

EFEKTIVITAS VAKSIN COVID-19 DALAM KINERJANYA UNTUK MEMODULASI IMUNITAS TUBUH MELAWAN INFEKSI SARS-COV-2

Andika Ridwan Nugraha Harahap

Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. Dr. Ir. Soematri Brojongoro No.1, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung 35145, Indonesia
andikaridwan@gmail.com

ABSTRAK

Vaksin adalah komponen penting untuk mengendalikan pandemi *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Namun, munculnya varian *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dapat semakin mengancam efektifitas vaksin yang saat ini tengah dikembangkan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memberikan pemaparan terkini tentang karakteristik, efek samping, kemanjuran, efektifitas dan dampak dari varian yang menjadi perhatian untuk vaksin COVID-19. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah literature review dengan menelusuri jurnal yang sesuai kata kunci dalam rentang waktu 2012-2021. Referensi untuk tinjauan ini diidentifikasi melalui pencarian PubMed, Google Scholar, BioRxiv, MedRxiv, badan pengawas obat, dan situs web perusahaan farmasi. Secara keseluruhan, semua vaksin COVID-19 memiliki kemanjuran tinggi terhadap strain asli dan varian perhatian, dan ditoleransi dengan baik. BNT162b2, mRNA-1273 dan Sputnik V setelah dua dosis memiliki kemanjuran yang tertinggi (>90%) dalam mencegah kasus simptomatik dalam uji coba fase III. Vaksin mRNA, AZD1222, dan CoronaVac efektif dalam mencegah gejala COVID-19 dan infeksi parah terhadap varian Alpha, Beta, Gamma atau Delta. Semua vaksin tampaknya merupakan alat yang aman dan efektif untuk mencegah COVID-19 yang parah, rawat inap, dan kematian terhadap semua varian yang menjadi perhatian, tetapi kualitas bukti sangat bervariasi tergantung pada vaksin yang dipertimbangkan. Manfaat vaksinasi COVID-19 lebih besar daripada risikonya, meskipun ada efek samping serius yang jarang terjadi.

Kata kunci: antibody; COVID-19; efektifitas; SARS-CoV-2; vaksin

THE EFFECTIVENESS OF THE COVID-19 VACCINE IN ITS PERFORMANCE TO MODULATE THE BODY'S IMMUNITY AGAINST SARS-COV-2 INFECTION

ABSTRACT

Vaccines are an important component of controlling the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. However, the emergence of the Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variant can further threaten the effectiveness of the vaccine currently being developed. The aim of this study is to provide an up-to-date description of the characteristics, side effects, efficacy, effectiveness and impact of the variants of concern for the COVID-19 vaccine. The method used in this study is a literature review by accessing journals that match keywords in the 2012-2021 timeframe. References for this review were identified through searches of PubMed, Google Scholar, BioRxiv, MedRxiv, drug regulatory agencies, and pharmaceutical company websites. Overall, all COVID-19 vaccines have high efficacy against the original strain and variant of concern, and are well tolerated. BNT162b2, mRNA-1273 and Sputnik V after two doses had the highest efficacy (>90%) in preventing symptomatic cases in a phase III trial. The mRNA, AZD1222, and CoronaVac vaccines are effective in preventing COVID-19 symptoms and severe infection with Alpha, Beta, Gamma or Delta variants. All vaccines appear to be safe and effective tools for preventing severe COVID-19, hospitalization, and death against all variants of concern, but the quality of evidence varies greatly depending on the vaccine being considered. The benefits of the COVID-19 vaccination outweigh the risks, although serious side effects are rare.

Keywords: antibody; COVID-19; effectiveness; SARS-CoV-2; vaccine

PENDAHULUAN

Indonesia mendapati kasus pertama COVID-19 pada 2 Maret 2020. Tak lama, kasus semakin meningkat dan menyebar cepat di seluruh wilayah di Indonesia. Hingga 9 Juli 2020, Kementerian Kesehatan (Kemenkes) melaporkan telah terjadi sebanyak 70.736 kasus konfirmasi COVID-19 dengan 3.417 diantaranya meninggal (CFR 4,8%) (WHO, 2020). *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh mikroorganisme *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). COVID-19 kini telah menjadi masalah kesehatan global yang kemudian ditetapkan COVID-19 sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) atau Badan Kesehatan Dunia pada tanggal 11 Maret 2020 (WHO, 2020). Tingkat kematian penyakit ini dilaporkan 1-3%, dan angka ini lebih tinggi pada pasien usia lanjut, terutama pada pria. Ditemukan juga bahwa angka kematian bervariasi dalam wilayah geografis yang berbeda, yang mungkin disebabkan oleh respons imun yang berbeda pada orang di wilayah yang berbeda (Spsychalski et al., 2020).

