

**SKRIPSI**

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN -308 G/A  
TNF- $\alpha$  DAN KARAKTERISTIK TITER  
ANTIBODI PEGAWAI UNIVERSITAS  
SRIWIJAYA PASCAVAKSINASI  
SARS-COV-2 KEDUA**



**Sri Mulia Sholiati Harseno  
04011281823141**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2021**

**SKRIPSI  
IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN -308 G/A  
TNF- $\alpha$  DAN KARAKTERISTIK TITER  
ANTIBODI PEGAWAI UNIVERSITAS  
SRIWIJAYA PASCAVAKSINASI  
SARS-CoV-2 KEDUA**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh  
gelar Sarjana Kedokteran**



**OLEH**

**SRI MULIA SHOLIATI HARSEN  
04011281823141**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2021**

## HALAMAN PENGESAHAN

IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN -308 G/A  
TNF- $\alpha$  DAN KARAKTERISTIK TITER  
ANTIBODI PEGAWAI UNIVERSITAS  
SRIWIJAYA PASCAVAKSINASI  
SARS-COV-2 KEDUA

Oleh:

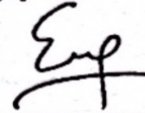
**Sri Mulia Sholiati Harseno**  
04011281823141

### SKRIPSI

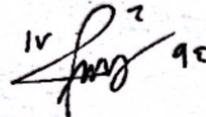
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana kedokteran

Palembang, 10 Januari 2022  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Pembimbing I**  
**Dr. Ella Amalia, M.Kes**  
NIP. 198410142010122007



**Pembimbing II**  
**Msy. Farah Diba, S.Si, M.Biomed**  
NIP. 199406172019032020



**Penguji I**  
**dr. Tia Sabrina, M.Biomed**  
NIP. 198804042015042006



**Penguji II**  
**dr. Rachmat Hidayat, M.Sc**  
NIP. 19870521201221002

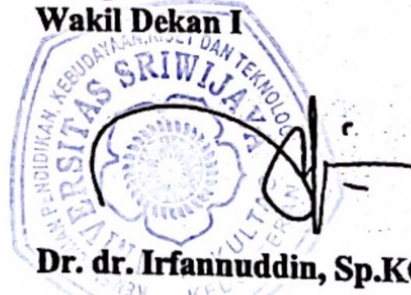


**Ketua Program Studi**  
**Pendidikan Dokter**



**dr. Susilawati, M.Kes**  
NIP. 197802272 201012 2 001

**Mengetahui,**  
**Wakil Dekan I**



**Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked**  
NIP. 19730613 199903 1 001

## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul "Identifikasi Polimorfisme Gen -308 G/A TNF- $\alpha$  dan Karakteristik Titer Antibodi Pegawai Universitas Sriwijaya Pasca Vaksinasi SARS-COV-2 Kedua" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 10 Januari 2022.

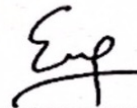
Palembang, 10 Januari 2022

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

**Pembimbing I**

**Dr. Ella Amalia, M.Kes**

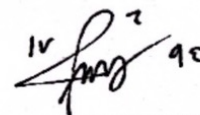
**NIP. 198410142010122007**



**Pembimbing II**

**Msy. Farah Diba, S.Si, M.Biomed**

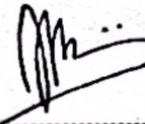
**NIP. 199406172019032020**



**Penguji I**

**dr. Tia Sabrina, M.Biomed**

**NIP. 198804042015042006**



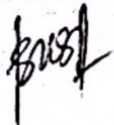
**Penguji II**

**dr. Rachmat Hidayat, M.Sc**

**NIP. 19870521201221002**



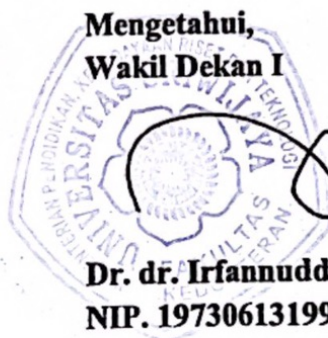
**Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter**



**dr. Susilawati, M.Kes**

**NIP. 1978022722010122001**

**Mengetahui,  
Wakil Dekan I**



**Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked**

**NIP. 197306131999031001**

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Sri Mulia Sholiati Harseno  
NIM : 04011281823141  
Judul : Identifikasi Polimorfisme Gen -308 G/A TNF Alpha dan Karakteristik Titer Antibodi Pegawai Universitas Sriwijaya Pasca Vaksinasi SARS-COV-2 Kedua

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



**Palembang, 10 Januari 2021**



**Sri Mulia Sholiati Harseno**

## **HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI**

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Sri Mulia Sholiati Harseno

NIM : 04011281823141

Judul : Identifikasi Polimorfisme Gen -308 G/A TNF Alpha dan Karakteristik Titer Antibodi Pegawai Universitas Sriwijaya Pasca Vaksinasi SARS-COV-2 Kedua

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (Corresponding author).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

**Palembang, 10 Januari 2021**



**Sri Mulia Sholiati Harseno**

## ABSTRAK

# IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN -308 G/A TNF- $\alpha$ DAN KARAKTERISTIK TITER ANTIBODI PEGAWAI UNIVERSITAS SRIWIJAYA PASCAVAKSINASI SARS-CoV-2 KEDUA

(Sri Mulia Sholiati Harseno, 10 Januari, 2022)  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang:** SARS-CoV-2 menjadi penyebab masalah kesehatan utama dunia saat ini. Vaksin yang efektif dapat mencegah dan mengatasi suatu penyakit. Keefektifan vaksin dapat dilihat dari titer antibodi yang terbentuk setelah vaksinasi. TNF- $\alpha$  merupakan sitokin kuat yang berperan saat inflamasi oleh pajanan antigen dan secara tidak langsung membantu sel B untuk menghasilkan antibodi. Polimorfisme pada promotor TNF- $\alpha$  mempengaruhi jumlah sekresi TNF- $\alpha$ , yang mana secara tidak langsung juga mempengaruhi keefektifan suatu vaksin. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui distribusi polimorfisme pada titik -308 TNF- $\alpha$  dan karakteristik titer antibodi pegawai Universitas Sriwijaya setelah vaksinasi vaksin inaktif SARS-CoV-2 dosis kedua.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional. Sampel diambil dari pegawai Universitas Sriwijaya yang sudah melakukan vaksinasi SARS-CoV-2 kedua pada periode Maret-Agustus 2021. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan titer antibodi dengan metode CMIA dan pemeriksaan genotipe dengan metode PCR-RFLP.

