

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

Adira Rahmawaty, Keri Lestari

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
rahmawatyadira@gmail.com
diserahkan 05/06/2021, diterima 14/10/2021

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 efektivitas dan keunggulannya masing-masing, pada 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 efektivitas 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. The COVID-19 pandemic that still persists, is being studied comprehensively to regain global health. Vaccines have become very popular lately, especially in Indonesia. The presence of various kinds of vaccines brings their respective effectiveness and advantages, on the other 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 are 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

COVID-19 merupakan suatu penyakit saluran pernafasan yang berawal dan menyebar dari *seafood market* di Provinsi Whuna, Cina. 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, disertai 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 klorokuin, hidroksiklorokuin, 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 (Ecde, 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 & 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 Menteri 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 pembuatan vaksinnnya 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 respons 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.

METODE

Penelusuran pustaka yang dilakukan secara sistematis melalui database PubMed menggunakan tiga kelompok kata kunci yaitu *dendritic cell*, *COVID-19*, dan *Vaccine*. Berdasarkan kata kunci tersebut, artikel yang didapatkan terlebih dahulu

diseleksi dengan menetapkan beberapa kriteria inklusi diantaranya:

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 potensi pengembangan vaksin COVID-19 dengan metode sel dendritik.

POKOK BAHASAN

Deskripsi Penelitian

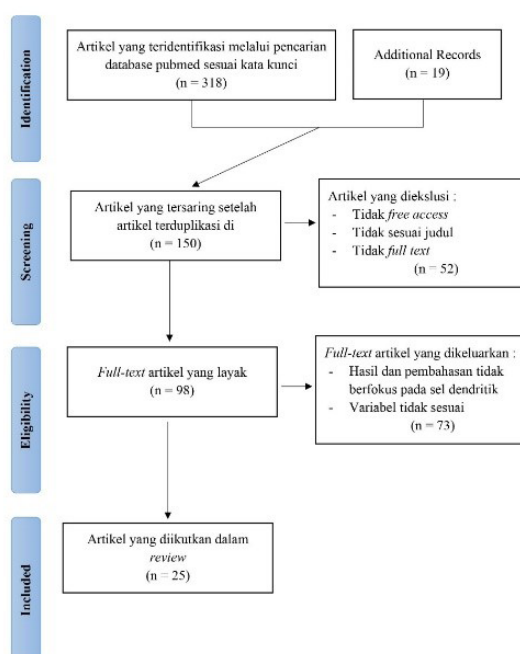
Berdasarkan hasil pencarian pada database PubMed dengan menggunakan kata kunci yang telah ditentukan, didapatkan sebanyak 193 artikel untuk kata kunci “(*dendritic cell*) AND (*COVID-19*)”, 61 artikel untuk kata kunci “((*Vaccine*) AND (*COVID-19*)) AND (*Indonesia*)”, dan 64 artikel untuk kata kunci “((*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 dan didapatkan sebanyak 25 artikel yang memenuhi kriteria inklusi.

Mekanisme Infeksi COVID-19 dalam Tubuh

Mekanisme penularan COVID-19 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, ketika dalam masa inkubasi sebagian orang ada yang bergejala 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



Gambar 1. Skrining artikel yang digunakan dalam pembuatan review

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 respons yaitu respons non spesifik dan respons spesifik (PERKI, 2020). Respons non spesifik merupakan respons pertama tubuh yang langsung muncul bila terkena infeksi dan tidak ditujukan secara spesifik untuk virus/bakteri tertentu karena respons ini sangat umum, melibatkan sel dendritik, sel fagosit, dan *natural killer* (Kemenkes, 2018; Levani, 2018).

Sedangkan respons spesifik yaitu respons imun yang membentuk antibodi secara spesifik melibatkan sel B dan sel T yang ditujukan untuk virus/bakteri tertentu, sehingga bila seseorang terpapar kembali maka telah terbentuk antibodi sehingga pemulihan dapat berlangsung lebih cepat (Kemenkes, 2018). Respons imun non spesifik dan respons 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 dalam tubuh berfungsi sebagai *antigen-presenting cells* yang membawa dan memperkenalkan virus/bakteri kepada respons 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). Prekursor-prekursor yang menginisiasi pembentukan dari sel dendritik membuat sel dendritik memiliki fenotip yang berbeda-beda dan tersebar di berbagai macam organ tubuh (Tabel 1).