Pasien yang terinfeksi oleh SARS-CoV-2 menunjukkan berbagai gejala yang bervariasi. Mulai dari gejala ringan hingga gejala yang berat. Secara klinis, tipe gejala COVID-19 meliputi: bentuk ringan sekitar 80%, menunjukkan tanda yang tidak berkembang menjadi penyakit parah; bentuk sedang sekitar 15%, menunjukkan inflamasi paru lokal dan pneumonia; dan bentuk berat sekitar 5,0%, menunjukkan gejala sistemik hiper-inflamasi dan sindrom gangguan pernapasan akut (*Acute Respiration Stress Syndrome/ARDS*) (Jamiloux et al., 2020).

Saat ini, tidak ada terapi khusus seperti obat anti-virus yang relevan yang tersedia untuk COVID-19. Penggunaan vaksin terhadap *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) merupakan aset utama dalam memperlambat pandemi *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), lebih dari 100 vaksin telah dikembangkan, dan 26 vaksin telah dievaluasi dalam uji klinis fase III (WHO, 2021).

Sementara uji coba fase III menilai kemanjuran di bawah kondisi terkontrol, studi fase IV mengevaluasi efektivitas dunia nyata dari vaksin dalam desain observasional di antara populasi umum yang lebih besar. produksi vaksin yang efektif untuk memberikan kekebalan jangka panjang dianggap sebagai satu-satunya cara berprinsip untuk menciptakan kekebalan kelompok. Dalam hal ini, banyak perusahaan di berbagai negara telah membuat kemajuan besar dalam membuat vaksin baru. Penggunaan metode baru dan teknologi canggih untuk menghasilkan berbagai vaksin, termasuk RNA, DNA, partikel mirip virus, dan vaksin subunit, telah diuji secara luas (Calina et al., 2020).

Studi-studi ini membawa informasi penting tentang efek langka atau jangka panjang, pencegahan infeksi tanpa gejala, dan tingkat keparahan COVID-19. Pemberian vaksin COVID-19 menjadi prioritas utama bagi banyak negara di dunia. Karena kecepatan produksi data ilmiah dalam konteks pandemi ini, mungkin sulit bagi para profesional kesehatan untuk memperbarui data terbaru tentang vaksin COVID-19. Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk memberikan analisis komparatif terkini tentang karakteristik, efek samping, kemanjuran, efektivitas, dan dampak dari varian yang menjadi perhatian pada vaksin COVID-19.

METODE

Penelusuran untuk studi dilakukan menggunakan Pubmed dan Google Scholar menggunakan istilah pencarian antibodi, efektivitas, COVID-19, SARS-CoV-2. *ClinicalTrials.gov* ditelusuri juga menggunakan istilah "COVID-19" dan "vaksin". BioRxiv dan MedRxiv, badan pengawas obat dan situs perusahaan farmasi juga ditelusuri untuk hasil yang tidak dipublikasikan dan informasi tambahan. Diperoleh 153 artikel yang sesuai dengan kata kunci pada rentang waktu 2012-2021

dimana sekitar 29 artikel diantaranya dianggap relevan. Vaksin yang termasuk dalam tinjauan ini telah disetujui setidaknya di satu negara. Keefektifannya mengacu pada sejauh mana vaksin mencegah infeksi simptomatik atau asimtomatik di bawah keadaan terkontrol seperti uji klinis serta seberapa baik kinerja vaksin di dunia nyata. Dalam uji klinis, tujuan akhirnya adalah pencegahan gejala COVID-19, sedangkan dalam studi observasional tujuan akhirnya bervariasi, dapat berupa identifikasi infeksi SARS-CoV-2 tanpa gejala, diagnosis COVID-19, lama hari rawat inap, ataupun prognosinya terhadap kematian.

HASIL

Tabel 1.
Berbagai macam vaksin COVID-19 dan Penggunaannya.