**Hasil:** Didapatkan sebanyak 25 sampel yang dapat teridentifikasi. Hasil penelitian genotipe ditemukan genotipe GG sebanyak 18 sampel (72%), AG 4 sampel (16%), dan AA 3 sampel (12%). Pada kategori titer antibodi IgG didapatkan kategori rendah 15 sampel (60%) dan kategori tinggi 10 sampel (40%). Pada genotipe GG terdapat 7 sampel dengan titer IgG kategori rendah, genotipe AG seimbang antara kategori tinggi dan rendah, dan genotipe AA 2 orang dengan titer IgG kategori tinggi.

**Kesimpulan:** Mayoritas sampel memiliki genotipe *wildtype* homozigot (GG) dan sebagian besar sampel memiliki titer antibodi IgG kategori rendah setelah vaksinasi vaksin inaktif SARS-CoV-2 dosis kedua.

**Kata Kunci:** TNF- $\alpha$ , titik -308, IgG, SARS-CoV-2

## ABSTRACT

### THE IDENTIFICATION OF POLYMORPHISM GENE -308 G/A TNF-A AND ANTIBODY TITER CHARACTERISTICS OF SRIWIJAYA UNIVERSITY EMPLOYEES AFTER THE SECOND POST-COV-2 VACCINATION

(Sri Mulia Sholiati Harseno, January, 2022)  
Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

**Background:** SARS-CoV-2 is the leading cause of world health problems today. Effective vaccines can prevent and treat a disease. The effectiveness of the vaccine can be seen from the antibody titers formed after vaccination. TNF- $\alpha$  is a powerful cytokine that plays a role when inflamed by antigen exposure and indirectly helps B cells to make antibodies. Polymorphism in TNF- $\alpha$  promoters affects the amount of TNF- $\alpha$  secretion, which indirectly also affects the effectiveness of a vaccine. The purpose of this research was to find out the distribution of polymorphism at the point of -308 TNF- $\alpha$  and the characteristic antibody titers of Sriwijaya University employees after the vaccination of the second dose of SARS-CoV-2 inactivated vaccine.

**Method:** This research was an observational descriptive study. The sample was taken from employees of Sriwijaya University who had carried out the second SARS-CoV-2 vaccination in the period March-August 2021. Furthermore, antibody titers examination with CMIA method and genotype examination with PCR-RFLP method.

**Result:** There were 25 identifiable samples. The results of the genotype research found GG genotypes as many as 18 samples (72%), AG 4 samples (16%), and AA 3 samples (12%). In the categorization of IgG antibody titers were obtained a low category of 15 samples (60%) and a high category of 10 samples (40%). In the GG genotype there were 7 samples with low category IgG titers, AG genotypes balanced between high and low categories, and genotype AA 2 people with high category IgG titers.

**Conclusion:** The majority of the samples had homozygous wildtype genotype (GG) and most of the samples had low-category IgG antibody titers after the second dose of SARS-CoV-2 inactivated vaccine vaccination.

**Keywords:** TNF- $\alpha$ , point of -308, IgG, SARS-CoV-2



## RINGKASAN

PENDIDIKAN DOKTER UMUM, FAKULTAS KEDOKTERAN,  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
Karya Tulis Ilmiah berupa Skripsi, 10 Januari 2022

Sri Mulia Sholiati Harseno; Dibimbing oleh dr. Ella Amalia, M.kes dan Msy. Farah Diba, S.Si, M.Si

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.  
xx + 70 halaman, 6 tabel, 5 gambar, 10 lampiran

### RINGKASAN

SARS-CoV-2 menjadi penyebab masalah kesehatan utama dunia saat ini. Vaksin yang efektif dapat mencegah dan mengatasi suatu penyakit. Keefektifan vaksin dapat dilihat dari titer antibodi yang terbentuk setelah vaksinasi. TNF- $\alpha$  merupakan sitokin kuat yang berperan saat inflamasi oleh pajanan antigen dan secara tidak langsung membantu sel B untuk menghasilkan antibodi. Polimorfisme pada promotor TNF- $\alpha$  mempengaruhi jumlah sekresi TNF- $\alpha$ , yang mana secara tidak langsung juga mempengaruhi keefektifan suatu vaksin. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui distribusi polimorfisme pada titik -308 TNF- $\alpha$  dan karakteristik titer antibodi pegawai Universitas Sriwijaya setelah vaksinasi vaksin inaktif SARS-CoV-2 dosis kedua. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional. Sampel diambil dari pegawai Universitas Sriwijaya yang sudah melakukan vaksinasi SARS-CoV-2 kedua pada periode Maret-Agustus 2021. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan titer antibodi dengan metode CMIA dan pemeriksaan genotipe dengan metode PCR-RFLP. Didapatkan sebanyak 25 sampel yang dapat teridentifikasi. Hasil penelitian genotipe ditemukan genotipe GG sebanyak 18 sampel (72%), AG 4 sampel (16%), dan AA 3 sampel (12%). Pada kategori titer antibodi IgG didapatkan kategori rendah 15 sampel (60%) dan kategori tinggi 10 sampel (40%). Pada genotipe GG terdapat 7 sampel dengan titer IgG kategori rendah, genotipe AG seimbang antara kategori tinggi dan rendah, dan genotipe AA 2 orang dengan titer IgG kategori tinggi. Mayoritas sampel memiliki genotipe *wildtype* homozigot (GG) dan sebagian besar sampel memiliki titer antibodi IgG kategori rendah setelah vaksinasi vaksin inaktif SARS-CoV-2 dosis kedua.

Kata kunci: TNF- $\alpha$ , titik -308, IgG, SARS-CoV-2

## SUMMARY

MEDICAL EDUCATION STUDY PROGRAM, FACULTY OF MEDICINE,  
SRIWIJAYA UNIVERISTY

Scientific paper in the form of skripsi, 10 January 2022

Sri Mulia Sholiati Harseno; Supervised by dr. Ella Amalia, M.Kes and Msy. Farah Diba, S.Si, M.Si

Medical Education Study Program, Faculty Of Medicine, Sriwijaya University  
xx + 70 pages, 6 tables, 5 pictures, 8 attachments.

