



JIKK JURNAL

Ilmu Kedokteran dan Kesehatan

🌐 <http://ejurnalmalahayati.ac.id/index.php/kesehatan/>



UNIVERSITAS
MALAHAYATI
BANDAR LAMPUNG

Publisher: Universitas Malahayati

Journal of Health and Life Sciences

Dewan Editorial

PIMPINAN REDAKSI	: Dr. Devita Febriani Putri S.Si, M.Biomed
EDITOR	: dr. Sri Maria Puji Lestari, M.PdKed, SpKKLP
	dr. Hetti Rusmini, M.Biomed
	Dr. Mala Kurniati, M.Biomed
	Nurhaida Widiani S.Si, M.Biotech
	Dewi Chusniasih, S.Si, M.Sc
	apt. Gusti Ayu Rai Saputri, S.Farm, M.Si
	Suryani Agustina Daulay, STr.Keb. MKM
	Ismalia Husna S.Si, M.Biomed
	Dr. Siti Nurjanah, M.Si
	apt. Rachmi Nurkhalika, M.Clin.Pharm
	Apri Jayadi
	Fegie Afrian, S.Kom
MITRA BESTARI	: Dr. Roselina Panghiyangani, S.Si, M.Biomed
	Dr. dr. Jhons Fatriyadi Suwandi, M.Kes
	Dr. Herin Mawarti, S.Kep. Ners. M.Biomed
	Triwibowo Ambar Garjito, S.Si, M.Kes., Ph.D
	dr. Fonda Octarianingsih Shariff, SpOG
	dr. Anne Fitriyana Jayanegara, MKK
	dr. Astri Pinilih, Sp. A
	Dr. dr. Widiani Ferriastuti, Sp.Rad(K) NKL
	dr. M. Fajrin Armin F., Sp.OT
	dr. Rika Lisiswanti, MmedEd
	dr. Ika Puspa Sari M.Biomed., PhD., SpPark
	dr. Firhat Esfandiari, Sp.PD
	dr. Festy Ladyani Mustopa, M.Kes
	Prof. Dr. dr. Efrida Warganegara, Sp.MK

Dr. dr. Achmad Farich, MM

Dr. dr. Roezwir Azhari, Sp.S

Dr. dr. Retno Ariza S Soemarwoto, Sp.P, FCCP

Dr. drh. Sitti Rahmah Umniyati, SU

Dr. dr. Fatah Setya Wibawa, Sp.THT

dr. Arif Effendi Sp.KK



Sekretariat Redaksi : Jalan Pramuka No. 27 Kemiling Bandar Lampung
Website : <http://ejournalmalahayati.ac.id/index.php/kesehatan>
Email : jikk@malahayati.ac.id

PROFIL SUBKLAS IGG PADA INDIVIDU PENERIMA VAKSIN COVID19 PLATFORM VEKTOR VIRUS

Karlina Mahardieni¹, Jihan Samira², Monica Dwi Hartanti^{3,4*}, Sisca³, Yani Kurniawan³, Syarif Hidayat⁴

¹Departemen Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

²Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

³Departemen Biologi Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

⁴Pusat Riset Biomedis, Badan Riset dan Inovasi Nasional

*)Email korespondensi : mdhartanti@trisakti.ac.id

Abstract: The Profile of IgG Subclass in Individuals receiving Covid19 Vaccine Platform Virus. The immune response post-COVID-19 vaccination varies due to the accelerated vaccine development process to address the ongoing COVID-19 pandemic. The aim of this study is to obtain data on the cellular immune response of individuals post-virus vector COVID-19 vaccination as supporting data for COVID-19 vaccination policy in Indonesia. The research method to be implemented involves the use of stored raw materials (BBT) in the form of plasma from individuals who received the virus vector COVID-19 vaccine, taken at six different time points. The ELISA method is used to assess the levels of immunoglobulin G subclasses present in the plasma of individuals who received the COVID-19 vaccination. Repeated one-way ANOVA or Friedman Test is used to analyze the mean differences in IgG subclass levels in 4 groups based on time. Results showed that the IgG1 subclass dominated the overall IgG subclass levels at the six-time points. There were significant differences in IgG1 and IgG2 levels based on time ($p < 0.0001$), but no significant differences were found in the IgG3 ($p = 0.276$) and IgG4 ($p = 0.967$) subclasses. This study indicates that the levels of IgG1 and IgG2 subclasses can be used as markers of increased immunity in individuals receiving the virus vector COVID-19 vaccine.

Keywords: COVID-19 vaccine, Virus vector, Humoral immunity, Subclass IgG

Abstrak: Profil Subklas Igg Pada Individu Penerima Vaksin Covid19 Platform Vektor Virus. Respon imun pasca vaksinasi COVID19 beragam dikarenakan proses pembuatan vaksin yang dipercepat untuk mengatasi pandemi COVID19 yang ada. Tujuan penelitian adalah untuk mendapatkan data respon imun seluler individu pasca vaksinasi COVID19 vektor virus sebagai data penunjang kebijakan vaksinasi COVID19 di Indonesia. Metode penelitian yang akan dilaksanakan adalah penggunaan bahan baku tersimpan (BBT) berupa plasma dari individu yang menerima vaksin COVID19 vektor virus yang diambil pada enam titik waktu yang berbeda. Metode Elisa digunakan untuk menilai kadar subklas imunoglobulin G yang ada dalam plasma individu yang menerima vaksinasi COVID19. Uji repeated one-way ANOVA atau Uji Friedman digunakan untuk menganalisa rerata beda kadar subklas IgG pada 4 kelompok berdasarkan waktu. Hasil menunjukkan bahwa subklas IgG1 mendominasi kadar keseluruhan subklas IgG pada keenam titik point waktu. Terdapat perbedaan yang bermakna kadar IgG1 dan IgG2 berdasarkan waktu ($p < 0,0001$), namun tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada subklas IgG3 ($p = 0,276$) dan IgG4 ($p = 0,967$). Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar subklas IgG1 dan IgG2 dapat dijadikan penanda peningkatan imunitas individu penerima vaksin COVID19 vektor virus.