Perkembangan Vaksin COVID-19

Hingga saat ini, vaksin yang tersebar luas digunakan hampir di seluruh 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 inaktif dinilai masih lebih efektif dalam pembentukan antibodi dalam tubuh. Kelebihan kedua vaksin tersebut adalah tidak menyebabkan potensi virus menjadi aktif dan dapat menginfeksi penggunaanya.

Tabel 1. Berbagai macam sel dendritik di dalam tubuh

Lokasi	Jenis	Fenotif	Referensi
Limfa	cDCs	CD205, CD207, Clec9a	(Castell-Rodríguez <i>et al.</i> , 2017; Lewis <i>et al.</i> , 2011)
Nodus Limfa	cDCs	CD8+	(Castell-Rodríguez <i>et al.</i> , 2017; Shortman & Liu, 2002)
Timus	pDCs	CCR9	(Castell-Rodríguez <i>et al.</i> , 2017)
	cDCs	CD8+	
Darah	pDCs	MHCII, BDCA2, BDCA4	(Castell-Rodríguez <i>et al.</i> , 2017; Hémont <i>et al.</i> , 2013)
	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 & Bigley, 2018)

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). Virus SARS-CoV2 tersebut dinonaktifkan dengan menggunakan β -propiolactone yang kemudian di gabungkan dengan *adjuvant* berupa aluminium hidroksida agar dapat diadministrasikan secara intramuskular ke dalam tubuh yang kemudian akan dikenali sebagai protein asing di dalam tubuh (Krammer, 2020; Gao, 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). Perbandingan antara vaksin dendritik dengan vaksin metode lain dapat dilihat pada Tabel 2.

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).

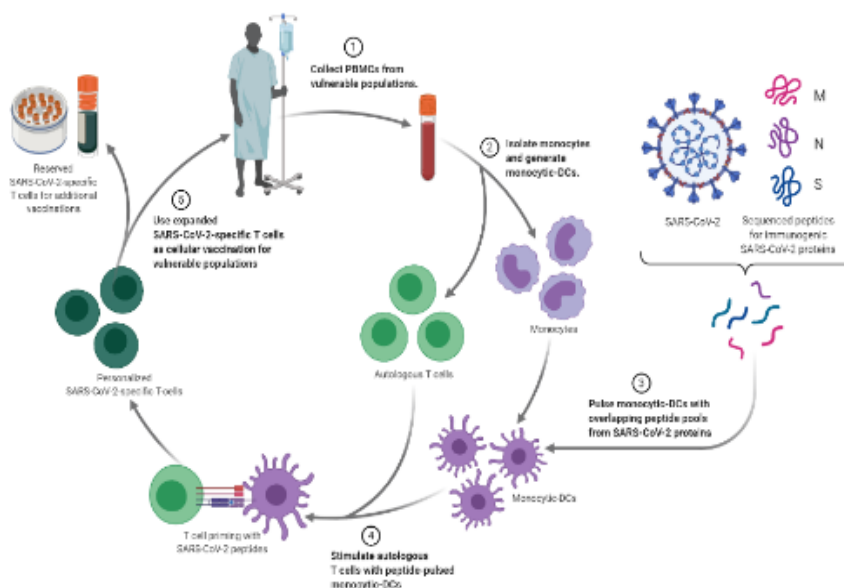
Mekanisme Sel Dendritik Sebagai Kandidat Vaksin COVID-19

Sel dendritik dipilih menjadi potensi untuk dikembangkan menjadi vaksin COVID-19 dengan pertimbangan bahwa sel dendritik merupakan *antigen-presenting cells* dan representatif baik sebagai respons bawaan terhadap infeksi patogen, maupun sebagai penyusun sistem imun adaptif (Collin & 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 respons imun yang spesifik dan dikenali di seluruh organ tubuh.

