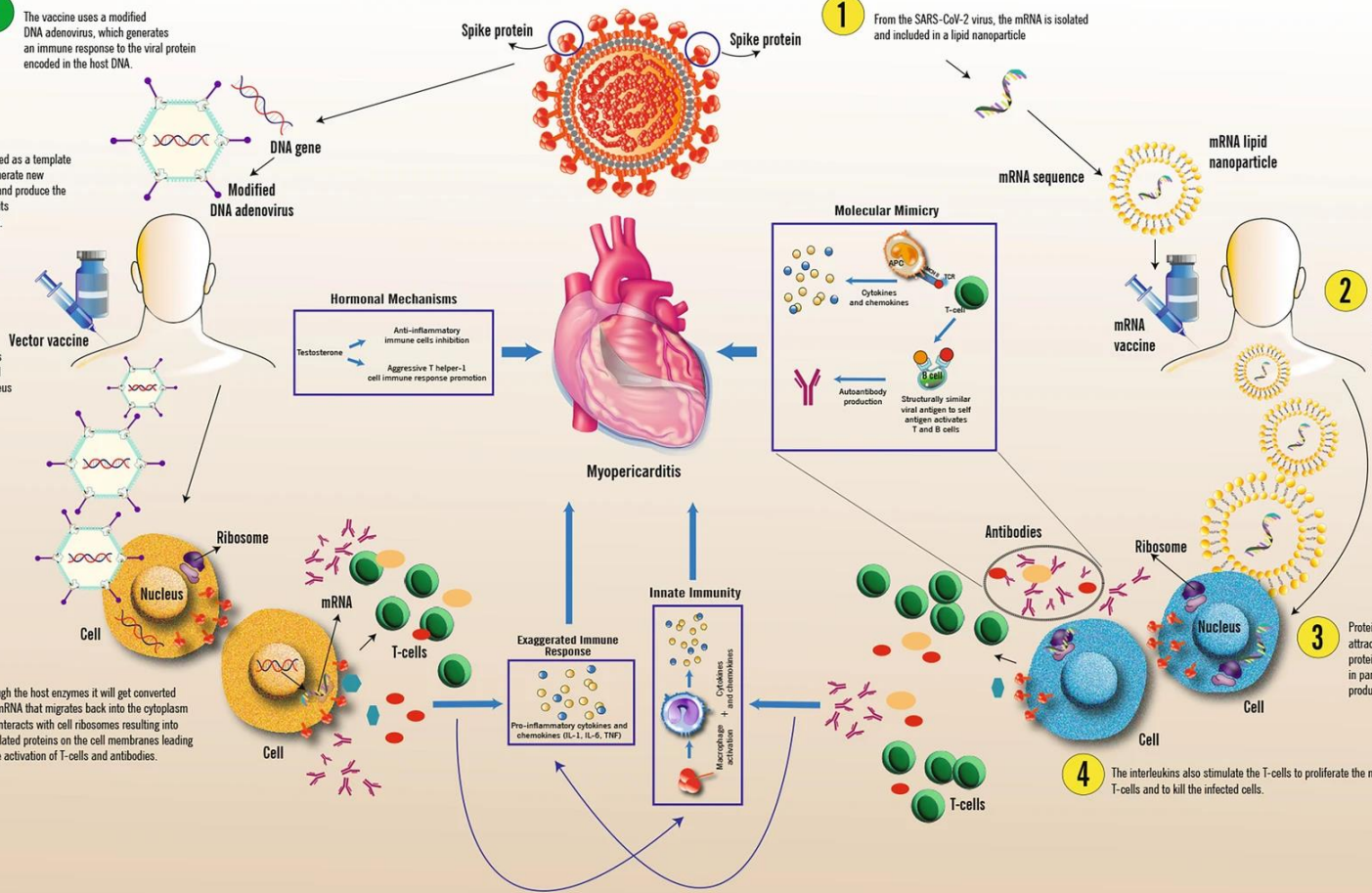
1 The vaccine uses a modified DNA adenovirus, which generates an immune response to the viral protein encoded in the host DNA.