Kata Kunci: Vaksin COVID-19, Vektor virus, Imunitas humoral, Subklas IgG

PENDAHULUAN

Pandemi COVID-19, yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang baru, telah menjadi masalah kesehatan internasional yang belum pernah terjadi sebelumnya sejak muncul pada akhir tahun 2019 (WHO, 2023). Untuk mengatasi pandemi ini, para ilmuwan telah berusaha keras untuk membuat vaksin yang dapat menghentikan penyebaran virus dan mengurangi kerusakan kesehatan dan ekonomi yang disebabkan oleh COVID-19. Hingga saat ini, sejumlah vaksin COVID-19 telah dikembangkan dan diizinkan untuk digunakan dalam situasi darurat atau dengan persetujuan penuh di berbagai negara di seluruh dunia (Muhoza et al., 2021). Untuk memicu respons imun yang melindungi, vaksin-vaksin ini menggunakan berbagai platform. Dua platform vaksin yang sangat dikenal dan populer adalah yang didasarkan pada penggunaan virus utuh yang diinaktifkan dan sistem vektor virus (Kaur & Gupta, 2020).

Beberapa vaksin COVID-19 dibuat menggunakan virus utuh yang telah diinaktifkan, di mana virus SARS-CoV-2 dibuat menjadi antigen vaksin (Lazarus et al., 2022). Salah satu vaksin yang tersedia di platform ini adalah CoronaVac dari Sinovac dan BBIBP-CorV dari Sinopharm. Dengan memperkenalkan sistem kekebalan tubuh ke berbagai antigen virus, vaksin ini memicu berbagai reaksi imun. Beberapa vaksin COVID-19 lainnya, seperti Oxford- AstraZeneca, Janssen dari Johnson & Johnson, dan Sputnik V dari Rusia, menggunakan vektor virus, atau adenovirus, untuk memasukkan materi genetik yang mengkode protein puncak SARS-CoV-2 ke dalam sel manusia (Emery et al., 2021; Ura et al., 2014). Materi genetik ini mengarahkan sel untuk menghasilkan protein puncak, yang kemudian dikenali oleh sistem kekebalan tubuh. Sangat penting untuk memahami respons imun yang dihasilkan oleh berbagai platform vaksin untuk mengoptimalkan strategi vaksinasi dan memastikan efikasi vaksin. Produksi antibodi, termasuk

antibodi immunoglobulin G (IgG), adalah bagian penting dari respons kekebalan. Untuk mengoptimalkan strategi vaksinasi dan memastikan efikasi vaksin, sangat penting untuk memahami respons imun yang dihasilkan oleh berbagai platform vaksin. Produksi antibodi, termasuk antibodi immunoglobulin G (IgG), merupakan komponen penting dari respons kekebalan.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain potong lintang yang dilakukan di Laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Penelitian telah disetujui dan lolos kaji etik oleh Komite Etik FK Universitas Indonesia dengan No. KET-1039/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2022.

Populasi penelitian adalah seluruh bahan biologi yang berasal dari individu penerima vaksin vector virus dan tersimpan (BBT) dalam freezer -80C di laboratorium yang berasal dari sampel darah yang diambil pada enam waktu yang berbeda (*time point* = TP), yaitu sebelum (TP1) dan 14 hari setelah dosis vaksin pertama (TP2); sebelum (TP3), 1 bulan (TP4), 12 bulan (TP5) dan 18 bulan setelah dosis kedua (TP6) pemberian vaksinasi COVID19 pada subyek yang sama. Hanya sampel yang memiliki data lengkap yang diikutsertakan pada penelitian ini. Sampel yang hemolisi dikeluarkan dari penelitian.

Jumlah subyek yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah sebesar 17 subyek, yang akan dianalisis sebanyak 6 kali, berdasarkan TP yang merupakan waktu pengambilan sampel. Dengan demikian, total sampel yang dianalisis adalah 408 sampel untuk keempat subkelas IgG (IgG1, IgG2, IgG3 dan IgG4).

Metode ELISA subkelas IgG digunakan untuk memeriksa subkelas IgG dalam serum. Setiap subunit immunoglobulin IgG1, IgG2, IgG3, dan IgG4 dimasukkan ke dalam sumur dan diadsorpsi ke dasar sumur mikropate.

Kemudian, sampel, kontrol, atau sample ditambahkan ke dalam sumur dan berikatan dengan subunit IgG yang diimobilisasi. Setelah pencucian, IgG anti-human yang terkonjugasi ke HRP ditambahkan. Setelah dicuci lagi, larutan substrat TMB yang bereaksi dengan kompleks ditambahkan untuk menghasilkan sinyal yang dapat diukur. Intensitas sinyal sebanding dengan konsentrasi target dalam spesimen asli.

Uji *Repeated Measure* Oneway ANOVA digunakan untuk menentukan apakah kadar Subklas IgG rerata di antara keenam titik waktu yang berbeda jika data terdistribusi normal. Jika tidak, uji Friedman digunakan. Standar signifikan untuk perhitungan statistik adalah nilai $p < 0.05$.

HASIL

Karakteristik subjek penelitian yang diamati pada penelitian ini terdiri dari variabel jenis kelamin, usia, dan Pendidikan (Tabel 1). Ketiga variabel ini hanya diamati pada saat pengumpulan data pertama karena merupakan karakteristik yang bersifat permanen selama pengamatan dilakukan. Subjek penelitian sebagian besar adalah perempuan (81,25%) dan hampir seluruh subjek penelitian berusia <45 tahun (75%). Dari segi pendidikan, sebagian besar subjek penelitian termasuk kategori berpendidikan rendah yaitu sampai dengan lulusan SMP/ sederajat (81,25%).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Total (n)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	3	18,75
Perempuan	13	81,25
Usia		
< 45 tahun	12	75,0
45 – 60 tahun	3	18,75
> 60 tahun	1	6,25
Pendidikan Rendah		
Tinggi	13	81,25
	3	18,75

Kadar subklas IgG dari masing-masing TP menunjukkan pola yang meningkat seiring dengan waktu (Tabel 2). Peningkatan subklas IgG1 terlihat paling tinggi dibandingkan dengan subklas IgG lainnya, yaitu hampir sebanyak 4 point, terutama pada TP terakhir (18 bulan sesudah vaksin