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

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

No	Jenis Vaksin	Nama Vaksin	Developer	Mekanisme	Referensi
1.	<i>Viral vector</i>	AstraZeneca	Oxford's Jenner Institute. Oxford, United Kingdom.	Modifikasi <i>vector</i> adenovirus pada simpase (ChAdOx1) yang mengkode S glikoprotein SARS-CoV-2 kemudian diekspresikan secara lokal untuk menstimulasi antibodi dan respons imun seluler	(Assets publishing service, 2021; van Doremalen <i>et al.</i> , 2020).
2.	Virus Inaktif	Sinovac Sinopharm	Sinovac Wuhan Institute of Biological Products	Strain virus SARS-CoV-2 CN2 yang <i>diekstraksi</i> dari <i>bronchoalveolar lavage</i> (BAL) pasien rawat inap di Wuhan, dilakukan <i>treatment</i> untuk menonaktifkan virus dan digabungkan dengan adjuvan aluminium.	(Ophinni <i>et al.</i> , 2020)
3.	Protein rekombinan	Novavax	Novavax. Gaithersburg, Maryland, United States	Vaksin yang mengandung protein SARS-CoV-2 S rekombinan dengan bahan pembantu saponin matriks-M1 dalam bentuk nanopartikel. Protein tersebut diekspresikan menggunakan sistem Baculovirus.	(Alnefaie & Albogami, 2020; Ophinni <i>et al.</i> , 2020; Wibawa, 2021)
4.	Asam Nukleat	Moderna Pfizer	ModernaTX, Inc. Pfizer, Inc., dan BioNTech	Memasukkan RNA yang mengkode target pada virus SARS-CoV-2 ke dalam tubuh yang kemudian akan direspon dengan membuat salinan dari material mRNA virus tersebut sehingga membentuk respons imun	(CDC, 2021b; Korang <i>et al.</i> , 2020)
5.	Sel dendritik	Nusantara	<i>National Institute of Health Research and Development, Ministry of Health Republic of Indonesia</i>	Vaksin yang terdiri dari sel dendritik <i>autologous</i> yang diisi dengan antigen dari SARS-CoV-2, dengan atau tanpa <i>Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor</i> (GM-CSF)	(Clinical Trials, 2021; Korang <i>et al.</i> , 2020).



Gambar 2. Skema mekanisme potensi sel dendritik untuk vaksin COVID-19 (Molina, 2020)

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 & 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 di atas.

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 (Golchin, 2021; Irmak *et al.*, 2020).

Tujuan pemisahan monosit dan *autologous* sel T karena monosit sebagai respons imun non spesifik akan diinjeksikan virus SARS-CoV-2

sehingga terbentuk respons 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 respons imun yang spesifik (Golchin, 2021; Molina, 2020).

Respons 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. Hal ini sangat cocok untuk individu yang memiliki banyak komorbid meskipun begitu, masalah biaya yang sangat mahal menjadi perhatian tersendiri karena harus ditanggung oleh individu masing-masing (Golchin, 2021).

SIMPULAN

Sel dendritik merupakan salah satu respons imun non spesifik yang menjadi penghubung dan perantara untuk mengenalkan dan membawa virus ke respons imun yang spesifik untuk diolah menjadi sebuah antibodi. Potensi sel dendritik untuk dikembangkan menjadi vaksin COVID-19 memang sangat menjanjikan, karena konsep vaksin berbasis sel dendritik memanfaatkan *autologous peripheral blood mononuclear cells* (PBMCs) penderita secara individu. Namun perlu dievaluasi dari sisi Farmakoekonomi, terutama membandingkan biaya pengobatan dengan efektivitasnya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada 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.

