

Draft Adira

by Adira 2018

Submission date: 29-May-2021 02:48PM (UTC+0700)

Submission ID: 1596538899

File name: Tugas_Metpen_Dira.pdf (378.73K)

Word count: 2880

Character count: 17699

REVIEW : POTENSI SEL DENDRITIK SEBAGAI VAKSIN COVID-19 DAN PERBANDINGANNYA DENGAN VAKSIN YANG TELAH BEREDAR DI INDONESIA

ABSTRAK

Covid 19 merupakan pandemi yang masih dihadapi hingga saat ini. Berbagai penelitian dilakukan untuk mencari agar dunia dapat kembali beraktivitas seperti sebelumnya, mulai dari penelitian obat hingga vaksin. Vaksin menjadi hal yang sangat populer akhir-akhir ini terutama di Indonesia. Hadirnya berbagai macam vaksin membawa efektifitas dan keunggulannya masing-masing, di satu sisi Indonesia sendiri melakukan penelitian dan pengembangan vaksin dalam negeri salah satunya vaksin nusantara. Metode yang digunakan untuk membuat vaksin ini berbeda dengan vaksin-vaksin yang sudah beredar di Indonesia. Vaksin nusantara ini menggunakan sel dendritik sehingga pembuatan dan penggunaan vaksin ini berdasarkan individu masing-masing. Sel dendritik memiliki potensi yang besar untuk dikembangkan lebih lanjut menjadi vaksin Covid 19. Berdasarkan hal tersebut didapatkan 318 artikel riset yang berkaitan dengan kata kunci dan 25 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Pengembangan sel dendritik untuk menjadi vaksin memang masih belum banyak dilakukan, sel dendritik sendiri selama ini dimanfaatkan sebagai terapi untuk pengobatan beberapa kanker. Pengembangan sel dendritik menjadi salah satu kandidat vaksin Covid 19 merupakan suatu hal yang menjadi tantangan karena segi efektifitas dan efisiensi dalam pembuatan vaksin tersebut hingga masalah biaya yang perlu ditanggung.

Kata Kunci : Covid 19, Vaksin, Sel dendritik

ABSTRACT

Covid 19 is a pandemic that is still being faced today. Various studies have been conducted to find that the world can return to its previous activities, from drug research to vaccines. Vaccines have become very popular lately, especially in Indonesia. The presence of various kinds of vaccines brings their respective effectiveness and advantages, on the one hand Indonesia itself is conducting research and development of domestic vaccines, one of which is the domestic

vaccine. The method used to make this vaccine is different from the vaccines that are already circulating in Indonesia. Nusantara vaccine uses dendritic cells so that the manufacture and use of this vaccine is based on each individual. Dendritic cells have great potential to be further developed into the Covid 19 vaccine. Based on this, 318 research articles related to keywords and 25 articles that met the inclusion criteria were obtained. The development of dendritic cells to become vaccines is still not widely used, dendritic cells themselves have been used as therapy for the treatment of several cancers. The development of dendritic cells as one of the candidates for the Covid-19 vaccine is a challenge because of the effectiveness and efficiency in making the vaccine, as well as the costs that need to be borne.

Keywords : Covid 19, Vaccines, Dendritic cells

PENDAHULUAN

Akhir tahun 2019, dunia digemparkan dengan pandemi Covid 19. Covid 19 merupakan suatu penyakit saluran pernapasan yang berawal dan menyebar dari *seafood market* di Provinsi Whuna, China. Diketahui penyakit ini disebabkan oleh virus RNA yang dikenal dengan *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV 2)* yang menginfeksi paru-paru. Gejala awal yang dialami pasien Covid 19 ini serupa yaitu terdapat demam, batuk, dan perasaan tidak nyaman di daerah dada (Zhu *et al.*, 2020).