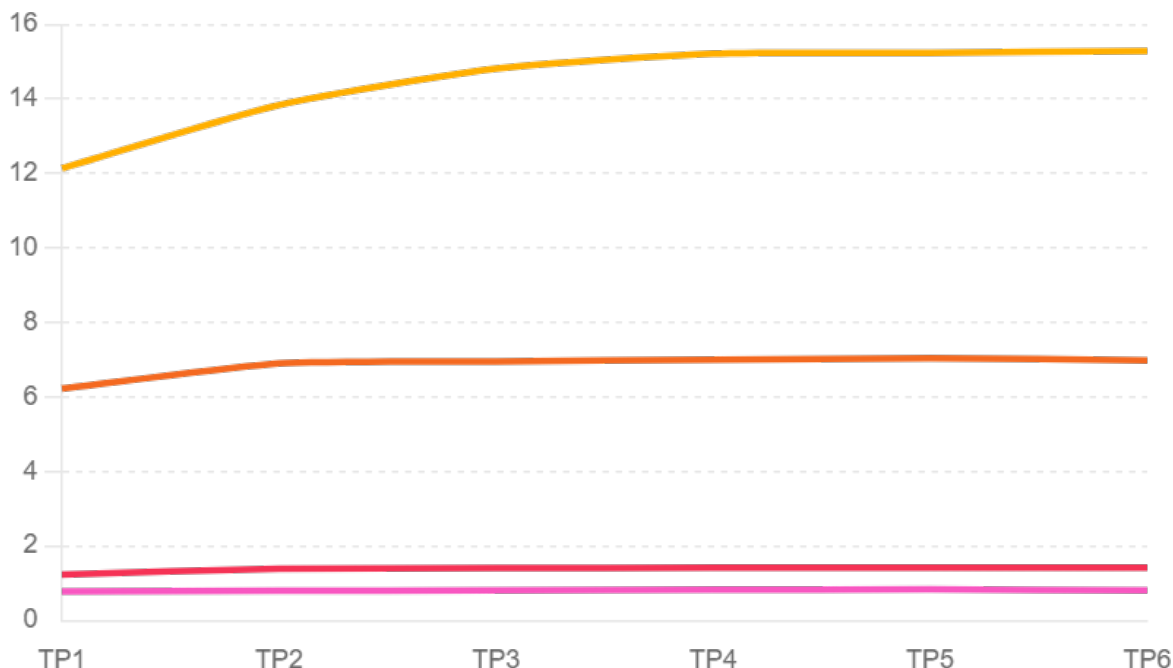
kedua) (Gambar 1). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar subklas IgG1 dan IgG2 pada setiap TP dengan kedua $p < 0,0001$. Namun tidak terdapat perbedaan bermakna pada setiap TP untuk kadar subklas IgG3 ($p=0,276$) dan IgG4 ($p=0,967$).

Tabel 2. Kadar Subkelas IgG sebelum dan pasca pemberian vaksin Covid-19

Subklas IgG	TP 1	TP 2	TP 3	TP 4	TP 5	TP 6	Nilai P
1 IgG1	12,14	13,84	14,81	15,21	15,24	15,29	<0,0001
2 IgG2	6,30	6,90	6,96	7,00	7,04	6,98	<0,0001*
3 IgG3	1,24	1,39	1,41	1,42	1,43	1,42	0,276
4 IgG4	0,78	0,80	0,81	0,83	0,84	0,81	0,967

Uji statistik dilakukan dengan Uji Friedman.

*Uji statistik dengan *Repeated measure* Oneway ANOVA



Gambar 1. Pola rerata kadar subklas IgG berdasarkan 6 TP (Time Point)

(■ = IgG1, ■ = IgG2, ■ = IgG3, ■ = IgG4)

PEMBAHASAN

IgG (Immunoglobulin G) adalah jenis antibodi yang paling melimpah dalam sirkulasi darah manusia. IgG terbagi menjadi empat subkelas yang berbeda, yaitu IgG1, IgG2, IgG3, dan IgG4. Untuk subklas IgG1, hasil menunjukkan adanya peningkatan yang bermakna sepanjang pemberian vaksin dosis satu dan sampai 18 bulan setelah dosis vaksin yang kedua. IgG1 adalah subkelas yang paling melimpah dalam darah manusia. IgG1 memiliki afinitas yang tinggi terhadap antigen dan berperan dalam respons imun terhadap infeksi bakteri dan virus. IgG1 juga memiliki kemampuan untuk melintasi plasenta, memberikan perlindungan kepada janin dari infeksi yang dibawa oleh ibu (Kurtović et al. 2022). Peningkatan kadar IgG1 mungkin menunjukkan adanya respons imun yang kuat terhadap antigen tertentu. Ini bisa terjadi dalam kasus infeksi, vaksinasi, atau kondisi autoimun. Namun, peningkatan ini juga bisa disebabkan oleh beberapa kondisi patologis seperti penyakit autoimun, alergi, atau inflamasi. Kadar IgG1 yang rendah dapat mengindikasikan

defisiensi imun primer (misalnya, Sindrom Wiskott-Aldrich) atau sekunder (misalnya, HIV/AIDS, pengobatan immunosupresif) (Goyins et al. 2022).

IgG2 berperan dalam melawan infeksi bakteri, terutama infeksi yang disebabkan oleh bakteri polisakarida seperti *Haemophilus influenzae* dan *Streptococcus pneumoniae*. Kadar IgG2 terlihat mencapai puncak pada TP5, yaitu pada 12 bulan setelah pemberian vaksin kedua. IgG2 memiliki peran penting dalam respons imun terhadap infeksi yang terutama melibatkan fagositosis. Peningkatan IgG2 di atas nilai normal dapat terjadi dalam kondisi seperti infeksi bakteri yang kronis, infeksi virus tertentu, atau penyakit autoimun (Andualem et al. 2020). Kadar IgG2 yang rendah sering dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi bakteri, terutama infeksi dengan bakteri yang mengandalkan respons imun yang dimediasi oleh IgG2 (misalnya, infeksi bakteri *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) (Goyins et al. 2022).

IgG3 memiliki afinitas yang sangat tinggi terhadap antigen dan memiliki struktur panjang yang

memungkinkannya untuk menangkap antigen dalam jumlah besar. IgG3 berperan dalam melawan infeksi virus dan bakteri, serta memberikan perlindungan yang kuat terhadap infeksi. Peningkatan kadar IgG3 jarang terjadi dan bisa menjadi tanda adanya respons imun yang kuat terhadap antigen tertentu, seperti infeksi virus atau reaksi alergi (Al-Suhaimi et al. 2021). Kadar IgG3 yang rendah tidak selalu memiliki implikasi klinis yang jelas, tetapi dapat mengurangi kemampuan tubuh untuk melawan infeksi virus tertentu (Hayashi et al. 2022).

