

SKRIPSI
GAMBARAN POLIMORFISME TITIK -308
PROMOTER GEN TNF- α DAN KADAR ANTIBODI
PASCA PEMBERIAN VAKSIN INAKTIF COVID-19
DOSIS KEDUA



Oleh:
Putri Mahirah Afladhanti
04011381823223

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021

SKRIPSI
GAMBARAN POLIMORFISME TITIK -308
PROMOTER GEN TNF- α DAN KADAR ANTIBODI
PASCA PEMBERIAN VAKSIN INAKTIF COVID-19
DOSIS KEDUA

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



Oleh:

Putri Mahirah Afladhanti

04011381823223

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021

HALAMAN PENGESAHAN
GAMBARAN POLIMORFISME TITIK -308 PROMOTER GEN TNF- α
DAN KADAR ANTIBODI PASCA PEMBERIAN VAKSIN INAKTIF
COVID-19 DOSIS KEDUA

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh:

PUTRI MAHIRAH AFLADHANTI
04011381823223


Palembang, 24 Desember 2021

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
dr. Ella Amalia, M.Kes
NIP. 198410142010122007


.....


Pembimbing II
Masayu Farah Diba, S.Si, M.Biomed
NIP. 198103102006042009


.....

Penguji
dr. Tia Sabrina, M.Biomed
NIP. 198310082015042002


.....

Penguji II
dr. Soilia Fertilita, M.Imun
NIP. 1671056705870005


.....

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP. 197207172008012007



HALAMAN PERSETUJUAN

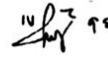
Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Gambaran Polimorfisme Titik -308 Promoter Gen TNF- α dan Kadar Antibodi Pasca Pemberian Vaksin Inaktif COVID-19 Dosis Kedua” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 14 Desember 2021.

Palembang, 24 Desember 2021

Pembimbing I
dr. Ella Amalia, M.Kes
NIP. 198410142010122007



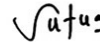
Pembimbing II
Masayu Farah Diba, S.Si, M.Biomed
NIP. 198103102006042009



Penguji
dr. Tia Sabrina, M.Biomed
NIP. 198310082015042002



Penguji II
dr. Soilia Fertilita, M.Imun
NIP. 1671056705870005



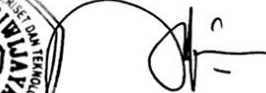
Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

Wakil Dekan I



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP. 197207172008012007

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Putri Mahirah Afladhanti

NIM : 04011381823223

Judul : Gambaran Polimorfisme Titik -308 Promoter Gen TNF- α dan Kadar Antibodi Pasca Pemberian Vaksin Inaktif COVID-19 Dosis 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, 8 Desember 2021



Putri Mahirah Afladhanti

ABSTRAK

GAMBARAN POLIMORFISME TITIK -308 PROMOTER GEN TNF- α DAN KADAR ANTIBODI PASCA PEMBERIAN VAKSIN INAKTIF COVID-19 DOSIS KEDUA

(Putri Mahirah Afladhanti, Desember 2021, 53 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Vaksinasi COVID-19 merupakan strategi preventif dan kontrol COVID-19 jangka panjang yang marak dilakukan pemerintah saat ini. Vaksinasi COVID-19 berguna untuk menginduksi secara signifikan level antibodi netralisasi dan memicu respon memori terhadap SARS-CoV-2. Efektivitas vaksinasi dipengaruhi oleh berbagai faktor salah satunya adalah genetik. Studi sebelumnya telah melaporkan hubungan polimorfisme titik -308 promoter gen TNF- α dengan peningkatan produksi TNF- α yang merupakan mediator sentral dari respon imun. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran polimorfisme titik -308 promoter gen TNF- α dan kadar antibodi pasca vaksinasi menggunakan vaksin inaktif COVID-19 dosis kedua.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional dengan menggunakan metode PCR-RFLP dan pengambilan data primer kadar antibodi IgG s1 RBD SARS-CoV-2. Sampel dalam penelitian ini adalah masyarakat kota Palembang dari beberapa institusi yang sudah divaksinasi dengan vaksin COVID-19 jenis inaktif dosis kedua pada Maret – Agustus 2021. Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS 25 untuk menilai distribusi frekuensi genotipe dan alel pada titik -308 promoter gen TNF- α serta kadar antibodi pasca vaksinasi COVID-19 dosis kedua.