Gejala Covid 19 yang tidak segera diobati, ditambah komorbid penyerta dari individu masing-masing dapat memperburuk kondisi kesehatan yang ada, bahkan dapat menyebabkan kematian. Berbagai macam studi dan penelitian obat dikembangkan untuk meringankan gejala pasien Covid 19. Beberapa kandidat obat seperti chloroquine, hydroxychloroquine, favipiravir, dan remdesivir yang digunakan dalam pengobatan Covid 19 tidak memiliki studi klinik yang cukup terhadap efek samping yang dapat ditoleransinya (Instiaty *et al.*, 2020). Sehingga para peneliti beralih kepada vaksin untuk mengendalikan dan mengurangi transmisi Covid 19 yang terus menyebar luas setiap harinya dari orang ke orang (Ecdc, 2021).

Vaksin dipilih sebagai alternatif dalam mengurangi transmisi penyebaran Covid 19 karena cara kerja vaksin yaitu membuat antibodi di dalam tubuh yang

melibatkan limfosit B dan limfosit T untuk mengenali potongan/bagian virus yang telah mendapatkan perlakuan sebelumnya (CDC, 2021). Sehingga tubuh memiliki pertahanan antibodi yang terbentuk selama 2-3 minggu setelah injeksi dosis vaksin selesai diberikan (Speiser and Bachmann, 2020). Terdapat 182 kandidat vaksin Covid 19 yang sedang dikembangkan tahap preklinis, 79 vaksin dalam tahap klinis, yang didalamnya terdapat 12 vaksin sudah memasuki tahap III uji klinis, dan 4 vaksin sudah memasuki tahap IV uji klinis terhitung sejak 5 Maret 2021 (WHO, 2021).

Pengembangan dan pendistribusian vaksin Covid 19 di Indonesia telah berjalan sejak Januari 2021 dan penerima vaksin Covid 19 ditentukan berdasarkan prioritas menurut keputusan kementerian kesehatan yang berlaku (Kemenkes, 2021). Terdapat 7 jenis vaksin Covid 19 yang digunakan di Indonesia berdasarkan HK.01.07/menkes/12758/2020 yaitu PT Bio Farma (Persero), AstraZeneca, Sinopharm, Pfizer, BioNTech, Moderna, dan Novavax (Kemenkes, 2020). Selain 7 Vaksin tersebut, Indonesia mengembangkan juga Vaksin Merah Putih dan Vaksin Nusantara (BPOM, 2021). Vaksin Nusantara menjadi viral di Indonesia dikarenakan metode pembuatannya yang berbeda baik dari vaksin yang telah beredar maupun vaksin yang sedang dikembangkan di Indonesia (BBC, 2021).

Vaksin Nusantara ini menggunakan metode sel dendritik, salah satu kelompok sel dalam tubuh yang bertugas menginisiasi dan meregulasi respon imun tubuh dengan *antigen-presenting cells* (APCs) (Borges *et al.*, 2021). Namun terdapat berbagai tantangan dalam pengembangan vaksin dengan metode sel dendritik tersebut. Oleh karena itu, ulasan sistematis ini dibuat dengan tujuan dapat menjadi pembandingan dengan vaksin metode lain dan referensi bagi para peneliti yang sedang mengembangkan vaksin dengan metode sel dendritik sebagai upaya untuk mempercepat *herd immunity*.

METODE

Penelusuran pustaka yang dilakukan secara sistematis melalui database PubMed menggunakan tiga kelompok kata kunci yaitu (*dendritic cell*) AND (*Covid*

19), ((*Vaccine*) AND (*Covid 19*)) AND (*Indonesia*), dan ((*dendritic cell*) AND (*vaccine*)) AND (*Covid-19*).