1 From the SARS-CoV-2 virus, the mRNA is isolated and included in a lipid nanoparticle

2 The DNA vector is used as a template in human cells to generate new adenovirus replicas and produce the viral protein that elicits an immune response.

3 The adenovirus is injected into humans. The DNA then gets released into the cytoplasm and later migrates into the cell nucleus without being incorporated into the cellular DNA.

4 Through the host enzymes it will get converted into mRNA that migrates back into the cytoplasm and interacts with cell ribosomes resulting into translated proteins on the cell membranes leading to the activation of T-cells and antibodies.



Mechanism of Action of COVID Vaccines and Development of Myocarditis

EFEK SAMPING VAKSIN COVID-19

- Efek samping vaksin COVID-19 umumnya ringan dan sementara.
- Efek samping yang paling sering dilaporkan termasuk nyeri di tempat suntikan, kelelahan, dan sakit kepala.
- Varian baru dari SARS-CoV-2, seperti varian Alpha, Delta, dan Omicron, dapat mempengaruhi efektivitas vaksin.

Manfaat Vaksin COVID-19

Vaksin COVID-19 penting untuk:

- Mencegah penyakit berat dan kematian.
- Mengurangi penularan virus.
- Membantu mencapai kekebalan kelompok.

REFERENSI

1. Kohanski, M. A., Dwyer, D. J., & Collins, J. J. (2010). How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nature Reviews Microbiology*, 8(6), 423–435. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2333>
2. Drlica, K., & Zhao, X. (1997). DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 61(3), 377–392. <https://doi.org/10.1128/MMBR.61.3.377-392.1997>
3. Huovinen, P., Sundström, L., Swedberg, G., & Sköld, O. (1995). Trimethoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39(2), 279–289. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.2.279>
4. Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M., & Finlay, B. B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews*, 90(3), 859–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>
5. Wright, G. D. (2014). Something old, something new: revisiting natural products in antibiotic drug discovery. *Canadian Journal of Microbiology*, 60(3), 147–154. <https://doi.org/10.1139/cjm-2014-0063>
6. World Health Organization (WHO). (2020). Antimicrobial resistance: Global report on surveillance 2020.
7. Schwartz, T. (2011). Antibiotic mechanisms and bacterial resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 53(S1), 30–35. <https://doi.org/10.1093/cid/cir348>
8. Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., ... & Gruber, W. C. (2020). Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603-2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa203457>
9. Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., ... & Zaks, T. (2021). Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 403-416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa203538>.
10. Voysey, M., Clemens, S. A., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., ... & Oxford COVID Vaccine Trial Group. (2021). 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. *The Lancet*, 397(10269), 99-111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-)
11. Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A., Cárdenas, V., Shukarev, G., Grinsztejn, B., ... & Schuitemaker, H. (2021). Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(23), 2187-2201. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101544>
12. Mallory, R. M., H. B. Wu, M. Y. Lee, et al. (2021). Efficacy of Novavax's COVID-19 Vaccine. *The Lancet*, 397(10271), 2358-2361. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00946-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00946-1)
13. Zhang, Y., Z. Li, L. Ma, et al. (2021). Efficacy of CoronaVac in Preventing COVID-19 Among Health Workers in Brazil. *New England Journal of Medicine*, 384, 2137-2145. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101860>
14. Garcia-Beltran, W. F., Lam, E. C., St Denis, K., Nitido, A. D., Garcia, Z. H., Hauser, B. M., ... & Schmidt, A. G. (2021). Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell*, 184(9), 2372-2383. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.013>



TERIMAKASIH

CREDITS: This presentation template was created by **Slidesgo**, including icons by **Flaticon**, and infographics & images by **Freepik**. Please keep this slide for attribution.