Vaksin	Tipe	Dosis	Injeksi
BNT162b2	RNA-based	30 ug	IM 2 dosis terbagi dalam 21 hari
mRNA-1273	RNA-based	100 ug	IM 2 dosis terbagi dalam 28 hari
AZD1222	Vektor virus non-replikasi	0.5 mL	IM 2 dosis terbagi dalam 12 minggu
Ad26.COV2.S	Vektor virus non-replikasi	0.5 mL	IM dosis tunggal
NVX-COV2373	Protein-based	5ug	IM 2 dosis terbagi dalam 21 hari
CoronaVac	Virus tidak teraktivasi	3 g	IM 2 dosis terbagi dalam 28 hari

PEMBAHASAN

Berbagai Jenis Vaksin

Vaksin Messenger RNA (mRNA)

Vaksin berbasis mRNA mengandung molekul mRNA yang mengkode antigen protein. Salah satu cara untuk mengatasi ketidakstabilan mRNA adalah dengan menempatkan molekul mRNA di dalam nanopartikel lipid, dimana pembawa pengiriman nanopartikel ini juga bertindak sebagai adjuvan dan menginduksi respon imun sel B dan T follicular helper. Desain vaksin baru dengan inovasi teknologi yang hebat terus berkembang untuk meningkatkan stabilitas molekul mRNA dan efisiensi translasi protein, yang meningkatkan respons imun (Zhang et al., 2019).

Pada tahun 1990, injeksi langsung mRNA dalam sel otot tikus membuktikan kelayakan vaksin mRNA (Tada et al., 2021). Ketidakstabilan mRNA, imunogenisitas bawaan yang tinggi dan masalah pengiriman adalah hambatan utama. Vaksin BNT162b2 dan mRNA-1273 terhadap SARS-CoV-2 adalah vaksin berbasis mRNA resmi pertama. Mereka mengandung mRNA dari antigen yang diinginkan yang memasuki sel dan diterjemahkan ke dalam lonjakan protein untuk menginduksi respon imun. Terhadap strain historis, vaksin BNT162b2 dan mRNA-1273 memiliki kemanjuran >90% pada follow-up 5-6 bulan pasca dosis kedua, sedangkan CVnCoV memiliki efikasi yang lebih rendah yaitu 48% (Tada et al., 2021).

Vaksin vektor virus

Vaksin vektor virus menginduksi respon imun yang kuat dan meningkatkan imunitas humoral dan seluler. Adenovirus enterik tipe 41 dan adenovirus tipe 5 sebelumnya telah digunakan melawan protein lonjakan MERS-CoV, dan respons imun yang dapat diterima, termasuk respons sel B dan sel T, telah diamati pada penerima vaksin. Vektor adenovirus dicirikan oleh mudahnya pertumbuhan virus ini pada titer tinggi dalam cell-line, ekspresi transgen yang tinggi, dan efek transduksi yang besar, serta berbagai tropisme virus (Guo et al., 2015).

Vektor virus adalah sistem pengiriman yang mengandung asam nukleat yang mengkode antigen. Banyak uji klinis telah dilakukan untuk mengevaluasi kemanjuran vaksin vektor adenoviral. Hasil uji klinis menunjukkan bahwa vaksin vektor yang tidak bereplikasi memiliki imunogenisitas dan keamanan yang baik. Selain itu, induksi antibodi terhadap S-protein dikonfirmasi oleh enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) dalam studi ini (Folegatti, 2020).

AZD1222, Ad5-nCoV dan Sputnik V memiliki kemanjuran 65-91,6% terhadap strain historis. AZD1222 memiliki kemanjuran 70,4 melawan Alpha (Emary et al. 2021). Ad26.COV2.S memiliki kemanjuran 69,4% di Brasil (terutama P2) (Logunov et al., 2021). AZD1222 dan Ad26.COV2.S memiliki efikasi masing-masing 10,4% dan 64,7%, melawan Beta di Afrika Selatan (US FDA, 2020).

Vaksin inaktif dan protein

Vaksin inaktif adalah pilihan tercepat untuk vaksin antivirus. Beberapa vaksin inaktif SARS-CoV-2 saat ini sedang dikembangkan dengan cepat. Masalah utama dalam menonaktifkan vaksin adalah pemilihan strain virus yang sesuai. Dalam satu penelitian, dilaporkan bahwa vaksin inaktif CoronaVac dengan bahan tambahan tawas memiliki efek penetralan yang sangat dapat diterima terhadap SARS-CoV-2 (Gao et al., 2020). Hingga saat ini, berbagai metode kimia dan fisik, termasuk penggunaan formalin, formaldehida, propiolakton dan UV saja atau kombinasi metode ini, telah digunakan untuk menonaktifkan virus corona (Barberis et al., 2016).