Berdasarkan kata kunci di atas, artikel yang didapatkan terlebih dahulu diseleksi dengan menetapkan beberapa kriteria inklusi di antaranya :

1. Jurnal tidak berbayar / *free article*
2. Hasil riset berfokus pada pengembangan vaksin untuk membentuk sistem imun alami dalam tubuh
3. Hasil riset membahas sel dendritik di dalam tubuh sebagai potensi untuk dikembangkan menjadi vaksin Covid 19

Artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi dieliminasi dan artikel yang memenuhi kriteria akan dianalisis sehingga didapatkan data-data yang mendukung pengembangan vaksin dengan metode sel dendritik sebagai upaya untuk mempercepat *herd immunity* di Indonesia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Deskripsi Penelitian

Berdasarkan hasil pencarian pada database PubMed dengan menggunakan kata kunci yang telah ditentukan, didapatkan sebanyak 193 artikel untuk kata kunci “(*dendritic cell*) AND (*Covid 19*)”, 61 artikel untuk kata kunci “((*Vaccine*) AND (*Covid 19*)) AND (*Indonesia*)”, dan 64 artikel untuk kata kunci “((*dendritic cell*) AND (*vaccine*)) AND (*Covid-19*)”. Sehingga total seluruh artikel yang didapatkan sebanyak 318 artikel. Seluruh artikel tersebut diseleksi kembali berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi untuk mendapatkan review yang representatif dan didapatkan sebanyak 25 artikel yang memenuhi kriteria inklusi.

Mekanisme Infeksi Covid 19 dalam Tubuh

Virus SARS-CoV-2 dapat menyebar dari droplet atau cairan yang keluar saat batuk, bersin, meludah, bernyanyi, atau berbicara dari orang yang terinfeksi. Droplet atau cairan ini dapat ditransmisikan secara langsung dengan mengenai

mulut, hidung, atau mata orang yang sehat, melalui udara, bahkan melalui permukaan benda mati yang sebelumnya terkena droplet atau cairan dari orang yang terinfeksi Covid 19 (WHO, 2014; Chia *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Luo *et al.*, 2020).

Mekanisme penularannya sangat cepat dan kadang tanpa kita sadari (Putri, 2020). Seseorang yang kontak langsung atau menyentuh sesuatu yang telah terkena droplet orang yang terinfeksi Covid 19, maka virus yang berada di dalam droplet tersebut akan masuk ke dalam tubuh dan mengalami masa inkubasi. Masa inkubasi virus ini berlangsung sangat bervariasi bergantung pada daya tahan tubuh masing-masing biasanya 2 – 14 hari, dimana seseorang yang berada dalam masa inkubasi ada yang merasakan gejala seperti demam dan perasaan tidak nyaman di dada, namun sebagian orang juga ada yang tampak sehat/asintomatis (Ladimo *et al.*, 2020; Susilo *et al.*, 2020).

Struktur dari virus SARS-CoV-2 yang dikelilingi oleh protein spike yang akan melekat pada reseptor *angiotensin-converting enzyme* (ACE2) yang terdapat di membran sel paru-paru manusia dengan bantuan transmembrane protease serine 1 (TMPRSS2) yang mempermudah interaksi ikatan antara virus SARS-CoV-2 (Hoffmann *et al.*, 2020; Magrone *et al.*, 2020).

Ketika virus tersebut berikatan dengan reseptor yang terdapat di paru-paru, maka secara alami, tubuh akan merespon terhadap protein asing tersebut. Tubuh memiliki 2 respon yaitu respon non spesifik dan respon spesifik (PERKI, 2020). Respon non spesifik merupakan respon pertama tubuh yang langsung muncul bila terkena infeksi dan tidak ditujukan secara spesifik untuk virus/bakteri tertentu karena respon ini sangat umum, melibatkan sel dendritik, sel fagosit, dan *natural killer* (Kemenkes, 2018; Levani, 2018).