IgG4 memiliki kemampuan untuk membentuk kompleks antigen-antibodi yang tidak terlalu reaktif. IgG4 ditemukan dalam jumlah yang lebih kecil dalam sirkulasi darah dan terlibat dalam respons imun terhadap alergi dan penyakit autoimun. IgG4 juga berperan dalam regulasi imun untuk mencegah respons imun berlebihan terhadap antigen. Peningkatan kadar IgG4 mungkin menunjukkan reaksi alergi atau kondisi inflamasi kronis seperti penyakit autoimun, penyakit paru-paru berat (misalnya asma, penyakit paru obstruktif kronis), atau penyakit hati (misalnya, sirosis hati) (Akhtar et al. 2023). Kadar IgG4 yang rendah jarang terjadi dan belum sepenuhnya dipahami. Namun, penurunan kadar IgG4 dapat ditemukan pada beberapa kondisi, termasuk defisiensi imun primer dan sekunder, serta beberapa penyakit autoimun.

Keterbatasan penelitian ini adalah pemilihan subyek yang hanya menggunakan satu jenis vaksin, yaitu vaksin vector virus, sehingga tidak dapat mewakili keanekaragaman subklas IgG terhadap respon imun vaksin COVID19 secara keseluruhan.

KESIMPULAN

Nilai IgG1 dan IgG2 menunjukkan perubahan signifikan sepanjang time point yang diukur (TP1 hingga TP6) pada penerima vaksin COVID19 platform virus. Hal ini menunjukkan bahwa faktor waktu merupakan penentu kadar kedua

subklas IgG (IgG1 dan IgG2). Namun, kadar IgG3 dan IgG4 menunjukkan kestabilan nilai masing-masing subklas IgG dalam periode tersebut. Stabilitas nilai subklas IgG ini dapat mengindikasikan bahwa kondisi yang diukur dalam periode waktu yang berbeda tersebut tidak mempengaruhi konsentrasi atau kadar subklas IgG. Oleh karena itu, kadar IgG1 dan IgG2 dapat digunakan sebagai penanda peningkatan imunitas pada individu yang diberikan vaksin platform. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk mencari faktor lain yang menentukan kadar subklas IgG pada penerima vaksin COVID19, terutama IgG3 dan IgG4.

DAFTAR PUSTAKA

- Akhtar, M., Islam, M. R., Khaton, F., Soltana, U. H., Jafrin, S. A., Rahman, S. I. A., Tauheed, I., Ahmed, T., Khan, I. I., Akter, A., Khan, Z. H., Islam, M. T., Khanam, F., Biswas, P. K., Ahmmed, F., Ahmed, S., Rashid, M. M., Hossain, M. Z., Alam, A. N., Alamgir, A. S. M., ... Qadri, F. (2023). Appearance of tolerance-induction and non-inflammatory SARS-CoV-2 spike-specific IgG4 antibodies after COVID-19 booster vaccinations. *Frontiers in immunology*, 14, 1309997. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1309997>
- Al-Suhaimi, E. A., Aljafary, M. A., Alkhulaifi, F. M., Aldossary, H. A., Alshammari, T., Al-Qaane, A., Aldahhan, R., Alkhalifah, Z., Gaymalov, Z. Z., Shehzad, A., & Homeida, A. M. (2021). Thymus Gland: A Double Edge Sword for Coronaviruses. *Vaccines*, 9(10), 1119. <https://doi.org/10.3390/vaccines9101119>
- Andualem, H., Kiros, M., Getu, S., & Hailemichael, W. (2020). Immunoglobulin G2 Antibody as a Potential Target for COVID-19 Vaccine. *ImmunoTargets and therapy*, 9, 143-149. <https://doi.org/10.2147/ITT.S274746>

- Emary, K. R. W., Golubchik, T., Aley, P. K., Ariani, C. V., Angus, B., Bibi, S., Blane, B., Bonsall, D., Cicconi, P., Charlton, S., Clutterbuck, E. A., Collins, A. M., Cox, T., Darton, T. C., Dold, C., Douglas, A. D., Duncan, C. J. A., Ewer, K. J., Flaxman, A. L., ... Pollard, A. J. (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 (London, England)*, 397(10282), 1351–1362. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00628-0)
- Goyins, K. A., Yu, J. J., Papp, S. B., Beddard, R., Murthy, A. K., Chambers, J. P., & Arulanandam, B. P. (2022). Isotyping and quantitation of the humoral immune response to SARS-CoV-2. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.), 247(12), 1055–1060. <https://doi.org/10.1177/15353702221084966>
- Hayashi, H., Sun, J., Yanagida, Y., Otera, T., Kubota-Koketsu, R., Shioda, T., Ono, C., Matsuura, Y., Arase, H., Yoshida, S., Nakamaru, R., Ju, N., Ide, R., Tenma, A., Kawabata, S., Ehara, T., Sakaguchi, M., Tomioka, H., Shimamura, M., Okamoto, S., ... Nakagami, H. (2022). Preclinical study of a DNA vaccine targeting SARS-CoV-2. *Current research in translational medicine*, 70(4), 103348. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2022.103348>
- Kaur, S. P., & Gupta, V. (2020). COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Research*, 288. <https://doi.org/10.1016/J.VIRUSR.2020.198114>
- Kurtović, T., Ravlić, S., Štimac, A., Mateljak Lukačević, S., Hećimović, A., Kazazić, S., & Halassy, B. (2022). Efficient and Sustainable Platform for Preparation of a High-Quality Immunoglobulin G as an Urgent Treatment Option During Emerging Virus Outbreaks. *Frontiers in immunology*, 13, 889736. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.889736>
- Lazarus, R., Querton, B., Corbic Ramljak, I., Dewasthaly, S., Jaramillo, J. C., Dubischar, K., Krammer, M., Weisova, P., Hochreiter, R., Eder-Lingelbach, S., Taucher, C., Finn, A., Bethune, C., Boffito, M., Bula, M., Burns, F. M., Clark, R., Dasyam, D., Drysdale, S., ... Torku, D. (2022). Immunogenicity and safety of an inactivated whole-virus COVID-19 vaccine (VLA2001) compared with the adenoviral vector vaccine ChAdOx1-S in adults in the UK (COV- COMPARE): interim analysis of a randomised, controlled, phase 3, immunobridging trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(12), 1716–1727. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00502-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00502-3)
- Muhoza, P., Danovaro-Holliday, M. C., Diallo, M. S., Murphy, P., Sodha, S. V., Requejo, J. H., & Wallace, A. S. (2021). Routine Vaccination Coverage — Worldwide, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(43), 1495–1500. <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM7043A1>
- Reinig, S., Kuo, C., Wu, C. C., Huang, S. Y., Yu, J. S., & Shih, S. R. (2024). Specific long-term changes in anti-SARS-CoV-2 IgG modifications and antibody functions in mRNA, adenovector, and protein subunit vaccines. *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 2023.06.16.23291455. <https://doi.org/10.1101/2023.06.16.23291455>
- Stephenson, K. E., Le Gars, M., Sadoff, J., de Groot, A. M., Heerwegh, D., Truysers, C., Atyeo, C., Loos, C., Chandrashekar, A., McMahan, K., Tostanoski, L. H., Yu, J., Gebre, M. S., Jacob-Dolan, C., Li, Z., Patel, S., Peter, L., Liu, J., Borducchi, E.