Vaksin yang tidak aktif adalah virus utuh yang tidak dapat menginfeksi sel dan bereplikasi.13]. Vaksin subunit terbuat dari fragmen protein atau polisakarida. NVX-COV2373 memiliki kemanjuran 89-91.6% terhadap strain historis, 86.3-93.2% melawan Alpha dan 60% melawan Beta (Shinde et al., 2021). CoronaVac, BBIBP-CorV, vaksin inaktif Wuhan, Covaxin dan Abdala memiliki kemanjuran 50,6-92,3% tetapi galur SARS-CoV-2 tidak ditentukan (Tanriover et al., 2021).

Efektivitas Vaksin

Efektivitas terhadap COVID-19 (infeksi simptomatik)

Setelah imunisasi lengkap, efektivitas vaksin mRNA terhadap penyakit adalah 88-100% terhadap Alpha, 76-100% melawan Beta/Gamma, 47,3-88% melawan Delta, dan 89-100% ketika strain SRAS-CoV-2 tidak diurutkan (Nasreen et al., 2021). Efektivitas AZD1222 terhadap penyakit adalah 74,5% terhadap Alpha dan 67% melawan Delta di Inggris. Efektivitas CoronaVac adalah 36.8e73.8% terhadap Alpha/Strain Gamma/D614G di Chili dan Brasil. Pemberian CoronaVac atau BBIBP-CORV dikaitkan dengan efektivitas 59% di Cina (Li et al., 2021).

Efektivitas terhadap rawat inap dan kematian terkait COVID-19

Setelah imunisasi lengkap, vaksin mRNA atau efektivitas AZD1222 terhadap rawat inap atau kematian lebih dari 87-94%, 89-95% melawan Alpha, 95% melawan Beta/Gamma, 96% melawan Alfa/Delta, dan 80-95% melawan Delta. CoronaVac sangat efektif terhadap rawat inap (87,5%) dan kematian (86,3%) setelah imunisasi lengkap. Ad26.COV1.S memiliki efektivitas 60e85% terhadap Delta (Grannis et al., 2021; Polinski et al., 2021). Secara keseluruhan, efektivitas vaksin mRNA dan CoronaVac berkurang untuk infeksi Delta, tetapi mereka masih menawarkan perlindungan tingkat tinggi terhadap COVID-19 yang parah dan rawat inap untuk semua varian setelah imunisasi lengkap.

Efektivitas terhadap infeksi SARS-CoV-2 tanpa gejala

Setelah imunisasi penuh, efektivitasnya adalah 90-92% untuk AZD1222 dan BNT162b2 terhadap galur yang tidak ditentukan (Shah et al., 2021). Untuk vaksin mRNA, efektivitas melawan infeksi adalah 89,5-99,2% terhadap Alpha, 75-96,4% melawan Beta, 42e84,4% melawan Delta dan 80-98,2% terhadap galur yang tidak ditentukan (Dagan et al., 2021). AZD1222 memiliki efektivitas 49-67% di Inggris. vaksin mRNA dan vaksin Ad26.COV2.S di AS memiliki efektivitas 47e80% terhadap Delta. Di antara wanita hamil, satu atau dua dosis menyebabkan efektivitas 78% terhadap strain asli dan 96% terhadap Alpha, masing-masing. Studi-studi sebelumnya berfokus pada 6 tahun pada orang, tetapi kohort retrospektif remaja berusia 12-15 tahun di Israel juga melaporkan efektivitas tinggi 91,5% terhadap infeksi Delta (Glatman-Freedman et al., 2021).

Dampak pada viral load, infektivitas, penularan dan lama COVID

Sebelum delta semakin meluas, vaksin mRNA dikaitkan dengan viral load yang lebih rendah dan durasi penyakit yang berkurang (Thompson et al., 2021). Terhadap Delta, studi pengawasan di AS menemukan keduanya divaksinasi dan tidak divaksinasi orang memiliki nilai ambang siklus (Ct) yang sama rendahnya, menunjukkan viral load yang tinggi (Brown, 2021). Namun, penelitian REACT-1 Inggris yang besar dengan menggunakan sampel acak dan termasuk peserta yang dites positif tanpa menunjukkan gejala menunjukkan bahwa orang yang divaksinasi rata-rata memiliki viral load yang lebih rendah. Sebuah pracetak di Singapura menemukan bahwa vaksinasi BNT162b2 dikaitkan dengan penurunan viral load yang lebih cepat di antara orang yang divaksinasi (Chia et al., 2021).