Sedangkan respon spesifik yaitu respon imun yang membentuk antibodi secara spesifik yang ditujukan untuk virus/bakteri tertentu, sehingga bila seseorang terpapar kembali maka antibodi dalam tubuhnya sudah terbentuk dan tersedia, dan dapat dilakukan pemulihan lebih cepat. Respon spesifik ini melibatkan sel B dan sel T (Kemenkes, 2018). Respon imun non spesifik dan respon spesifik ini saling

terkait dan dihubungkan dengan adanya sel dendritik. Hal ini yang dilihat dapat menjadi potensi vaksin Covid 19.

Sel Dendritik dalam Tubuh

Sel dendritik berfungsi sebagai *antigen-presenting cells* yang membawa dan memperkenalkan virus/bakteri kepada respon imun spesifik. Berasal dari prekursor sumsum tulang dan membentuk sistem yang tersebar luas di seluruh tubuh. Secara umum sel dendritik dibagi menjadi konvensional (cDCs), plasmacytoid (pDCs), dan turunan monosit (Castell-Rodríguez *et al.*, 2017). Perbedaan sel dendritik ini dikarenakan terdapat 3 jenis prekursor yang menginisiasi pembentukan dari sel dendritik yaitu *granulocyte, macrophage, dendritic cell progenitors* (GMDPs), *macrophages and dendritic cell progenitors* (MDPs), dan *common dendritic cell progenitors* (cDPS) (Castell-Rodríguez *et al.*, 2017; Yáñez *et al.*, 2017). Prekursor-prekursor ini yang membuat sel dendritik memiliki fenotip yang berbeda-beda dan tersebar diberbagai macam organ tubuh (Tabel 1)

Tabel 1. Berbagai macam sel dendritik di dalam tubuh

| Lokasi | Jenis | Fenotif | Referensi |
|-------------|-------|----------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Limfa | cDCs | CD205, CD207, Clec9a | (Lewis <i>et al.</i> , 2011; Castell-Rodríguez <i>et al.</i> , 2017) |
| Nodus Limfa | cDCs | CD8+ | (Shortman and Liu, 2002; Castell-Rodríguez <i>et al.</i> , 2017) |
| Timus | pDCs | CCR9 | (Castell-Rodríguez <i>et al.</i> , 2017) |
| | cDCs | CD8+ | (Castell-Rodríguez <i>et al.</i> , 2017) |

| | | | |
|-----------|------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Darah | pDCs | MHCII, BDCA2, BDCA4 | (Hémont ³ <i>et al.</i> , 2013; Castell-Rodríguez <i>et al.</i> , 2017) |
| | cDCs | MHCII dan CD11c | |
| Kulit | cDDs | D14+ CD1a- DCs, CD14- CD1a+ DCs, | (Castell-Rodríguez <i>et al.</i> , 2017) |
| Paru-paru | cDC1 dan cDC2 | CD141+ dan CD1c+ | (Collin dan Bigley, 2018) |

Sel dendritik dipilih menjadi potensi untuk dikembangkan menjadi vaksin Covid 19 dengan pertimbangan bahwa sel dendritik merupakan *antigen-presenting cells* dan representatif baik sebagai respon bawaan terhadap infeksi patogen, maupun sebagai penyusun sistem imun adaptif (Collin dan Bigley, 2018). Berdasarkan berbagai macam sel dendritik yang terdapat di dalam tubuh, diketahui bahwa sel dendritik ini tersebar di berbagai macam organ tubuh, sehingga bila dimanfaatkan potensinya sebagai vaksin akan merangsang respon imun yang spesifik dan dikenali di seluruh organ tubuh.

Mekanisme Sel Dendritik Sebagai Kandidat Vaksin Covid 19

Hingga saat ini, vaksin yang tersebar luas digunakan hampir diseluruh dunia merupakan vaksin berbasis *viral vector* (menggunakan potongan tubuh virus) atau menggunakan virus utuh inaktif . Hal ini dikarenakan mekanisme kerja dari vaksin yang dibuat dengan *viral vector* dan virus inakti dinilai masih lebih efektif dalam pembentukan antibodi dalam tubuh. Kelebihan kedua vaksin tersebut adalah tidak menyebabkan potensi virus menjadi aktif dan dapat meginfeksi penggunanya .