DAFTAR PUSTAKA

- Akkaya M, Kwak K, Pierce SK. 2020. B cell memory: building two walls of protection against pathogens. *Nature Reviews Immunology*. Vol 20: 229–38. Alnefaie, A., & Albogami, S. 2020. Current approaches used in treating COVID-19 from a molecular mechanisms and immune response perspective. In *Saudi Pharmaceutical Journal* (Vol. 28, Issue 11, pp. 1333–1352). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.08.024>
- Assets publishing service. 2021. REG 174 INFORMATION FOR UK HEALTHCARE PROFESSIONALS.
- BBC. 2021. Vaksin Nusantara: Penelitian metode “sel dendritik” dilanjutkan untuk terapi imun lawan Covid dan bukan untuk produksi vaksin - BBC News Indonesia. <https://www.bbc.com/indonesia/indonesia-56820177>
- Borges, R. C., Hohmann, M. S., & Borghi, S. M. 2021. Dendritic cells in COVID-19 immunopathogenesis: insights for a possible role in determining disease outcome. In *International Reviews of Immunology* (Vol. 40, Issues 1–2, pp. 108–125). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/08830185.2020.1844195>
- BPOM. 2021. Badan Pengawas Obat dan Makanan - Republik Indonesia. <https://www.pom.go.id/new/view/more/berita/21877/Badan-POM-Terus-Dampingi-Proses-Pengembangan-Vaksin-Merah-Putih.html>
- Castell-Rodríguez, A., Piñón-Zárate, G., Herrera-Enríquez, M., Jarquín-Yáñez, K., & Medina-Solares, I. 2017. Dendritic Cells: Location, Function, and Clinical Implications. In *Biology of Myelomonocytic Cells*. InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.68352>
- CDC. 2021a. Understanding How COVID-19 Vaccines Work. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/how-they-work.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvaccines%2Fabout-vaccines%2Fhow-they-work.html
- CDC. 2021b. Understanding mRNA COVID-19 Vaccines | CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/mRNA.html>
- Clinical Trials. 2021. Dendritic Cell Vaccine to Prevent COVID-19 - Full Text View -

- ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04685603>
- Collin, M., & Bigley, V. 2018. Human dendritic cell subsets: an update. In *Immunology* (Vol. 154, Issue 1, pp. 3–20). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/imm.12888>
- Ecdc. 2021. *Risk of SARS-CoV-2 transmission from newly-infected individuals with documented previous infection or vaccination*.
- Gao Q. 2020. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. Vol 369:77–81
- Golchin, A. 2021. Cell-Based Therapy for Severe COVID-19 Patients: Clinical Trials and Cost-Utility. In *Stem Cell Reviews and Reports* (Vol. 17, Issue 1, pp. 56–62). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10046-1>
- Hémont, C., Neel, A., Heslan, M., Braudeau, C., & Josien, R. 2013. Human blood mDC subsets exhibit distinct TLR repertoire and responsiveness. *Journal of Leukocyte Biology*, 93(4), 599–609. <https://doi.org/10.1189/jlb.0912452>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Instiaty, Sri Darmayani, I. G. A. A. P., Marzuki, J. E., Angelia, F., William, Siane, A., Sary, L. D., Yohanes, L., Widyastuti, R., Nova, R., Simorangkir, D. S., Lonah, Safitri, Y., Aliska, G., & Gayatri, A. 2020. Antiviral treatment of covid-19: A clinical pharmacology narrative review. In *Medical Journal of Indonesia* (Vol. 29, Issue 3, pp. 332–345). Faculty of Medicine, Universitas Indonesia. <https://doi.org/10.13181/mji.rev.204652>
- Irmak, D. K., Darıcı, H., & Karaöz, E. 2020. Stem cell based therapy option in COVID-19: Is it really promising? In *Aging and Disease* (Vol. 11, Issue 5, pp. 1174–1191). International Society on Aging and Disease. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0608>
- Kemenkes. 2018. *Imunoserologi*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia . http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2018/09/Imunoserologi_SC.pdf
- Kemenkes. 2020. *Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES/12758/2020 Tahun 2020 - Covid-19 Hukumonline.com*. <https://covid19.hukumonline.com/2020/12/28/keputusan-menteri-kesehatan-nomor-hk-01-07-menkes-12758-2020-tahun-2020/>
- Kemenkes. 2021. *PERATURAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA*.
- Krammer F. 2020. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature. Nature Research*. Vol 586: 516–27.
- Korang, S. K., Juul, S., Nielsen, E. E., Feinberg, J., Siddiqui, F., Ong, G., Klingenberg, S., Veroniki, A. A., Bu, F., Thabane, L., Thomsen, A. R., Jakobsen, J. C., & Gluud, C. 2020. Vaccines to prevent COVID-19: a protocol for a living systematic review with network meta-analysis including individual patient data (The LIVING VACCINE Project). *Systematic Reviews*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01516-1>
- Ladimo, P., Hilery Upa Pongsapan, Nurul Asma,