Vaksin Ad26.COV2.S dan BNT162b2 dikaitkan dengan kemungkinan kultur virus yang lebih rendah, menunjukkan lebih sedikit pelepasan virus Delta yang menular pada orang yang divaksinasi. Sebelum penyebaran Delta, sebuah penelitian di Inggris melaporkan penurunan transmisi terkait dengan vaksin BNT162b2 atau AZD1222 di lingkungan rumah tangga, dan dua analisis awal lainnya mengkonfirmasi hasil ini (Salazar et al., 2021). Sebuah penelitian di Cina menganalisis infeksi di antara 5153 peserta dengan 73 kasus COVID-19 kontak dekat dan mengamati risiko infeksi yang lebih tinggi di antara peserta yang tidak divaksinasi atau sebagian divaksinasi (dibandingkan dua dosis vaksin yang tidak aktif). Dalam studi *case-control* lingkup besar dari Inggris, peserta dengan satu atau dua dosis vaksin dilaporkan memiliki gejala yang lebih sedikit dan kemungkinan yang lebih rendah untuk memiliki COVID yang lama (gejala selama 28 hari, OR 0,51 (95% CI: 0,32 hingga 0,82, setelah dua dosis) (Kang et al., 2021).

Menurunnya kekebalan

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tingkat antibodi setelah vaksin BNT162b2, mRNA-1273 dan Ad26.COV2.S dapat bertahan setidaknya selama 6 bulan tetapi menurun seiring waktu setelahnya. Untuk mRNA-1273, pada 6 bulan aktivitas penetralisir dipertahankan terhadap Alpha, Gamma, Delta, Epsilon, sedangkan aktivitas penetralan sangat menurun terhadap Beta untuk separuh partisipan (Pegu et al., 2021).

Studi observasional yang dikelompokkan berdasarkan waktu sejak vaksinasi mengidentifikasi penurunan efektivitas pada 4-6 bulan (42-57%) untuk vaksin mRNA dan 47,3% untuk AZD1222 melawan infeksi Delta. Di AS, efektivitas vaksin mRNA terhadap infeksi simtomatik turun dari 94,3% pada Juni menjadi 65,5% pada Juli 2021 (Andrews et al., 2021). Efektivitas terhadap rawat inap tetap tinggi (>85%) untuk mRNA-1273 (92%), BNT162b2 (77-93%) dan AZD-1222 (70,3%) di 4-6 bulan setelah vaksinasi penuh dan 68% di >28 hari setelah imunisasi penuh untuk Ad26.COV2.S. Sulit untuk mengetahui apakah pengurangan efektivitas terhadap

Delta infeksi disebabkan oleh berkurangnya kekebalan dari waktu ke waktu atau/dan varian yang lolos dari kekebalan dan/atau peningkatan kekebalan kolektif (Self, 2021).

Efek samping yang dilaporkan

Efek samping parah utama yang dilaporkan dalam sistem farmakovigilans dan studi pasca-otorisasi. Di antara orang dewasa, efek samping parah utama yang dilaporkan sangat jarang: anafilaksis (2,5-4,8 kasus per juta dosis di antara orang dewasa) dan miokarditis (6-27 kasus per juta) untuk vaksin mRNA; trombosis dengan sindrom trombositopenia untuk vaksin Janssen (tiga kasus per juta) dan vaksin AstraZeneca (dua kasus per juta), dan sindrom GuillaineBarre (GBS) (7,8 kasus) sindrom inflamasi multisistem sedang diselidiki. EMA mengecualikan hubungan antara AZD1222 dan gangguan menstruasi (EMA, 2021).

Terjadinya efek samping berubah seiring bertambahnya usia. Miokarditis yang terkait dengan vaksinasi mRNA diidentifikasi terutama di antara laki-laki berusia <30 tahun dengan 39-47 kasus per juta dosis vaksin di AS (dibandingkan tiga hingga empat kasus miokarditis yang diperkirakan terjadi pada pria berusia 30 tahun) (Gargano, 2021). Pada 23 April, diperkirakan dua kasus trombosis dengan trombositopenia (TTS) yang terkait dengan AZD1222 per 100.000 dosis untuk orang berusia 20-49 tahun, satu kasus/100.000 dosis untuk mereka yang berusia 50-69 tahun, dan bahkan tingkat kasus yang lebih rendah (<1/100.000 dosis) untuk orang tua. Studi surveilans menemukan kasus yang jarang dari Bell's palsy (3,8 kasus per 100.000), anafilaksis (dua kasus per juta), kejadian tromboemboli (1,2 kasus per juta), GBS (0,29 kasus per juta) terkait dengan CoronaVac. Wanita hamil dikeluarkan dari uji klinis, tetapi sistem surveilans tidak melaporkan kelebihan kehamilan yang merugikan dan kejadian neonatal setelah vaksinasi mRNA, sementara peningkatan risiko COVID-19 parah pada kehamilan dan perawatan bayi di unit neonatal secara konsisten diamati (Shimakuboro et al., 2021).