Pada kasus Covid 19, virus SARS-CoV-2 ini sangat ganas dan dapat bermutasi dengan cepat, sehingga dikhawatirkan bila menggunakan virus aktif yang dilemahkan akan sangat berbahaya karena virus dapat kembali aktif dan akan

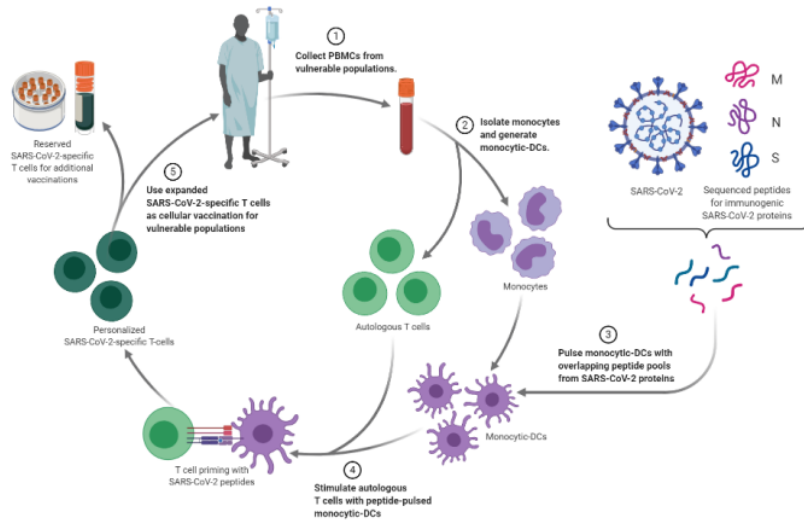
menginfeksi bila pendistribusian dan penyimpanan vaksin tidak sesuai dengan protokol yang ada.

Secara umum vaksin yang dibuat dengan *viral vector* dan virus inaktif memiliki cara kerja yang sama seperti vaksin yang menggunakan virus utuh yang dilemahkan yaitu melatih imunitas tubuh untuk mengenali dan merespon terhadap agen infeksius yang dibawa oleh vaksin. Meskipun imunitas yang dihasilkan tidak sekuat dan sebanyak vaksin yang menggunakan virus utuh yang dilemahkan namun vaksin dengan *viral vector* dan virus inaktif ini dinilai lebih aman untuk kasus Covid 19.

Sebagai contoh vaksin yang digunakan untuk vaksinasi nasional di Indonesia yaitu vaksin sinovac merupakan vaksin yang menggunakan virus inaktif (Ophinni *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020). Virus SARS-CoV-2 tersebut dinonaktifkan dengan menggunakan β -propiolactone yang kemudian di gabungkan dengan adjuvant berupa aluminium hidroksida agar dapat diadministrasikan secara intramuskular kedalam tubuh yang kemudian akan dikenali sebagai protein asing di dalam tubuh (Gao, 2020; Krammer, 2020). Proses pembentukan antibodi pun terjadi, sehingga tubuh memiliki antibodi dan sel memori terhadap Covid 19 (Akkaya *et al.*, 2020).

Perkembangan vaksin di Indonesia sejauh ini masih menggunakan vaksin yang diproduksi dari luar negeri. Sekitar akhir tahun 2020, Letnan Jenderal TNI Dr. dr. Terawan Agus Putranto, Sp.Rad, yang merupakan menteri kesehatan Indonesia dengan masa jabatan 2019 – 2020, mengumumkan bahwa beliau telah mengembangkan vaksin Nusantara, yaitu vaksin Covid 19 berbasis sel dendritik dengan mengeluarkan surat keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES/2646/2020 tentang Tim Penelitian Uji Klinis Vaksin Sel Dendritik SARS CoV-2 (BBC, 2021).