- & Arlin Adam. 2020. (PDF) *Penularan dan Dampak dari Perkembangan Covid-19*. https://www.researchgate.net/publication/344468309_Penularan_dan_Dampak_dari_Perkembangan_Covid-19
- Levani, Y. 2018. PERKEMBANGAN SEL LIMFOSIT B DAN PENANDANYA UNTUK FLOWCYTOMETRY. *Jurnal Unimus*, 1(5), 50–56.
- Lewis, K. L., Caton, M. L., Bogunovic, M., Greter, M., Grajkowska, L. T., Ng, D., Klinakis, A., Charo, I. F., Jung, S., Gommerman, J. L., Ivanov, I. I., Liu, K., Merad, M., & Reizis, B. 2011. Notch2 receptor signaling controls functional differentiation of dendritic cells in the spleen and intestine. *Immunity*, 35(5), 780–791. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.08.013>
- Magrone, T., Magrone, M., & Jirillo, E. 2020. Focus on Receptors for Coronaviruses with Special Reference to Angiotensin-Converting Enzyme 2 as a Potential Drug Target - A Perspective. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 20(6), 807–811. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200427112902>
- Molina, M. S. 2020. *Personalized Cell Therapies to Combat COVID-19*. <https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/5e99f5395fd61e0028682c01/t-5f175910178b5200b0fb7e8c-personalized-cell-therapies-to-combat-covid-19>
- Nadhira, M., Puspitasari, R. L., Moegni, K. F., Rosadi, I., & Rosliana, I. 2018. Profil Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) Pasien dengan Berbagai Usia Menggunakan Flow Cytometry di Klinik Hayandra. *JURNAL AL-AZHAR INDONESIA SERI SAINS DAN TEKNOLOGI*, 4(4), 208. <https://doi.org/10.36722/sst.v4i4.312>
- Ophinni, Y., Hasibuan, A. S., Widhani, A., Maria, S., Koesnoe, S., Yuniastuti, E., Karjadi, T. H., Rengganis, I., & Djauzi, S. 2020. COVID-19 Vaccines: Current Status and Implication for Use in Indonesia. *Acta Medica Indonesiana*, 52(4), 388–412.
- PERKI. 2020. *Corona Virus*. http://www.inaheart.org/perki/upload/files/corona_virus_-_dasdo_for_kagama.pdf
- Pourahmad, J., & Salimi, A. 2015. Isolated Human Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC), a Cost Effective Tool for Predicting Immunosuppressive Effects of Drugs and Xenobiotics. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR*, 14(4), 979. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2015.1790>
- Putri, R. N. 2020. Indonesia dalam Menghadapi Pandemi Covid-19. *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi*, 20(2), 705. <https://doi.org/10.33087/jiubj.v20i2.1010>
- Shortman, K., & Liu, Y. J. 2002. Mouse and human dendritic cell subtypes. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 2, Issue 3, pp. 151–161). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nri746>
- Speiser, D. E., & Bachmann, M. F. 2020. Covid-19: Mechanisms of vaccination and immunity. *Vaccines*, 8(3), 1–22. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030404>
- Susilo, A., Martin Rumende, C., Pitoyo, C. W., Djoko Santoso, W., Yulianti, M., Sinto, R., Singh, G., Nainggolan, L., Nelwan, E. J., Khie Chen, L., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, C. O., & Yuniastuti, E. 2020. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. In *Jurnal Penyakit Dalam*

- Indonesia* | (Vol. 7, Issue 1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/>
- van Doremalen, N., Lambe, T., Spencer, A., Belij-Rammerstorfer, S., Purushotham, J. N., Port, J. R., Avanzato, V. A., Bushmaker, T., Flaxman, A., Ulaszewska, M., Feldmann, F., Allen, E. R., Sharpe, H., Schulz, J., Holbrook, M., Okumura, A., Meade-White, K., Pérez-Pérez, L., Edwards, N. J., ... Munster, V. J. 2020. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*, 586(7830), 578–582. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2608-y>
- WHO. 2021. *THE LATEST ON THE COVID-19 GLOBAL SITUATION & VACCINES*.
- Wibawa, T. 2021. COVID-19 vaccine research and development: ethical issues. In *Tropical Medicine and International Health* (Vol. 26, Issue 1, pp. 14–19). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/tmi.13503>
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. 2020. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>.