Hasil: Sebanyak 55 sampel berhasil diidentifikasi. Subjek penelitian sebagian besar berusia 17-25 tahun (43,6%) dan berjenis kelamin perempuan (52,7%). Dari hasil PCR-RFLP didapatkan distribusi frekuensi genotipe GG 85,5%, GA 12,7%, dan AA 1,8%. Alel G ditemukan sebanyak 91,8% dan alel A 8,2%. Sementara itu, data kadar antibodi dengan metode CMIA didapatkan 43,6% memiliki kadar antibodi tinggi dan 56,4% kadar antibodi rendah.

Kesimpulan: Delapan subjek penelitian (14,5%) memiliki polimorfisme -308G/A promoter gen TNF- α serta memiliki variasi kadar antibodi rendah dan tinggi.

Kata Kunci: Polimorfisme, titik-308, gen TNF- α , kadar antibodi, pasca vaksinasi, vaksin COVID-19

ABSTRACT

THE DESCRIPTION OF -308 TNF- α GENE PROMOTER POLYMORPHISM AND ANTIBODY CONCENTRATION POST SECOND DOSE COVID-19 VACCINATION WITH INACTIVATED VACCINE

(Putri Mahirah Afladhanti, December 2021, 53 pages)

Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

Introduction: COVID-19 vaccination is a COVID-19 long-term prevention and control strategies which currently done by the government. COVID-19 vaccination is useful for inducing significantly neutralizing antibody levels and triggering a memory response to SARS-CoV-2. The effectiveness of vaccination is influenced by various factors, one of which is genetics. Previous studies have reported the association of -308 TNF- α gene promoter polymorphism with increased production of TNF- α as a central mediator of immune response. This study aimed to describe the -308 TNF- α gene promoter polymorphism and antibody concentration post second dose COVID-19 vaccination with inactivated vaccine.

Method: This research is an observational descriptive study using PCR-RFLP method and primary data collection of IgG s1 RBD SARS-CoV-2 concentration. The sample was Palembang citizen from several institutions who had been vaccinated with the second dose of inactivated COVID-19 vaccine on March – August 2021. Data analysis was carried out using SPSS 25 to assess the frequency distribution of genotype and allele at -308 TNF- α gene promoter and antibody concentration.

Result: A total of 55 samples were identified. Most subjects were 17-25 years old (43.6%) and female (52.7%). From the PCR-RFLP results, the genotype frequency distribution of GG 85.5%, GA 12.7%, and AA 1.8%. The G allele was found in 91.8% and the A allele was 8.2%. Meanwhile, data on antibody concentration using CMIA method showed 43.6% had high antibody concentration and 56.4% had low antibody concentration.

Conclusion: Eight subjects (14.5%) had -308G/A TNF- α gene promoter polymorphism with low and high variations in antibody concentration.

Key word: Polymorphism, -308 point, TNF- α gene, antibody concentration, post vaccination, COVID-19 vaccine

RINGKASAN

GAMBARAN POLIMORFISME TITIK -308 PROMOTER GEN TNF- α DAN KADAR ANTIBODI PASCA PEMBERIAN VAKSIN INAKTIF COVID-19 DOSIS KEDUA

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 8 Desember 2021

Putri Mahirah Afladhanti; Dibimbing oleh dr. Ella Amalia, M.Kes dan Masayu Farah Diba, S.Si, M.Biomed

Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.
xvii+ 53 halaman, 9 tabel, 10 gambar, 6 lampiran