### SUMMARY

SARS-CoV-2 is the leading cause of world health problems today. Effective vaccines can prevent and treat a disease. The effectiveness of the vaccine can be seen from the antibody titers formed after vaccination. TNF- $\alpha$  is a powerful cytokine that plays a role when inflamed by antigen exposure and indirectly helps B cells to make antibodies. Polymorphism in TNF- $\alpha$  promoters affects the amount of TNF- $\alpha$  secretion, which indirectly also affects the effectiveness of a vaccine. The purpose of this research was to find out the distribution of polymorphism at the point of -308 TNF- $\alpha$  and the characteristic antibody titers of Sriwijaya University employees after the vaccination of the second dose of SARS-CoV-2 inactivated vaccine. This research was an observational descriptive study. The sample was taken from employees of Sriwijaya University who had carried out the second SARS-CoV-2 vaccination in the period March-August 2021. Furthermore, antibody titers examination with CMIA method and genotype examination with PCR-RFLP method. There were 25 identifiable samples. The results of the genotype research found GG genotypes as many as 18 samples (72%), AG 4 samples (16%), and AA 3 samples (12%). In the categorization of IgG antibody titers were obtained a low category of 15 samples (60%) and a high category of 10 samples (40%). In the GG genotype there were 7 samples with low category IgG titers, AG genotypes balanced between high and low categories, and genotype AA 2 people with high category IgG titers. The majority of the samples had homozygous wildtype genotype (GG) and most of the samples had low-category IgG antibody titers after the second dose of SARS-CoV-2 inactivated vaccine vaccination.

Keywords: TNF- $\alpha$ , point of -308, IgG, SARS-CoV-2

## KATA PENGANTAR

Dengan menyebut nama Allah subhanahu wa ta'ala yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, penulis mengucapkan puja dan puji syukur atas kehadiran-Nya, yang telah melimpahkan rahmat, hidayah, dan karunia-Nya kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian skripsi dengan judul “Identifikasi Polimorfisme Gen -308 G/A TNF- $\alpha$  dan Karakteristik Titer Antibodi Pegawai Universitas Sriwijaya Pascavaksinasi SARS-CoV-2 Kedua”.

Penelitian ini merupakan salah satu syarat yang harus dipenuhi mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Sriwijaya dalam Tugas Akhir. Usulan penelitian ini disusun atas kerja sama dan berkat bantuan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penyusun mengucapkan terima kasih kepada:

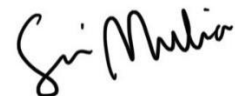
1. dr. Ella Amalia, M.Kes dan ibu Msy. Farah Diba, S.Si, M.Biomed selaku Dosen Pembimbing yang telah memberi banyak kesempatan kepada penulis untuk memberikan arahan dan masukan di sela waktu yang berharga, sehingga penelitian skripsi ini dapat dilaksanakan dengan baik.
2. Kedua orang tua penulis yang sangat disayangi, Bapak Harseno dan Mama Juni Zenora sebagai madrasah pertama penulis, yang telah merawat dan membesarkan penulis dengan penuh kasih sayang serta selalu mendoakan, sehingga penulis mampu berada di titik sekarang dan dapat menyelesaikan penelitian skripsi ini.
3. Adik dan kakak penulis, Diah Fitri Harseno dan Muhammad Jamil Harseno yang telah membantu dan mendukung penulis untuk menyelesaikan penelitian skripsi ini.
4. Semua teman dan sahabat penulis yang sangat disayangi, terutama: Nindya, Gheza, dan Ayesha yang sudah membantu dan mendukung saya untuk menyelesaikan usulan penelitian skripsi ini.
5. Sepupu terdekat penulis Ayu Andini Oktarina yang telah membantu dan mendukung penulis untuk menyelesaikan penelitian skripsi ini.
6. Semua pihak yang telah mendukung, membantu, dan mendoakan penulis dalam menyelesaikan penelitian skripsi ini yang tidak dapat disebutkan semuanya

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih belum sempurna, baik dari segi materi maupun tata cara penulisannya. Oleh karena itu, penulis bersedia menerima kritikan dan saran yang pada akhirnya dapat membuat skripsi ini menjadi lebih baik lagi.

Akhir kata, semoga tulisan ini dapat benar-benar bermanfaat bagi para pembaca umumnya serta bagi penulis sendiri pada khususnya.

Palembang, 10 Januari, 2022

Penulis

A handwritten signature in black ink that reads "Sri Mulia". The signature is written in a cursive, flowing style.

Sri Mulia Sholiati Harseno

NIM 04011281823141

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>SKRIPSI.....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>vii</b>
<b>RINGKASAN .....</b>	<b>viii</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>ix</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xviii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.3.1 Tujuan Umum .....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis .....	4
1.4.2 Manfaat Kebijakan .....	4
1.4.3 Manfaat Subjek .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
2.1 COVID-19.....	5
2.1.1 Definisi .....	5

2.1.2	Epidemiologi .....	5
2.1.3	Etiologi .....	6
2.1.5	Pencegahan .....	7
2.2	Imunisasi .....	8
2.2.1	Pengertian Imunisasi .....	8
2.2.3	Respons Imun .....	11
2.4	Ekspresi Gen .....	14
2.5	Mutasi dan Polimorfisme .....	15
2.6	TNF- $\alpha$ .....	16
2.6.1	Pengertian TNF- $\alpha$ .....	16
2.6.2	Polimorfisme Gen -308 G/A TNF- $\alpha$ .....	17
2.6.3	Pemeriksaan Gen -308 G/A TNF- $\alpha$ Dengan Metode PCR dan RFLP .....	18
2.7	Kerangka Teori .....	20
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>		<b>21</b>
3.1	Jenis Penelitian .....	21
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	21
3.3	Populasi dan Sampel .....	21
3.3.1	Populasi .....	21
3.3.2	Sampel .....	22
3.3.2.1	Besar Sampel .....	22
3.3.2.2	Cara Pengambilan Sampel .....	22
3.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	22
3.4.1	Kriteria Inklusi .....	22
3.4.2	Kriteria Eksklusi .....	22
3.5	Variabel Penelitian .....	23
3.6	Definisi Operasional .....	23
3.7	Cara Pengumpulan Data .....	24
3.7.1	Pengumpulan Data .....	24
3.7.2	Polimorfisme Gen -308 G/A TNF- $\alpha$ .....	24
3.7.2.1	Pengambilan Darah .....	24