SIMPULAN

Hingga saat ini, ketersediaan vaksin sangat bervariasi tergantung pada mekanisme kerja yang menjadi pertimbangan. Vaksin mRNA, AZD1222, Ad26.COV2.S, NVX-CoV2373, CoronaVac,] dan vaksin inaktif dari Wuhan menunjukkan kemanjuran melawan COVID-19 di > 50% dalam studi fase III. Sebagian besar studi observasional menilai vaksin mRNA, CoronaVac dan AZD1222 yang tampaknya merupakan komponen yang aman dan sangat efektif untuk mencegah penyakit parah, rawat inap, dan kematian terhadap semua varian yang menjadi perhatian (Alpha, Beta, Gamma, dan Delta). Perlindungan terhadap infeksi simtomatik dan asimtomatik tinggi untuk vaksin Alpha, Beta dan Gamma untuk mRNA dan AZD1222. Vaksin mRNA dan Ad26.COV2.S dikaitkan dengan penurunan *viral load* yang lebih cepat terhadap beberapa varian, termasuk Delta, dan kemungkinan positif kultur virus yang lebih rendah. Menurut pemantauan keamanan, efek samping serius yang dilaporkan sangat jarang terjadi dan manfaat vaksinasi COVID-19 jauh melebihi potensi risikonya. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mempertimbangkan dosis booster, vaksinasi heterolog, interval dosis, infeksi terobosan vaksin, dan durasi kekebalan vaksin terhadap varian yang menjadi perhatian.

DAFTAR PUSTAKA

- Andrews, N., Tessier, E., Stowe, J., Gower, C., Kirsebom, F., Simmons, R., Gallagher, E., Chand, M., Brown, K., Ladhani, S., Ramsay, M., & Bernal, J. (2021). Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. 10.1101/2021.09.15.21263583.
- Barberis, I., Myles, P., Ault, S. K., Bragazzi, N. L., & Martini, M. (2016). History and evolution of influenza control through vaccination: from the first monovalent vaccine to universal

- vaccines. *Journal of preventive medicine and hygiene*, 57 (3), E115–E120.
- Brown CM, Vostok J, Johnson H, et al. (2021). Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings — Barnstable County. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 70: 1059-1062. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7031e2>
- Calina, D., Docea, A. O., Petrakis, D., Egorov, A. M., Ishmukhametov, A. A., Gabibov, A. G., Shtilman, M. I., Kostoff, R., Carvalho, F., Vinceti, M., Spandidos, D. A., & Tsatsakis, A. (2020). Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *International journal of molecular medicine*, 46 (1), 3–16. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4596>
- Chia, P. Y., Ong, S., Chiew, C. J., Ang, L. W., Chavatte, J. M., Mak, T. M., Cui, L., Kalimuddin, S., Chia, W. N., Tan, C. W., Chai, L., Tan, S. Y., Zheng, S., Lin, R., Wang, L., Leo, Y. S., Lee, V. J., Lye, D. C., & Young, B. E. (2021). Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine breakthrough infections: a multicentre cohort study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, S1198-743X(21)00638-8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.010>
- Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., Miron, O., Perchik, S., Katz, M. A., Hernán, M. A., Lipsitch, M., Reis, B., & Balicer, R. D. (2021). BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *The New England journal of medicine*, 384(15), 1412–1423. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>
- Emary, K. R. W., Golubchik, T., Aley, P. K., Ariani, C. V., Angus, B., Bibi, S., et al. (2021). Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 397 (10282): 1351-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00628-0).
- Folegatti, P. M., Ewer, K. J., Aley, P. K., Angus, B., Becker, S., Belij-Rammerstorfer, S., Bellamy, D., Bibi, S., Bittaye, M., Clutterbuck, E. A., Dold, C., Faust, S. N., Finn, A., Flaxman, A. L., Hallis, B., Heath, P., Jenkin, D., Lazarus, R., Makinson, R., Minassian, A. M., et al (Oxford COVID Vaccine Trial Group). (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 396 (10249), 467–478. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4).
- Gao, Q., Bao, L., Mao, H., Wang, L., Xu, K., Yang, M., Li, Y., Zhu, L., Wang, N., Lv, Z., Gao, H., Ge, X., Kan, B., Hu, Y., Liu, J., Cai, F., Jiang, D., Yin, Y., Qin, C., Li, J., et al. (2020). Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science (New York, N.Y.)*, 369 (6499), 77–81. <https://doi.org/10.1126/science.abc1932>.
- Glatman-Freedman, A., Hershkovitz, Y., Kaufman, Z., Dichtiar, R., Keinan-Boker, L., & Bromberg, M. (2021). Effectiveness of BNT162b2 Vaccine in Adolescents during Outbreak of SARS-CoV-2 Delta Variant Infection, Israel, 2021. *Emerging infectious diseases*, 27(11), 2919–2922. <https://doi.org/10.3201/eid2711.211886>
- Grannis, S. J. (2021). Interim estimates of COVID-19 vaccine effectiveness against COVID-19 associated emergency department or urgent care clinic encounters and hospitalizations