Namun sampai saat ini berbagai macam jurnal dan penelitian belum banyak membahas potensi sel dendritik untuk dijadikan kandidat vaksin Covid 19. Adapun penelitian yang menyebutkan bahwa sel dendritik ini dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan sebagai potensi untuk mencegah Covid 19 dan terapi sel untuk penanganan pasien Covid 19 yang sudah berada di tahap berat (Golchin, 2021).



Skema mekanisme potensi sel dendritik untuk vaksin Covid 19 (Molina, 2020)

Konsep vaksin berbasis sel dendritik yaitu dengan memanfaatkan *autologous peripheral blood mononuclear cells* (PBMCs) (Golchin, 2021). PBMCs merupakan sel darah yang memiliki nukleus bulat seperti limfosit, monosit, dan makrofag. Sel darah ini termasuk kedalam sel yang sangat berperan penting dalam sistem imun untuk melawan infeksi dan dapat dimanfaatkan sebagai vektor untuk terapi sel/vaksin karena responnya yang sangat selektif. PBMCs ini adalah sel utama dalam sistem imunitas (Pourahmad and Salimi, 2015).

Profil dari PBMCs setiap orang berbeda-beda, sehingga suatu terapi sel atau vaksin yang menggunakan PBMCs akan sangat spesifik hanya dapat digunakan oleh orang tersebut (Nadhira *et al.*, 2018). Sehingga PBMCs ini harus diambil dan diisolasi satu per satu dari orang. Pengambilan dan isolasi PBMCs hampir sama seperti spesimen tubuh lainnya. Secara lebih lengkap telah digambarkan pada skema diatas. Darah dari orang yang akan divaksin dengan metode sel dendritik ini diambil dengan prosedur pengambilan darah pada umumnya. Kemudian monosit dari darah tersebut diisolasi dan pengisolasian ini secara spesifik ditujukan untuk mengambil dan memisahkan sel dendritik yang ada di dalam monosit dengan *autologous* sel T (Irmak *et al.*, 2020; Golchin, 2021).

Tujuan pemisahan monosit dan *autologous* sel T karena monosit sebagai respon imun non spesifik akan diinjeksikan virus SARS-CoV-2 sehingga terbentuk respon imun pertama dan sel dendritik yang berada dalam monosit akan membawa potongan tubuh virus tersebut. Ketika monosit telah melalui prosedur penginjeksian virus maka sel monosit ini akan distimulasi dan digabungkan kembali dengan *autologous* sel T. Sel dendritik yang sebelumnya telah membawa potongan tubuh virus untuk direpresentasikan akan berinteraksi dengan *autologous* sel T membentuk respon imun yang spesifik (Molina, 2020; Golchin, 2021).

Respon imun spesifik yang terbentuk ini berupa antibodi untuk virus SARS-CoV-2, antibodi telah siap diinjeksikan. Vaksinasi dengan cara menggunakan sel dendritik personal ini menjadi sebuah potensi yang menjanjikan namun juga tantangan terbesar, hal ini dikarenakan sel yang diambil berasal dari individu masing-masing sehingga potensi alergi dan efek samping ketidakcocokan dapat diminimalisir namun masalah biaya yang sangat mahal karena harus ditanggung oleh individu masing-masing (Golchin, 2021).

Perbandingan Vaksin Berbasis Sel Dendritik dengan Metode Vaksin Lain

Tabel 2. Perbandingan Vaksin Berbasis Sel Dendritik dengan Vaksin Lain yang Terdapat di Indonesia