3.7.2.2	Isolasi DNA .....	25
3.7.2.3	Desain Primer .....	26
3.7.2.4	Polymerase Chain Reaction (PCR) .....	26
3.7.2.5	Deteksi Produk PCR Dengan Elektroforesis Gel Agarosa.....	26
3.7.2.6	Deteksi Polimorfisme Gen -308 G/A TNF- $\alpha$ dengan Metode RFLP .....	27
3.7.3	Titer Antibodi.....	27
3.7.3.1	Pengambilan Darah .....	27
3.7.3.2	Serum Darah.....	27
3.7.3.3	Perhitungan Titer IgG Dengan Metode CMIA.....	28
3.8	Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	28
3.8.1	Analisis Univariat.....	29
3.8.2	Analisis Tabulasi Silang.....	29
3.9	Alur Kerja Penelitian .....	30
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>31</b>
4.1	Hasil Penelitian.....	31
4.1.1	Distribusi Frekuensi Karakteristik Dasar .....	31
4.1.2	Distribusi Genotipe .....	32
4.1.3	Distribusi Kategori Titer Antibodi IgG.....	34
4.1.4	Distribusi Titer Antibodi IgG berdasarkan Karakteristik Dasar .....	35
4.1.5	Distribusi Titer Antibodi berdasarkan Genotipe .....	36
4.2	Pembahasan .....	37
4.2.1	Distribusi Genotipe .....	37
4.2.2	Distribusi Kategori Titer Antibodi IgG.....	39
4.2.3	Pembahasan Distribusi Titer Antibodi IgG Berdasarkan Karakteristik Dasar .....	41
4.2.4	Pembahasan Distribusi Titer Antibodi IgG Berdasarkan Genotipe ....	43
4.3	Keterbatasan Penelitian .....	44
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>		<b>44</b>
5.1	Kesimpulan .....	44
5.2	Saran .....	44

<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>46</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>55</b>



## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 3.1. Definisi Operasional Variabel.....	23
Tabel 4.1. Distribusi Frekuensi Karakteristik Dasar .....	32
Tabel 4.2. Distribusi Frekuensi Genotipe Polimorfisme Gen -308 G/A TNF- $\alpha$	34
Tabel 4.3. Distribusi Frekuensi Kategori Titer Antibodi IgG .....	35
Tabel 4.4. Distribusi Frekuensi Titer Antibodi IgG Berdasarkan Karakteristik	36
Tabel 4.5. Distribusi Frekuensi Titer Antibodi IgG Berdasarkan Genotipe ....	37

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2.1. Struktur Virus SARS-CoV-2.....	6
Gambar 2.2. Kerangka Teori.....	20
Gambar 3.1. Alur Kerja Penelitian.....	30
Gambar 4.1. Hasil PCR.....	33
Gambar 4.2. Hasil RFLP.....	33

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Informasi Penelitian dan Formulir Persetujuan .....	53
Lampiran 2.	Lembar Persetujuan <i>Informed Consent</i> .....	57
Lampiran 3.	Formulir Kuesioner Penelitian .....	58
Lampiran 4.	Output SPSS .....	61
Lampiran 5.	Sertifikat Etik.....	64
Lampiran 6.	Surat Keterangan Izin Penelitian Dosen Pembimbing .....	65
Lampiran 7.	Lembar Konsultasi.....	66
Lampiran 8.	Lembar Persetujuan Sidang Skripsi.....	67
Lampiran 9.	Hasil Pemeriksaan Plagiarisme .....	68
Lampiran 10.	Daftar Riwayat Hidup.....	69

## DAFTAR SINGKATAN

ACE2: *Angiotensin Converting Enzyme 2*

ADE: *Antibody-Dependent Enhancement*

APC: *Antigen Presenting Cells*

CMIA: *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay*

CoV: *Novel coronavirus*

COVID-19: *Coronavirus disease*

DC: *Dendritic Cell*

DMVs: *Double Membrane Vesicles*

EDTA: *Ethylene Diamine Tetra Acid*

FDA: *Food Drug Administration*

GC: *Germinal Center*

HAI: *Hemagglutination Inhibition*

IFN: *Interferon*

IgG: *Imunoglobulin G*

IL: *Interleukin*

MHC: *Major Histocompatibility Complex*

NAb: *Neutralizing Antibody*

PBS: *Phosphate Buffer Saline*

PCR: *Polymerase Chain Reaction*

RBD: *Receptor Binding Domain*

RE: Retikulum Endoplasma

RFLP: *Restriction Fragment Length Polymorphism*

RLU: *relative light unit*

RNA: *Ribonucleic Acid*

SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SNP: *Single Nucleotide Polymorphism*

Th: *T helper*

TMPRSS: *Transmembrane Serine Protease 2*

TNF: *Tumor Necrosis Factor*

TNF-alpha: *Tumor Necrosis Factor Alpha*

TLRs: *Toll-like Receptors*

WHO: *World Health Organization*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Novel coronavirus* (CoV) yang bernama SARS-CoV-2 atau yang disebut *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* menyebabkan *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) <sup>1</sup>. SARS-CoV-2 adalah virus rantai RNA (*ribonucleic acid*) yang menjadi penyebab masalah kesehatan utama di dunia sejak akhir Desember 2019 <sup>2</sup>. Kasus COVID-19 pertama kali dilaporkan pada tanggal 8 Desember 2019 di rumah sakit di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. SARS-CoV-2 awalnya hanya menjangkiti warga Provinsi Hubei, Cina. Seiring waktu, virus terus menyebar dengan cepat ke negara lain. Pada tanggal 11 Maret 2020, *World Health Organization* menetapkan COVID-19 sebagai pandemi. COVID-19 menyebabkan gangguan di beberapa sistem tubuh manusia terutama pada sistem pernapasan <sup>3</sup>. Salah satu bentuk upaya intervensi medis yang berfokus pada pencegahan suatu penyakit, termasuk COVID-19 adalah vaksinasi. Hal ini dibuktikan dengan keberhasilan pengendalian beberapa penyakit infeksius dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi seperti poliomielitis <sup>4</sup>.