N., Nkolola, J. P., ... Barouch, D. H. (2021). Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19. *JAMA*, 325(15), 1535–1544. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3645>

Ura, T., Okuda, K., & Shimada, M. (2014). Developments in Viral Vector-Based Vaccines. *Vaccines*, 2(3), 624–641. <https://doi.org/10.3390/VACCINE2030624>

PROFIL SUBKLAS IGG PADA INDIVIDU PENERIMA VAKSIN COVID19 PLATFORM VEKTOR VIRUS

by Karlina Mahardieni, et.al

Submission date: 19-Dec-2025 10:32AM (UTC+0700)

Submission ID: 2578270212

File name: Monica-Urutan_No._25_Vol._12_No._1_1.pdf (197.51K)

Word count: 2947

Character count: 16924

PROFIL SUBKLAS IGG PADA INDIVIDU PENERIMA VAKSIN COVID19 PLATFORM VEKTOR VIRUS

Karlina Mahardieni¹, Jihan Samira², Monica Dwi Hartanti^{3,4*}, Sisca³, Yani Kurniawan³, Syarif Hidayat⁴

¹Departemen Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

²Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

³Departemen Biologi Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

⁴Pusat Riset Biomedis, Badan Riset dan Inovasi Nasional

*)Email korespondensi : mdhartanti@trisakti.ac.id

Abstract: The Profile of IgG Subclass in Individuals receiving Covid19 Vaccine Platform Virus. The immune response post-COVID-19 vaccination varies due to the accelerated vaccine development process to address the ongoing COVID-19 pandemic. The aim of this study is to obtain data on the cellular immune response of individuals post-virus vector COVID-19 vaccination as supporting data for COVID-19 vaccination policy in Indonesia. The research method to be implemented involves the use of stored raw materials (BBT) in the form of plasma from individuals who received the virus vector COVID-19 vaccine, taken at six different time points. The ELISA method is used to assess the levels of immunoglobulin G subclasses present in the plasma of individuals who received the COVID-19 vaccination. Repeated one-way ANOVA or Friedman Test is used to analyze the mean differences in IgG subclass levels in 4 groups based on time. Results showed that the IgG1 subclass dominated the overall IgG subclass levels at the six-time points. There were significant differences in IgG1 and IgG2 levels based on time ($p < 0.0001$), but no significant differences were found in the IgG3 ($p = 0.276$) and IgG4 ($p = 0.967$) subclasses. This study indicates that the levels of IgG1 and IgG2 subclasses can be used as markers of increased immunity in individuals receiving the virus vector COVID-19 vaccine.

Keywords: COVID-19 vaccine, Virus vector, Humoral immunity, Subclass IgG

Abstrak: Profil Subklas Igg Pada Individu Penerima Vaksin Covid19 Platform Vektor Virus. Respon imun pasca vaksinasi COVID19 beragam dikarenakan proses pembuatan vaksin yang dipercepat untuk mengatasi pandemi COVID19 yang ada. Tujuan penelitian adalah untuk mendapatkan data respon imun seluler individu pasca vaksinasi COVID19 vektor virus sebagai data penunjang kebijakan vaksinasi COVID19 di Indonesia. Metode penelitian yang akan dilaksanakan adalah penggunaan bahan baku tersimpan (BBT) berupa plasma dari individu yang menerima vaksin COVID19 vektor virus yang diambil pada enam titik waktu yang berbeda. Metode Elisa digunakan untuk menilai kadar subklas imunoglobulin G yang ada dalam plasma individu yang menerima vaksinasi COVID19. Uji repeated one-way ANOVA atau Uji Friedman digunakan untuk menganalisa rerata beda kadar subklas IgG pada 4 kelompok berdasarkan waktu. Hasil menunjukkan bahwa subklas IgG1 mendominasi kadar keseluruhan subklas IgG pada keenam titik point waktu. Terdapat perbedaan yang bermakna kadar IgG1 dan IgG2 berdasarkan waktu ($p < 0,0001$), namun tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada subklas IgG3 ($p = 0,276$) dan IgG4 ($p = 0,967$). Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar subklas IgG1 dan IgG2 dapat dijadikan penanda peningkatan imunitas individu penerima vaksin COVID19 vektor virus.

Kata Kunci: Vaksin COVID-19, Vektor virus, Imunitas humoral, Subklas IgG

PENDAHULUAN

Pandemi COVID-19, yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang baru, telah menjadi masalah kesehatan internasional yang belum pernah terjadi sebelumnya sejak muncul pada akhir tahun 2019 (WHO, 2023). Untuk mengatasi pandemi ini, para ilmuwan telah berusaha keras untuk membuat vaksin yang dapat menghentikan penyebaran virus dan mengurangi kerusakan kesehatan dan ekonomi yang disebabkan oleh COVID-19. Hingga saat ini, sejumlah vaksin COVID-19 telah dikembangkan dan diizinkan untuk digunakan dalam situasi darurat atau dengan persetujuan penuh di berbagai negara di seluruh dunia (Muhoza et al., 2021). Untuk memicu respons imun yang melindungi, vaksin-vaksin ini menggunakan berbagai platform. Dua platform vaksin yang sangat dikenal dan populer adalah yang didasarkan pada penggunaan virus utuh yang diinaktifkan dan sistem vektor virus (Kaur & Gupta, 2020).