| No. | Jenis Vaksin | Nama Vaksin | Developer | Mekanisme | Referensi |
|-----|---------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Viral vector | AstraZeneca | Oxford's Jenner Institute. Oxford, United Kingdom. | Modifikasi vector adenovirus pada simpase (ChAdOx1) yang mengkode S glikoprotein SARS-CoV-2. S glikoprotein dari SARS-CoV-2 akan diekspresikan secara lokal untuk menstimulasi antibodi dan respon imun seluler | (van Doremalen <i>et al.</i> , 2020; Assets publishing service, 2021). |
| 2. | Inaktif virus | Sinovac Sinopharm | Sinovac Wuhan Institute of Biological Products | Strain virus SARS-CoV-2 CN2 yang diekstraksi dari bronchoalveolar lavage (BAL) pasien rawat inap di Wuhan, dilakukan treatment untuk menonaktifkan virus dan digabungkan dengan ajuvan aluminium. Ketika | (Ophinni <i>et al.</i> , 2020) |

| | | | | | |
|----|--------------------|---------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| | | | | masuk ke dalam tubuh akan menstimulasi respon imun, namun tidak sekuat vaksin yang menggunakan <i>viral vector</i> | |
| 3. | Protein rekombinan | Novavax | Novavax. Gaithersburg, Maryland, United States | Vaksin yang mengandung protein SARS-CoV-2 S rekombinan dengan bahan pembantu saponin matriks-MI dalam bentuk nanopartikel. Protein tersebut diekspresikan menggunakan sistem Baculovirus. Dengan dosis yang sesuai mampu diperoleh imunitas humoral dan seluler yang sangat baik dalam tubuh | (Alnefaie dan Albogami, 2020; Ophinni <i>et al.</i> , 2020; Wibawa, 2021) |
| 4. | Asam Nukleat | Moderna | ModernaTX, Inc. | Memasukkan RNA yang mengkode target pada virus SARS-CoV-2 kedalam tubuh yang kemudian akan | (Korang <i>et al.</i> , 2020; CDC, 2021) |

| | | | | | |
|----|---------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| | | Pfizer | Pfizer, Inc., and BioNTech | direspons dengan membuat salinan dari material mRNA virus tersebut sehingga tubuh mengenali dan membentuk respon imun untuk melawannya | |
| 5. | Sel dendritik | Nusantara | National Institute of Health Research and Development, Ministry of Health Republic of Indonesia | Vaksin yang terdiri dari sel dendritik autologus yang diisi dengan antigen dari SARS-CoV-2, dengan atau tanpa GM-CSF | (Korang <i>et al.</i> , 2020; Clinical Trials, 2021). |

KESIMPULAN

Sel dendritik merupakan salah satu respon imun non spesifik yang menjadi penghubung dan perantara untuk mengenalkan dan membawa virus ke respon imun yang spesifik untuk diolah menjadi sebuah antibodi. Potensi sel dendritik untuk dikembangkan menjadi vaksin Covid 19 memang sangat menjanjikan namun perlu dievaluasi dari segi efektifitas dan efisiensi metode pengambilan sampel hingga masalah biaya karena sampel harus diambil dan diolah satu per satu sehingga akan menimbulkan pembengkakan biaya yang harus ditanggung individu masing-masing.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada Ibu Prof. Dr. apt. Keri Lestari, S.Si., M.Si. Selaku dosen pembimbing yang senantiasa memberikan bimbingan, masukan, dan arahan dalam proses penulisan *review* ini. Tidak lupa, penulis juga sampaikan banyak terima kasih kepada seluruh dosen-dosen yang mengajar mata kuliah Metodologi Penelitian atas bimbingan, ilmu, dan berbagai macam pandangan mengenai tata cara penulisan *review* yang baik dan benar.

Draft Adira

ORIGINALITY REPORT

2%

SIMILARITY INDEX

2%

INTERNET SOURCES

2%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

repositori.usu.ac.id

Internet Source

1%

2

www.bbc.com

Internet Source

1%

3

Patrick Han, Douglas Hanlon, Olga Sobolev, Rabib Chaudhury, Richard L. Edelson. "Ex vivo dendritic cell generation—A critical comparison of current approaches", Elsevier BV, 2019

Publication

1%

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On