Vaksinasi merupakan suatu prosedur yang ditujukan untuk meningkatkan imunitas protektif. Vaksin akan menginduksi respons memori imun terhadap patogen tertentu dengan menggunakan preparat antigen yang bersifat nonvirulen <sup>5</sup>. Ketika tubuh berkontak dengan antigen setelah vaksinasi, tubuh akan berusaha untuk menghilangkan antigen tersebut melalui mekanisme respons imun. Prinsip dasar pertahanan tubuh terhadap infeksi adalah sistem imun nonspesifik dan sistem imun spesifik <sup>6</sup>. Sel B merupakan bagian dari sistem imun spesifik yang teraktivasi akibat adanya antigen, dimana sel B ini akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang akan mensekresi antibodi <sup>7</sup>. Jumlah antibodi yang terbentuk dalam darah karena vaksin merupakan salah satu penilaian keberhasilan vaksinasi <sup>8</sup>. Vaksin yang aman dan efektif sangat penting perannya untuk bisa

mengendalikan pandemi COVID-19 dan diharapkan dengan dilaksanakannya vaksinasi terhadap masyarakat dapat menghambat penyebaran SARS-CoV-2<sup>9</sup>. Beberapa produk vaksin SARS-CoV-2 dengan berbagai jenis vaksin yang telah dikembangkan seperti Moderna, BioNTech/Pfizer, AstraZeneca, dan Sinovac telah mendapatkan izin penggunaan darurat dari Badan Pengawas Obat dan Makanan Indonesia<sup>10</sup>. Pada awal program vaksinasi di Indonesia, vaksin yang paling banyak digunakan adalah Sinovac dimana vaksin ini berjenis *inactivated vaccine*<sup>11</sup>.

Efektivitas vaksin dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti inang, jenis vaksin, dan patogen<sup>7</sup>. Rapuolli, Rino dkk pada tahun 2014, menyatakan bahwa variasi genetik berpengaruh pada keefektifan vaksin<sup>12</sup>. Pada penelitian lain juga mengatakan bahwa latar belakang dan informasi genetik berpengaruh kuat dengan respons imun dan keefektifan vaksin<sup>7</sup>. Pada sistem imun manusia, salah satu sitokin proinflamasi yang penting saat awal kejadian paparan antigen adalah TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha*). TNF- $\alpha$  adalah salah satu sitokin proinflamasi yang memiliki aktivitas proinflamasi yang paling kuat dan penting pada saat awal terjadinya infeksi, kemudian TNF- $\alpha$  juga akan meningkatkan sekresi berbagai mediator proinflamasi lainnya<sup>13 14</sup>. Tempat produksi utama TNF- $\alpha$  adalah oleh makrofag, fungsinya untuk membantu migrasi sel dendritik untuk mengenali antigen ke sel T<sup>13</sup>. TNF- $\alpha$  juga diproduksi oleh sel Th (*T helper*) yang berkontribusi dalam mengeliminasi patogen secara langsung dan secara tidak langsung berkontribusi pada diferensiasi CD8 sel T melalui aktivasi makrofag. Sel Th juga membantu aktivasi sel B dan memudahkan sel B berdiferensiasi yang mana akan menghasilkan antibodi yang maksimal<sup>15</sup>. Pada penelitian lain didapatkan bahwa peningkatan kadar TNF- $\alpha$  berpengaruh kuat pada respons vaksinasi yang diukur dari titer HAI (*hemagglutination inhibition*) pada hari ke 28<sup>16</sup>.

Produksi TNF- $\alpha$  dipengaruhi oleh faktor genetik. Gen yang mengodekan TNF- $\alpha$  terletak pada lengan pendek kromosom 6 (p21.1–p21.3). Beberapa studi menunjukkan bahwa transkripsi TNF- $\alpha$  dipengaruhi oleh kontrol genetik, dimana polimorfisme promotor di titik -308 G/A TNF- $\alpha$ , mempengaruhi regulasi produksi TNF- $\alpha$ <sup>17</sup>. Pada penelitian Shandya, P dkk juga menyatakan bahwa polimorfisme

G/A yang terletak di hulu gen pada titik -308 diketahui mempengaruhi kadar TNF- $\alpha$  yang terbentuk<sup>18</sup>.

Vaksinasi SARS-CoV-2 di Indonesia pertama kali dilaksanakan pada awal tahun 2021. Sejauh ini, belum ada penelitian yang menggambarkan identifikasi polimorfisme gen -308 G/A TNF dan gambaran titer antibodi setelah vaksinasi SARS-CoV-2 kedua di Palembang. Pegawai Universitas Sriwijaya dipilih sebagai subjek dikarenakan pada awal program vaksinasi SARS-CoV-2 di Indonesia, pegawai universitas merupakan salah satu target utama program vaksinasi. Penelitian ini penting dilakukan agar dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya dan manfaat klinis lainnya.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana gambaran polimorfisme gen -308 G/A TNF- $\alpha$  dan bagaimana gambaran dari titer antibodi pegawai Universitas Sriwijaya setelah vaksinasi SARS-CoV-2 kedua.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengetahui gambaran polimorfisme gen -308 G/A TNF- $\alpha$  dan gambaran karakteristik titer antibodi pegawai Universitas Sriwijaya yang telah melakukan vaksinasi SARS-CoV-2 kedua.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

1. Mengidentifikasi distribusi frekuensi genotipe GG, AG, AA pada gen -308 TNF- $\alpha$  dengan metode *Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP) pada pegawai Universitas Sriwijaya
2. Mengidentifikasi distribusi frekuensi titer antibodi IgG s1 RBD SARS-CoV-2 pascavaksinasi vaksin inaktif COVID-19 dengan metode



*Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA)* pada pegawai Universitas Sriwijaya.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Hasil dari penelitian ini diharapkan mampu menjadi sumber informasi dan pengetahuan mengenai gambaran polimorfisme gen -308 G/A TNF- $\alpha$  dan karakteristik titer antibodi pascavaksinasi SARS-CoV-2 kedua, dan dapat digunakan sebagai acuan untuk bahan penelitian selanjutnya.

##### **1.4.2 Manfaat Kebijakan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi untuk tenaga kesehatan dan instansi kesehatan lainnya serta dapat menjadi acuan pengembangan vaksin terkini yang lebih efektif dan efisien untuk mencegah infeksi SARS-CoV-2.