Beberapa vaksin COVID-19 dibuat menggunakan virus utuh yang telah diinaktifkan, di mana virus SARS-CoV-2 dibuat menjadi antigen vaksin (Lazarus et al., 2022). Salah satu vaksin yang tersedia di platform ini adalah CoronaVac dari Sinovac dan BBIBP-CorV dari Sinopharm. Dengan memperkenalkan sistem kekebalan tubuh ke berbagai antigen virus, vaksin ini memicu berbagai reaksi imun. Beberapa vaksin COVID-19 lainnya, seperti Oxford-AstraZeneca, Janssen dari Johnson & Johnson, dan Sputnik V dari Rusia, menggunakan vektor virus, atau adenovirus, untuk memasukkan materi genetik yang mengkode protein puncak SARS-CoV-2 ke dalam sel manusia (Emary et al., 2021; Ura et al., 2014). Materi genetik ini mengarahkan sel untuk menghasilkan protein puncak, yang kemudian dikenali oleh sistem kekebalan tubuh. Sangat penting untuk memahami respons imun yang dihasilkan oleh berbagai platform vaksin untuk mengoptimalkan strategi vaksinasi dan memastikan efikasi vaksin. Produksi antibodi, termasuk

antibodi immunoglobulin G (IgG), adalah bagian penting dari respons kekebalan. Untuk mengoptimalkan strategi vaksinasi dan memastikan efikasi vaksin, sangat penting untuk memahami respons imun yang dihasilkan oleh berbagai platform vaksin. Produksi antibodi, termasuk antibodi immunoglobulin G (IgG), merupakan komponen penting dari respons kekebalan.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain potong lintang yang dilakukan di Laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Penelitian telah disetujui dan lolos kaji etik oleh Komite Etik FK Universitas Indonesia dengan No. KET-1039/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2022.

Populasi penelitian adalah seluruh bahan biologi yang berasal dari individu penerima vaksin vektor virus dan tersimpan (BBT) dalam freezer -80C di laboratorium yang berasal dari sampel darah yang diambil pada enam waktu yang berbeda (*time point* = TP), yaitu sebelum (TP1) dan 14 hari setelah dosis vaksin pertama (TP2); sebelum (TP3), 1 bulan (TP4), 12 bulan (TP5) dan 18 bulan setelah dosis kedua (TP6) pemberian vaksinasi COVID19 pada subyek yang sama. Hanya sampel yang memiliki data lengkap yang diikutsertakan pada penelitian ini. Sampel yang hemolisi dikeluarkan dari penelitian.

Jumlah subyek yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah sebesar 17 subyek, yang akan dianalisis sebanyak 6 kali, berdasarkan TP yang merupakan waktu pengambilan sampel. Dengan demikian, total sampel yang dianalisis adalah 408 sampel untuk keempat subkelas IgG (IgG1, IgG2, IgG3 dan IgG4).

Metode ELISA subkelas IgG digunakan untuk memeriksa subkelas IgG dalam serum. Setiap subunit immunoglobulin IgG1, IgG2, IgG3, dan IgG4 dimasukkan ke dalam sumur dan diadsorpsi ke dasar sumur mikrotiter.

Kemudian, sampel, kontrol, atau sample ditambahkan ke dalam sumur dan berikatan dengan subunit IgG yang diimmobilisasi. Setelah pencucian, IgG anti-human yang terkonjugasi ke HRP ditambahkan. Setelah dicuci lagi, larutan substrat TMB yang bereaksi dengan kompleks ditambahkan untuk menghasilkan sinyal yang dapat diukur. Intensitas sinyal sebanding dengan konsentrasi target dalam spesimen asli.

Uji *Repeated Measure* Oneway ANOVA digunakan untuk menentukan apakah kadar Subklas IgG rerata di antara keenam titik waktu yang berbeda jika data terdistribusi normal. Jika tidak, uji Friedman digunakan. Standar signifikan untuk perhitungan statistik adalah nilai $p < 0.05$.

HASIL

Karakteristik subjek penelitian yang diamati pada penelitian ini terdiri dari variabel jenis kelamin, usia, dan Pendidikan (Tabel 1). Ketiga variabel ini hanya diamati pada saat pengumpulan data pertama karena merupakan karakteristik yang bersifat permanen selama pengamatan dilakukan. Subjek penelitian sebagian besar adalah perempuan (81,25%) dan hampir seluruh subjek penelitian berusia <45 tahun (75%). Dari segi pendidikan, sebagian besar subjek penelitian termasuk kategori berpendidikan rendah yaitu sampai dengan lulusan SMP/ sederajat (81,25%).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Total (n)	Persentase (%)
nis kelamin		
Laki-laki	3	18,75
Perempuan	13	81,25
Usia		
< 45 tahun	12	75,0
45 – 60 tahun	3	18,75
> 60 tahun	1	6,25
endidikan Rendah		
Tinggi	13	81,25
	3	18,75

Kadar subklas IgG dari masing-masing TP menunjukkan pola yang meningkat seiring dengan waktu (Tabel 2). Peningkatan subklas IgG1 terlihat paling tinggi dibandingkan dengan subklas IgG lainnya, yaitu hampir sebanyak 4 point, terutama pada TP terakhir (18 bulan sesudah vaksin

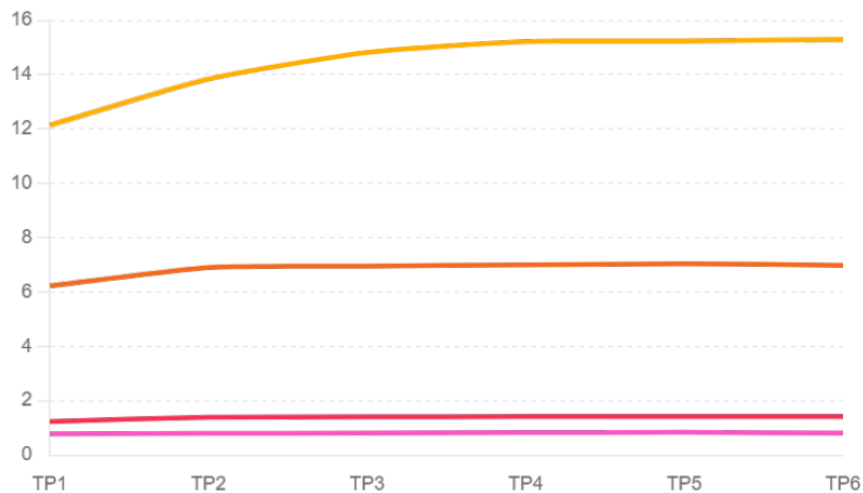
kedua) (Gambar 1). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar subklas IgG1 dan IgG2 pada setiap TP dengan kedua $p < 0,0001$. Namun tidak terdapat perbedaan bermakna pada setiap TP untuk kadar subklas IgG3 ($p=0,276$) dan IgG4 ($p=0,967$).