- among adults during SARS-CoV-2 B.1.617.2 (delta) variant predominance in nine states. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 70: 1291-3.
- Guo, X., Deng, Y., Chen, H., Lan, J., Wang, W., Zou, X., Hung, T., Lu, Z., & Tan, W. (2015). Systemic and mucosal immunity in mice elicited by a single immunization with human adenovirus type 5 or 41 vector-based vaccines carrying the spike protein of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Immunology*, 145(4), 476–484. <https://doi.org/10.1111/imm.12462>
- Jamilloux, Y., Henry, T., Belot, A., Viel, S., Fauter, M., El Jammal, T., Walzer, T., François, B., & Sève, P. (2020). Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmunity reviews*, 19(7), 102567. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102567>.
- Kang, M., Xin, H., Yuan, J., Ali, S. T., Liang, Z., Zhang, J., et al. (2021). Transmission dynamics and epidemiological characteristics of Delta variant infections in China. *medRxiv*, 8 (12), 21261991. <https://doi.org/10.1101/2021.08.12.21261991>
- Li, X. N., Huang, Y., Wang, W., Jing, Q. L., Zhang, C. H., Qin, P. Z., Guan, W. J., Gan, L., Li, Y. L., Liu, W. H., Dong, H., Miao, Y. T., Fan, S. J., Zhang, Z. B., Zhang, D. M., & Zhong, N. S. (2021). Effectiveness of inactivated SARS-CoV-2 vaccines against the Delta variant infection in Guangzhou: a test-negative case-control real-world study. *Emerging microbes & infections*, 10(1), 1751–1759. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1969291>
- Logunov, D. Y., Dolzhikova, I. V., Shcheblyakov, D. V., Tukhvatulin, A. I., Zubkova, O. V., Dzharullaeva, A. S., Kovyrshina, A. V., Lubenets, N. L., Grousova, D. M., Erokhova, A. S., Botikov, A. G., Izhaeva, F. M., Popova, O., Ozharovskaya, T. A., Esmagambetov, I. B., Favorskaya, I. A., Zrelkin, D. I., Voronina, D. V., Shcherbinin, D. N., Semikhin, A. S., ... Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group (2021). Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet (London, England)*, 397(10275), 671–681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
- Nasreen, S., He, S., Chung, H., Brown, K. A., Gubbay, J. B., Buchan, S. A., et al. (2021). Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern. *medRxiv*, 6 (28): 21259420. <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259420>
- Pegu, A., O'Connell, S. E., Schmidt, S. D., O'Dell, S., Talana, C. A., Lai, L., Albert, J., Anderson, E., Bennett, H., Corbett, K. S., Flach, B., Jackson, L., Leav, B., Ledgerwood, J. E., Luke, C. J., Makowski, M., Nason, M. C., Roberts, P. C., Roederer, M., Rebolledo, P. A., ... Shi, P. Y. (2021). Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science (New York, N.Y.)*, 373(6561), 1372–1377. <https://doi.org/10.1126/science.abj4176>
- Polinski, J. M., Weckstein, A. R., Batech, M., Kabelac, C., Kamath, T., Harvey, R., et al. (2021). Effectiveness of the single-dose Ad26 COV2.S COVID Vaccine. *medRxiv*, 09 (10), 21263385. <https://doi.org/10.1101/2021.09.10.21263385>
- Salazar, P., Link, N., Lamarca, K., & Santillana, M. (2021). High coverage COVID-19 mRNA vaccination rapidly controls SARS-CoV-2 transmission in Long-Term Care Facilities.