##### **1.4.3 Manfaat Subjek**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat membantu pemerintah dan instansi kesehatan menurunkan angka kejadian kasus positif COVID-19 dan mencegah penyebaran COVID-19.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Li Heng, Liu Shang-Ming, Yu Xiao-Hua, Tang Shi-Lin, Tang Chao-Ke. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105951.
2. Mohamadian Malihe, Chiti Hossein, Shoghli Alireza, Biglari Sajjad, Parsamanesh Negin, Esmailzadeh Abdolreza. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med*. 2021;23(2):1–11.
3. Ayu G, Laksmi P, Sari P. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Midwifery Women’s Heal*. 2020;65(6):833–4.
4. Doherty Mark, Buchy Philippe, Standaert Baudouin, Giaquinto Carlo, Prado-Cohrs David. Vaccine impact: Benefits for human health. *Vaccine* [Internet]. 2016;34(52):6707–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.025>
5. Baratawidjaja Karen Garna, Rengganis Iris. *Imunologi Dasar*. 12th ed. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2018.
6. Lien Roy Andre Halim. Hubungan Antara Kelengkapan Imunisasi Dasar dan Perkembangan Anak Usia 12-18 Bulan di Kelurahan Duri Kepa Jakarta. 2014; Available from: [http://repository.trisakti.ac.id/usaktiana/digital/00000000000000085898/2014\\_TA\\_KD\\_03010241\\_Bab-2-Tinjauan-Literatur.pdf](http://repository.trisakti.ac.id/usaktiana/digital/00000000000000085898/2014_TA_KD_03010241_Bab-2-Tinjauan-Literatur.pdf)
7. Linnik Janina E, Egli Adrian. Impact of host genetic polymorphisms on vaccine induced antibody response. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2016;12(4):907–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1119345>
8. Astuti Hutari Puji, Kusumawati Estri. Kajian Efektifitas Pemberian Vaksinasi Hepatitis B Terhadap Pembentukan Antibodi Anti HBs. *KesMaDaSka*. 2014;29–34.
9. SariIndah Pitaloka, Sriwidodo Sriwidodo. Perkembangan Teknologi Terkini dalam Mempercepat Produksi Vaksin COVID-19. *Maj Farmasetika*. 2020;5(5):204.

10. Ophinni Youdiil, Hasibuan Anshari S, Widhani Alvina, Maria Suzy. COVID-19 Vaccines : Current Status and Implication for Use in Indonesia. *Indones J Int Med*. 2021;52(4):388–412.
11. Nasir Narila Mutia, Joyosemito Ibnu Susanto, Boerman Baequni, Ismaniah. Kebijakan Vaksinasi COVID-19 : Pendekatan Pemodelan Matematika Dinamis Pada Efektivitas Dan Dampak Vaksin Di Indonesia. *J ABDIMAS*. 2021;4(2):191–204.
12. Plotkin Stanley. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(34):12283–7.
13. Elahi Maqsood M, Asotra Kamlesh, Matata Bashir M, Mastana Sarabjit S. Tumor necrosis factor alpha - 308 gene locus promoter polymorphism: An analysis of association with health and disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2009;1792(3):163–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.01.007>
14. Wang Yongjie, Che Mingxue, Xin Jingguo, Zheng Zhi, Li Jiangbi, Zhang Shaokun. The role of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in intervertebral disc degeneration. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020;131(June):110660. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110660>
15. Siegrist Claire-Anne. Vaccine Immunology. In: Plotkin's Vaccines. 2018. p. 16–34.
16. Mohanty Subhasis, Joshi Samit R, Ueda Ikuyo, Wilson Jean, Blevins Tamara P, Siconolfi Barbara, Meng Hailong, Devine Lesley, Raddassi Khadir, Tsang Sui, Belshe Robert B, Hafler David A, Kaech Susan M, Kleinstein Steven H, Trentalange Mark, Allore Heather G, Shaw Albert C. Prolonged proinflammatory cytokine production in monocytes modulated by interleukin 10 after influenza vaccination in older adults. *J Infect Dis*. 2015;211(7):1174–84.
17. Wang Ping, Wang June, Yu Mingxin, Li Zhiqiang. Tumor Necrosis Factor Alpha T-857C (rs1799724) Polymorphism and Risk of Cancers: A Meta-Analysis Pingand Risk of Cancers : A Meta-Analysis. 2016;2016.
18. Sandhya P, Danda Sumita, Danda Debashish, Lonarkar Shraddha, Luke

- Shana S, Sinha Shanta, Joseph George. Tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ -308 gene polymorphism in Indian patients with Takayasu's arteritis - A pilot study. *Indian J Med Res.* 2013;137(4):749–52.
19. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. *World Heal Organ* [Internet]. 2021;(December):1–3. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly\\_epidemiological\\_update\\_22.pdf](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly_epidemiological_update_22.pdf)
  20. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID-19 Revisi 5 [Internet]. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020. Available from: [https://infeksiemerging.kemkes.go.id/download/KMK\\_No.\\_HK.01.07-MENKES-413-2020\\_ttg\\_Pedoman\\_Pencegahan\\_dan\\_Pengendalian\\_COVID-19.pdf](https://infeksiemerging.kemkes.go.id/download/KMK_No._HK.01.07-MENKES-413-2020_ttg_Pedoman_Pencegahan_dan_Pengendalian_COVID-19.pdf)
  21. Petunjuk Teknis Pelaksanaan Vaksinasi dalam Rangka Penanggulangan Pandemi Covid-19 [Internet]. SK Dirjen Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2021. Available from: <https://promkes.kemkes.go.id/sk-dirjen-nomor-hk0202412021-tentang-petunjuk-teknis-pelaksanaan-vaksinasi-dalam-rangka-penanggulangan-pandemi-covid19>
  22. Dorland Willian Alexander Newman. *Kamus Saku Kedokteran Dorland*. 28th ed. Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2012.
  23. Peraturan Kementerian Kesehatan Indonesia Penyelenggaraan Imunisasi [Internet]. 2013. Available from: [https://jdih.bkpm.go.id/jdih/userfiles/batang/PMK No. 42 ttg Penyelenggaraan Imunisasi.pdf](https://jdih.bkpm.go.id/jdih/userfiles/batang/PMK_No.42_ttg_Penyelenggaraan_Imunisasi.pdf)
  24. National Centre for Immunisation Research and Surveillance. Fact sheet: Vaccine components. 2013;2013(May):1–5. Available from: [http://www.ncirs.edu.au/assets/provider\\_resources/fact-sheets/vaccine-components-fact-sheet.pdf](http://www.ncirs.edu.au/assets/provider_resources/fact-sheets/vaccine-components-fact-sheet.pdf)
  25. Kocourkova Aneta, Honegr Jan, Kuca Kamil, Danova Jana. Components that Influence Vaccine Efficacy. *Vaccine Ingredients*. 2017;
  26. World Health Organization (WHO). Module 2 : types of vaccine and adverse reactions. *WHO Vaccine Saf Basics*. 2013;38–60.