Tabel 2. Kadar Subkelas IgG sebelum dan pasca pemberian vaksin Covid-19

Subklas IgG	TP 1	TP 2	TP 3	TP 4	TP 5	TP 6	Nilai P
1 IgG1	12,14	13,84	14,81	15,21	15,24	15,29	$<0,0001$
2 IgG2	6,30	6,90	6,96	7,00	7,04	6,98	$<0,0001^*$
3 IgG3	1,24	1,39	1,41	1,42	1,43	1,42	0,276
4 IgG4	0,78	0,80	0,81	0,83	0,84	0,81	0,967

Uji statistik dilakukan dengan Uji Friedman.

*Uji statistik dengan *Repeated measure* Oneway ANOVA



Gambar 1. Pola rerata kadar subklas IgG berdasarkan 6 TP (Time Point)

(■ = IgG1, ■ = IgG2, ■ =IgG3, ■ = IgG4)

PEMBAHASAN

IgG (Immunoglobulin G) adalah jenis antibodi yang paling melimpah dalam sirkulasi darah manusia. IgG terbagi menjadi empat subkelas yang berbeda, yaitu IgG1, IgG2, IgG3, dan IgG4. Untuk subklas IgG1, hasil menunjukkan adanya peningkatan yang bermakna sepanjang pemberian vaksin dosis satu dan sampai 18 bulan setelah dosis vaksin yang kedua. IgG1 adalah subkelas yang paling melimpah dalam darah manusia. IgG1 memiliki afinitas yang tinggi terhadap antigen dan berperan dalam respons imun terhadap infeksi bakteri dan virus. IgG1 juga memiliki kemampuan untuk melintasi plasenta, memberikan perlindungan kepada janin dari infeksi yang dibawa oleh ibu (Kurtović et al. 2022). Peningkatan kadar IgG1 mungkin menunjukkan adanya respons imun yang kuat terhadap antigen tertentu. Ini bisa terjadi dalam kasus infeksi, vaksinasi, atau kondisi autoimun. Namun, peningkatan ini juga bisa disebabkan oleh beberapa kondisi patologis seperti penyakit autoimun, alergi, atau inflamasi. Kadar IgG1 yang rendah dapat mengindikasikan

defisiensi imun primer (misalnya, Sindrom Wiskott-Aldrich) atau sekunder (misalnya, HIV/AIDS, pengobatan imunosupresif) (Goyins et al. 2022).

IgG2 berperan dalam melawan infeksi bakteri, terutama infeksi yang disebabkan oleh bakteri polisakarida seperti *Haemophilus influenzae* dan *Streptococcus pneumoniae*. Kadar IgG2 terlihat mencapai puncak pada TP5, yaitu pada 12 bulan setelah pemberian vaksin kedua. IgG2 memiliki peran penting dalam respons imun terhadap infeksi yang terutama melibatkan fagositosis. Peningkatan IgG2 di atas nilai normal dapat terjadi dalam kondisi seperti infeksi bakteri yang kronis, infeksi virus tertentu, atau penyakit autoimun (Andualem et al. 2020). Kadar IgG2 yang rendah sering dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi bakteri, terutama infeksi dengan bakteri yang mengandalkan respons imun yang dimediasi oleh IgG2 (misalnya, infeksi bakteri *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) (Goyins et al. 2022).

IgG3 memiliki afinitas yang sangat tinggi terhadap antigen dan memiliki struktur panjang yang

memungkinkannya untuk menangkap antigen dalam jumlah besar. IgG3 berperan dalam melawan infeksi virus dan bakteri, serta memberikan perlindungan yang kuat terhadap infeksi. Peningkatan kadar IgG3 jarang terjadi dan bisa menjadi tanda adanya respons imun yang kuat terhadap antigen tertentu, seperti infeksi virus atau reaksi alergi (Al-Suhaimi et al. 2021). Kadar IgG3 yang rendah tidak selalu memiliki implikasi klinis yang jelas, tetapi dapat mengurangi kemampuan tubuh untuk melawan infeksi virus tertentu (Hayashi et al. 2022).

IgG4 memiliki kemampuan untuk membentuk kompleks antigen-antibodi yang tidak terlalu reaktif. IgG4 ditemukan dalam jumlah yang lebih kecil dalam sirkulasi darah dan terlibat dalam respons imun terhadap alergi dan penyakit autoimun. IgG4 juga berperan dalam regulasi imun untuk mencegah respons imun berlebihan terhadap antigen. Peningkatan kadar IgG4 mungkin menunjukkan reaksi alergi atau kondisi inflamasi kronis seperti penyakit autoimun, penyakit paru-paru berat (misalnya asma, penyakit paru obstruktif kronis), atau penyakit hati (misalnya, sirosis hati) (Akhtar et al. 2023). Kadar IgG4 yang rendah jarang terjadi dan belum sepenuhnya dipahami. Namun, penurunan kadar IgG4 dapat ditemukan pada beberapa kondisi, termasuk defisiensi imun primer dan sekunder, serta beberapa penyakit autoimun.

Keterbatasan penelitian ini adalah pemilihan subyek yang hanya menggunakan satu jenis vaksin, yaitu vaksin vector virus, sehingga tidak dapat mewakili keanekaragaman subklas IgG terhadap respon imun vaksin COVID19 secara keseluruhan.

KESIMPULAN

Nilai IgG1 dan IgG2 menunjukkan perubahan signifikan sepanjang time point yang diukur (TP1 hingga TP6) pada penerima vaksin COVID19 platform virus. Hal ini menunjukkan bahwa faktor waktu merupakan penentu kadar kedua

subklas IgG (IgG1 dan IgG2). Namun, kadar IgG3 dan IgG4 menunjukkan kestabilan nilai masing-masing subklas IgG dalam periode tersebut. Stabilitas nilai subklas IgG ini dapat mengindikasikan bahwa kondisi yang diukur dalam periode waktu yang berbeda tersebut tidak mempengaruhi konsentrasi atau kadar subklas IgG. Oleh karena itu, kadar IgG1 dan IgG2 dapat digunakan sebagai penanda peningkatan imunitas pada individu yang diberikan vaksin platform. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk mencari faktor lain yang menentukan kadar subklas IgG pada penerima vaksin COVID19, terutama IgG3 dan IgG4.