Research square, rs.3.rs-355257. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-355257/v1>

- Self, W.H. (2021). Comparative effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) vaccines in preventing COVID-19 hospitalizations among adults without immunocompromising conditions d United States, MarcheAugust 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 70: 1337-43.
- Shah, A., Gribben, C., Bishop, J., Hanlon, P., Caldwell, D., Wood, R., Reid, M., McMenam, J., Goldberg, D., Stockton, D., Hutchinson, S., Robertson, C., McKeigue, P. M., Colhoun, H. M., & McAllister, D. A. (2021). Effect of Vaccination on Transmission of SARS-CoV-2. *The New England journal of medicine*, 385(18), 1718–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2106757>
- Shimabukuro, T. T., Kim, S. Y., Myers, T. R., Moro, P. L., Oduyebo, T., Panagiotakopoulos, L., Marquez, P. L., Olson, C. K., Liu, R., Chang, K. T., Ellington, S. R., Burkel, V. K., Smoots, A. N., Green, C. J., Licata, C., Zhang, B. C., Alimchandani, M., Mba-Jonas, A., Martin, S. W., Gee, J. M., ... CDC v-safe COVID-19 Pregnancy Registry Team (2021). Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *The New England journal of medicine*, 384(24), 2273–2282. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104983>
- Shinde, V., Bhikha, S., Hoosain, Z., Archary, M., Bhorat, Q., Fairlie, L., Lalloo, U., Masilela, M., Moodley, D., Hanley, S., Fouche, L., Louw, C., Tameris, M., Singh, N., Goga, A., Dheda, K., Grobbelaar, C., Kruger, G., Carrim-Ganey, N., Baillie, V., ... 2019nCoV-501 Study Group (2021). Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *The New England journal of medicine*, 384(20), 1899–1909. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103055>
- Spychalski, P., Błażyńska-Spychalska, A., & Kobiela, J. (2020). Estimating case fatality rates of COVID-19. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(7), 774–775. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30246-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30246-2)
- Tada, T., Dcosta, B. M., Samanovic-Golden, M., Herati, R. S., Cornelius, A., Mulligan, M. J., & Landau, N. R. (2021). Neutralization of viruses with European, South African, and United States SARS-CoV-2 variant spike proteins by convalescent sera and BNT162b2 mRNA vaccine-elicited antibodies. *bioRxiv : the preprint server for biology*, 2021.02.05.430003. <https://doi.org/10.1101/2021.02.05.430003>
- Tada, T., Zhou, H., Dcosta, B. M., Samanovic, M. I., Mulligan, M. J., Landau, N. R. (2021). SARS-CoV-2 Lambda variant remains susceptible to neutralization by RNA vaccine-elicited antibodies and convalescent serum. *bioRxiv : the preprint server for biology*, 2021.07.02.450959v1. <https://doi.org/10.1101/2021.07.02.450959>
- Tanriover, M. D., Do ganay, H. L., Akova, M., Güner, H. R., Azap, A., Akhan, S., et al. (2021). Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet*, 398 (10296) : 213-22.
- Thompson, M. G., Burgess, J. L., Naleway, A. L., Tyner, H., Yoon, S. K., Meece, J., Olsho, L., Caban-Martinez, A. J., Fowlkes, A. L., Lutrick, K., Groom, H. C., Dunnigan, K., Odean, M. J., Hegmann, K., Stefanski, E., Edwards, L. J., Schaefer-Solle, N., Grant, L., Ellingson,

- K., Kuntz, J. L., ... Gaglani, M. (2021). Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *The New England journal of medicine*, 385(4), 320–329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107058>
- US FDA. (2020). Janssen Ad26.COV2.S (COVID-19. Vaccine VRBPAC briefing document. 2020. [Online] Diakses pada 13 Maret 2022. Tersedia di: <https://www.fda.gov/media/146217/download>.
- World Health Organization. (2020). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. [Online] Diakses 19 Januari 2022. Tersedia di: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---24-february-2020>.
- World Health Organization. (2020). Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report 22 May 2020. [Online] Diakses 17 Januari 2022. Tersedia di: https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situationreports/20200522-covid-19-sitrep-123.pdf?sfvrsn=5ad1bc3_4.
- World Health Organization. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines [Online]. [cite 30 mai 2021], <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- Zhang, C., Maruggi, G., Shan, H., & Li, J. (2019). Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases. *Frontiers in immunology*, 10, 594. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00594>