27. Abbas A., Litchman A., Pillai S. *Imunologi Dasar Abbas*. Edisi Indo. Elsevier; 2016.
28. Mueller Scott N, Rouse Barry T. Immune responses to viruses. *Clin Immunol*. 2008;(January):421–31.
29. Andrian Ulrich H. von, Mempel Thorsten R. Homing and cellular traffic in lymph nodes. *Nat Rev Immunol*. 2003;
30. McHeyzer-Williams Louise J, Malherbe Laurent P, McHeyzer-Williams Michael G. Checkpoints in memory B-cell evolution. 2006;
31. Jeffrie Irtan. Hubungan antara tingkat pendidikan dan pengetahuan ibu dengan pemberian imunisasi dasar lengkap pada batita. 2014;
32. Mescher Matthew F, Curtsinger ulie M, Agarwal Pujya, Casey Kerry A, Hammerbeck, D Michael Gerner, Christopher, Flavia Popescu, Xiao Zhengguo et al. Signals required for programming effector and memory development by CD8+ T cells. 2006;
33. Weaver Casey T, Harrington Laurie E, Mangan Paul R, Gavrieli Maya, Murphy Kenneth M. Th17: An Effector CD4 T Cell Lineage with Regulatory T Cell Ties. *Immunity*. 2006;24(6):677–88.
34. Abbott. SARS-CoV-2 IgG II Quant Abbott. 2020;
35. Campbell Neil A, Reece Jane B, Urry Lisa A, Cain Michael L, Wasserman Steven A, Minorsky Peter V, Jackson Robert B, Wulandari Damaring Tyas. *Biologi*. 8th ed. Erlangga; 2010.
36. Polymorphysm [Internet]. National Human Genome Research Institute. Available from: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Polymorphism>
37. Triwibowo Yuwono. *Biologi Molekular*. Yogyakarta: ANDI; 2009.
38. Irawati Lili, Acang Nusirwan, Irawati Nuzulia. Ekspresi Tumor Necrosis Factor-Alfa (TNF- $\alpha$  Dan Interleukin-10 (IL-10) Pada Infeksi Malaria Falciparum. *Maj Kedokt Andalas*. 2008;32(1):16–28.
39. Subowo. *Imunologi*. Bandung: Sagung Seto; 2009. 121–146 p.
40. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech*. 2000;
41. Parameswaran Narayanan, Patial Sonika. *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*

- Signaling in Macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Exp*. 2010;87–103.
42. Sun Qing, Guo Xuedan, Wang Qi, Zhao Fan. The association of TNF-308 (G/A) gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk: A meta-analysis. *Chinese J Cancer Res*. 2016;28(5):536–42.
  43. Wungu Citrawati Dyah Kencono, Amin Mochamad, Ruslan S. Eriaty N, Purwono Priyo Budi, Kholili Ulfa, Maimunah Umami, Setiawan Poernomo Boedi, Lusida Maria Inge, Soetjipto Soetjipto, Handajani Retno. Detection of Tumor Necrosis Factor- alpha (Tnf- alpha) Gene Promoters Polymorphism Among Liver Cirrhosis Patients With Chronic Hepatitis B Virus (Hbv) Infection in Surabaya, Indonesia. *Indones J Trop Infect Dis*. 2019;7(5):115.
  44. Wilson Anthony G, Symons Julian A, Mcdowell Tarra L, Mcdevitt Hugh O, Duff Gordon W. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor  $\alpha$  promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(7):3195–9.
  45. Yao Yufeng, Xu Xiuwen, Li Yaheng, Wang Xiaona, Yang Huijuan, Chen Jun, Liu Shuyuan, Deng Yan, Zhao Zhimei, Yin Qiongzhou, Sun Mingbo, Shi Li. Study of the association of seventeen single nucleotide polymorphisms and their haplotypes in the TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4 and IL-10 genes with the antibody response to inactivated Japanese encephalitis vaccine. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2020;16(10):2449–55. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1724743>
  46. Haralambieva Iana H, Ovsyannikova Inna G, Kennedy Richard B, Vierkant Robert A, Pankratz VS, Jacobson RM, Poland GA. Associations between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in cytokine and cytokine receptor genes and immunity to measles vaccination. *Vaccine*.
  47. Yucesoy Berran, Johnson Victor J, Fluharty Kara, Kashon Michael L, Slaven E James, Wilson Nevin W, Weissman David N, Biagini Raymond E, Germolec Dori R, Luster Michael I. Influence of cytokine gene variations on immunization to childhood vaccines. *Vaccine*. 2019;
  48. Triwibowo Yuwono. Teori Dan Aplikasi Polymerase Chain Reaction.

- Yogyakarta: CV ANDI OFFSET; 2006.
49. Agusdianto. Identifikasi Polimorfisme Ile105Val Gen Glutathione S-Transferase Pi-1 (GSTP1) Pada Empat Etnis Mayor Penduduk Kota Palembang. 2013;
  50. Rubiati WN. Perbedaan distribusi polimorfisme gen tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) -308 G/A pada penyakit periodontitis dan individu sehat. 2016; Available from: <https://library.ui.ac.id/detail?id=20444911&lokasi=lokal>
  51. Li Kam Wa TC, Mansur AH, Britton J, Williams G, Pavord I, Richards K, Campbell DA, Morton N, Holgate ST, Morrison JF. Association between -308 tumor necrosis factor promoter polymorphism and bronchial hyperreactivity in asthma. 1999 Sep;29(9):1204–1208.
  52. Westendorp RG, Langermans, J, Huizinga TW, Elouali AH, Verweij CL, Boomsma DI, Vandenbroucke JP. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease.
  53. Reich K, Hüffmeier U, König IR, Lascorz J, Lohmann J, Wendler J, Traupe Heiko, Mossner Rotraut, Reis Andre, Bhurkrdr Harald. TNF polymorphisms in psoriasis: Association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF\*-857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):2056–64.
  54. Bratcher-Bowman N. Convalescent Plasma EUA Letter of Authorization. FDA US Food Drug [Internet]. 2021;1–10. Available from: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-04-01/pdf/2020-06905.pdf>.
  55. GANJI Kousar SMAILNEJAD, MOHAMMADZADEH Iraj, MOHAMMADNIA-AFROUZI Mousa, EBRAHIMPOUR Soheil, SHAHBAZI Mehdi. Factors affecting immune responses to vaccines. *Gazz Medica Ital Arch per le Sci Mediche.* 2018;
  56. Keskin AU, Bolukcu S, Ciragil P, Topkaya AE. SARS-CoV-2 specific antibody responses after third CoronaVac or BNT162b2 vaccine following two-dose CoronaVac vaccine regimen. *J Med Virol.* 2022;94(1):39–41.
  57. Takeuchi M, Higa Y, Esaki A, Nabeshima Y, Nakazono A. Does