DAFTAR PUSTAKA

- Akhtar, M., Islam, M. R., Khaton, F., Soltana, U. H., Jafrin, S. A., Rahman, S. I. A., Tauheed, I., Ahmed, T., Khan, I. I., Akter, A., Khan, Z. H., Islam, M. T., Khanam, F., Biswas, P. K., Ahmmed, F., Ahmed, S., Rashid, M. M., Hossain, M. Z., Alam, A. N., Alamgir, A. S. M., ... Qadri, F. (2023). Appearance of tolerance-induction and non-inflammatory SARS-CoV-2 spike-specific IgG4 antibodies after COVID-19 booster vaccinations. *Frontiers in immunology*, 14, 1309997. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1309997>
- Al-Suhaimi, E. A., Aljafary, M. A., Alkhulaifi, F. M., Aldossary, H. A., Alshammari, T., Al-Qaaneh, A., Aldahhan, R., Alkhalifah, Z., Gaymalov, Z. Z., Shehzad, A., & Homeida, A. M. (2021). Thymus Gland: A Double Edge Sword for Coronaviruses. *Vaccines*, 9(10), 1119. <https://doi.org/10.3390/vaccines9101119>
- Andualem, H., Kiros, M., Getu, S., & Hailemichael, W. (2020). Immunoglobulin G2 Antibody as a Potential Target for COVID-19 Vaccine. *ImmunoTargets and therapy*, 9, 143–149. <https://doi.org/10.2147/ITT.S274746>

- Emary, K. R. W., Golubchik, T., Aley, P. K., Ariani, C. V., Angus, B., Bibi, S., Blane, B., Bonsall, D., Cicconi, P., Charlton, S., Clutterbuck, E. A., Collins, A. M., Cox, T., Darton, T. C., Dold, C., Douglas, A. D., Duncan, C. J. A., Ewer, K. J., Flaxman, A. L., ... Pollard, A. J. (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 (London, England)*, 397(10282), 1351–1362. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00628-0)
- Goyins, K. A., Yu, J. J., Papp, S. B., Beddard, R., Murthy, A. K., Chambers, J. P., & Arulanandam, B. P. (2022). Isotyping and quantitation of the humoral immune response to SARS-CoV-2. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 247(12), 1055–1060. <https://doi.org/10.1177/15353702211084966>
- Hayashi, H., Sun, J., Yanagida, Y., Otera, T., Kubota-Koketsu, R., Shioda, T., Ono, C., Matsuura, Y., Arase, H., Yoshida, S., Nakamaru, R., Ju, N., Ide, R., Tenma, A., Kawabata, S., Ehara, T., Sakaguchi, M., Tomioka, H., Shimamura, M., Okamoto, S., ... Nakagami, H. (2022). Preclinical study of a DNA vaccine targeting SARS-CoV-2. *Current research in translational medicine*, 70(4), 103348. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2022.103348>
- Kaur, S. P., & Gupta, V. (2020). COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Research*, 288. <https://doi.org/10.1016/J.VIRUSR.2020.198114>
- Kurtović, T., Ravlić, S., Štimac, A., Mateljak Lukačević, S., Hećimović, A., Kazazić, S., & Halassy, B. (2022). Efficient and Sustainable Platform for Preparation of a High-Quality Immunoglobulin G as an Urgent Treatment Option During Emerging Virus Outbreaks. *Frontiers in immunology*, 13, 889736. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.889736>
- Lazarus, R., Querton, B., Corbic Ramljak, I., Dewasthaly, S., Jaramillo, J. C., Dubischar, K., Krammer, M., Weisova, P., Hochreiter, R., Eder-Lingelbach, S., Taucher, C., Finn, A., Bethune, C., Boffito, M., Bula, M., Burns, F. M., Clark, R., Dasyam, D., Drysdale, S., ... Torku, D. (2022). Immunogenicity and safety of an inactivated whole-virus COVID-19 vaccine (VLA2001) compared with the adenoviral vector vaccine ChAdOx1-S in adults in the UK (COV- COMPARE): interim analysis of a randomised, controlled, phase 3, immunobridging trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(12), 1716–1727. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00502-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00502-3)
- Muhoza, P., Danovaro-Holliday, M. C., Diallo, M. S., Murphy, P., Sodha, S. V., Requejo, J. H., & Wallace, A. S. (2021). Routine Vaccination Coverage — Worldwide, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(43), 1495–1500. <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM7043A1>
- Reinig, S., Kuo, C., Wu, C. C., Huang, S. Y., Yu, J. S., & Shih, S. R. (2024). Specific long-term changes in anti-SARS-CoV-2 IgG modifications and antibody functions in mRNA, adenovector, and protein subunit vaccines. *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 2023.06.16.23291455. <https://doi.org/10.1101/2023.06.16.23291455>
- Stephenson, K. E., Le Gars, M., Sadoff, J., de Groot, A. M., Heerwegh, D., Truysers, C., Atyeo, C., Loos, C., Chandrashekar, A., McMahan, K., Tostanoski, L. H., Yu, J., Gebre, M. S., Jacob-Dolan, C., Li, Z., Patel, S., Peter, L., Liu, J., Borducchi, E.

- N., Nkolola, J. P., ... Barouch, D. H. (2021). Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19. *JAMA*, 325(15), 1535–1544. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3645>
- Ura, T., Okuda, K., & Shimada, M. (2014). Developments in Viral Vector-Based Vaccines. *Vaccines*, 2(3), 624–641. <https://doi.org/10.3390/VACCINE52030624>

PROFIL SUBKLAS IGG PADA INDIVIDU PENERIMA VAKSIN COVID19 PLATFORM VEKTOR VIRUS

ORIGINALITY REPORT

4%

SIMILARITY INDEX

3%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

doaj.org

Internet Source

1%

2

"EUROANAESTHESIA 2006: Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiology, Madrid, Spain, June 3-6, 2006", European Journal of Anaesthesiology, 06/2006

Publication

1%

3

pt.scribd.com

Internet Source

1%

4

dedidwitagama.wordpress.com

Internet Source

1%

5

docplayer.es

Internet Source

1%

6

dosen.narotama.ac.id

Internet Source

1%

7

Nur Anniesa Indayani Imran, Rita Khairani, Febrina Susanti. "Hubungan tingkat kontrol dengan arus puncak ekspirasi pada pasien asma", Jurnal Biomedika dan Kesehatan, 2018

Publication

1%

Exclude quotes On

Exclude bibliography On

Exclude matches

< 10 words