- reactogenicity after a second injection of the BNT162b2 vaccine predict spike IgG antibody levels in healthy Japanese subjects? PLoS One [Internet]. 2021;16(9 September):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0257668>
58. Cucunawangsih C, Wijaya RS, Lugito NPH, Suriapranata I. Antibody response to the inactivated SARS-CoV-2 vaccine among healthcare workers, Indonesia. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021;113:15–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.078>
  59. Zee Jonpaul ST, Lai Kristi TW, Ho Matthew KS, Leung Alex CP, Fung LH, Luk WP, Kwok LF, Kee KM, Chan Queene WL, Tang SF, Ma Edmon SK, Lee KH, Lau CC, Yung Raymond WH. Serological response to mrna and inactivated covid-19 vaccine in healthcare workers in hong kong: Decline in antibodies 12 weeks after two doses. *Hong Kong Med J*. 2021;27(5):380–3.
  60. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev*. 2019;16(5):442–9.
  61. Martinez N, Ketheesan N, Martens GW, West K, Lien E, Kornfeld H. Defects in early cell recruitment contribute to the increased susceptibility to respiratory *Klebsiella pneumoniae* infection in diabetic mice. *Microbes Infect* [Internet]. 2016;18(10):649–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2016.05.007>
  62. Watanabe M, Balena A, Tuccinardi D, Tozzi R, Risi R, Masi D, Caputi A, Rossetti R, Spoltore ME, Filippi V, Gangitano E, Manfrini S, Mariani S, Lubrano C, Lenzi A, Mastroianni C, Gnessi L. Central obesity, smoking habit and hypertension are associated with a blunted serological response to COVID-19 mRNA vaccine. *medRxiv*. 2021;
  63. World Health Organization (WHO). COVID-19 Vaccine (Vero cell), Inactivated (Brief Edition). 2021.
  64. Biofarma. Vaksin Covid-19 Bio Farma [Internet]. 2021. Available from: <https://www.biofarma.co.id/id/our-product/detail/vaksin-covid19-bio-farma>
  65. J.BurrellColin Christopher, A.Murphy RHordwarFederick. Vaccines and Vaccination. *Fenner White's Med Virol* (Fifth Ed. 2017;



66. World Health Organization (WHO). INACTIVATED WHOLE-CELL (KILLED ANTIGEN) VACCINES. 2021; Available from: <https://vaccine-safety-training.org/inactivated-whole-cell-vaccines.html>
67. Jalkanen P, Kolehmainen P, Häkkinen HK, Huttunen M, Tähtinen PA, Lundberg R, Maljanen S, Reinthom A, Tauriainen S, Pakkanen SH, Levonen I, Nousiainen A, Miller T, Valimaa H, Ivaska L, Pastenack A, Naves R, Ritvos O, Osterlund P, Kuivanen S, Smura T, Hepojoki J, Vapalahti O, Lempainen J, Kakkola L, Kantete A, Julkunen I. COVID-19 mRNA vaccine induced antibody responses against three SARS-CoV-2 variants. *Nat Commun* [Internet]. 2021;12(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-24285-4>
68. Zurac Sabina, Nichita Luciana, Mateescu Bogdan, Mogodici Christian, Bastian Alexandra, Popp Cristiana, et al. COVID-19 vaccination and IgG and IgA antibody dynamics in healthcare workers. *Mol Med Rep*. 2021;24(2):1–13.
69. Banga Ndzouboukou JL, Zhang Y di, Lei Q, Lin X song, Yao Z jie, Fu H, Yuan Le Yong, Fan Xiong Lin. Human IgM and IgG Responses to an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine. *Curr Med Sci*. 2021;(November).
70. Korte W, Buljan M, Rösslein M, Wick P, Golubov V, Jentsch J, Reut M, Peier K, Nohynek B, Fischer A, Stolz R, Cettuzzi M, Nolte A. SARS-CoV-2 IgG and IgA antibody response is gender dependent; and IgG antibodies rapidly decline early on. *J Infect*. 2021;82(January):11–4.
71. Li Cesheng, Yu Ding, Wu Xiao, Liang Hong, Zhou Zhijun, Xie Yong, et al. Twelve-month specific IgG response to SARS-CoV-2 receptor-binding domain among COVID-19 convalescent plasma donors in Wuhan. *Nat Commun* [Internet]. 2021;12(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-24230-5>
72. Cassidy James T, Nordby Gordon L, Dodge Horace J. Biologic variation of human serum immunoglobulin concentrations: Sex-age specific effects. *J Chronic Dis*. 1974;27(11–12):507–16.
73. Martini F. *Fundamentals of Anatomy & Physiology*. 2001;

74. Weyand CM, Goronzy JJ. Aging of the immune system: Mechanisms and therapeutic targets. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(December):S422–8.
75. Collier Dami A, Ferreira Isabella awlingsATM, Kotagiri P, Datir RP, Lim EY, Touizer E, Meng Bo, Abdullahi Adam, Elmer Anne, Kingstone Nathalie, Graves Barbara, Gresley Emma L, Caputo D, Bergamaschi L, Smith Kenneth GC, Bradley John R, Ceron-Gutierrez L, Cortes-Acevedo P, Barcnas-Morales G, Linterman MA, McCoy LE, Davis C, Thomson Emma, Lyons PA, McKinney E, Doffinger R, Wills Marsl, Gupta RK . Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. *Nature*. 2021;596(7872):417–22.
76. Republik Indonesia. Peraturan Pemerintah No 11 Tahun 2017 Tentang Manajemen Pegawai Negeri Sipil. 2017;
77. Ahmed R, Sharif D, Jaf M, Amin DM. Effect of  $\text{tnf-}\alpha$  -308g/a (Rs1800629) promoter polymorphism on the serum level of  $\text{tnf-}\alpha$  among iraqi patients with generalized vitiligo. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:825–35.
78. Mahto H, Tripathy R, Meher BR, Prusty BK, Sharma M, Deogharia D, Saha Anjana K, Panda Aditya K, Das Bidyut K.  $\text{TNF-}\alpha$  promoter polymorphisms (G-238A and G-308A) are associated with susceptibility to Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and *P. falciparum* malaria: a study in malaria endemic area. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–12.
79. Jelinek DF, Lipsky PE. Enhancement of human B cell proliferation and differentiation by tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1. 1987;