Vaksinasi COVID-19 merupakan strategi preventif dan kontrol COVID-19 jangka panjang yang marak dilakukan pemerintah saat ini. Vaksinasi COVID-19 berguna untuk menginduksi secara signifikan level antibodi netralisasi dan memicu respon memori terhadap SARS-CoV-2. Efektivitas vaksinasi dipengaruhi oleh berbagai faktor salah satunya adalah genetik. Studi sebelumnya telah melaporkan hubungan polimorfisme titik -308 promoter gen TNF- α dengan peningkatan produksi TNF- α yang merupakan mediator sentral dari respon imun. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran polimorfisme titik -308 promoter gen TNF- α dan kadar antibodi pasca vaksinasi menggunakan vaksin inaktif COVID-19 dosis kedua. Penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional dengan menggunakan metode PCR-RFLP dan pengambilan data primer kadar antibodi IgG s1 RBD SARS-CoV-2. Sampel dalam penelitian ini adalah masyarakat kota Palembang dari beberapa institusi yang sudah divaksinasi dengan vaksin COVID-19 jenis inaktif dosis kedua pada Maret – Agustus 2021. Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS 25 untuk menilai distribusi frekuensi genotipe dan alel pada titik -308 promoter gen TNF- α serta kadar antibodi pasca vaksinasi COVID-19 dosis kedua. Pada hasil menunjukkan 55 sampel berhasil diidentifikasi. Subjek penelitian sebagian besar berusia 17-25 tahun (43,6%) dan berjenis kelamin perempuan (52,7%). Dari hasil PCR-RFLP didapatkan distribusi frekuensi genotipe GG 85,5%, GA 12,7%, dan AA 1,8%. Alel G ditemukan sebanyak 91,8% dan alel A 8,2%. Sementara itu, data kadar antibodi dengan metode CMIA didapatkan 43,6% memiliki kadar antibodi tinggi dan 56,4% kadar antibodi rendah.

Kata Kunci : Polimorfisme, titik-308, gen TNF- α , kadar antibodi, pasca vaksinasi, vaksin COVID-19

Studi Kepustakaan : 94 (2006-2021)

SUMMARY

THE DESCRIPTION OF -308 TNF- α GENE PROMOTER POLYMORPHISM AND ANTIBODY CONCENTRATION POST SECOND DOSE COVID-19 VACCINATION WITH INACTIVATED VACCINE

Scientific Paper in the form of Skripsi, 8 December 2021

Putri Mahirah Afladhanti; supervised by dr. Ella Amalia, M.Kes dan Masayu Farah Diba, S.Si, M.Biomed

Study Program of Medical Education, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya.
xvii+ 53 pages, 9 tables, 10 pictures, 6 Attachment

COVID-19 vaccination is a COVID-19 long-term prevention and control strategies which currently done by the government. COVID-19 vaccination is useful for inducing significantly neutralizing antibody levels and triggering a memory response to SARS-CoV-2. The effectiveness of vaccination is influenced by various factors, one of which is genetics. Previous studies have reported the association of -308 TNF- α gene promoter polymorphism with increased production of TNF- α as a central mediator of immune response. This study aimed to describe the -308 TNF- α gene promoter polymorphism and antibody concentration post second dose COVID-19 vaccination with inactivated vaccine. This research is an observational descriptive study using PCR-RFLP method and primary data collection of IgG s1 RBD SARS-CoV-2 concentration. The sample was Palembang citizen from several institutions who had been vaccinated with the second dose of inactivated COVID-19 vaccine on March – August 2021. Data analysis was carried out using SPSS 25 to assess the frequency distribution of genotype and allele at -308 TNF- α gene promoter and antibody concentration. The results showed a total of 55 samples were identified. Most subjects were 17-25 years old (43.6%) and female (52.7%). From the PCR-RFLP results, the genotype frequency distribution of GG 85.5%, GA 12.7%, and AA 1.8%. The G allele was found in 91.8% and the A allele was 8.2%. Meanwhile, data on antibody concentration using CMIA method showed 43.6% had high antibody concentration and 56.4% had low antibody concentration.

Keywords: Polymorphism, -308 point, TNF- α gene, antibody concentration, post vaccination, COVID-19 vaccine

Citations: 94 (2006-2021)

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT karena atas ridho dan karunia-Nya skripsi yang berjudul “Gambaran Polimorfisme Titik -308 Promoter Gen TNF- α dan Kadar Antibodi Pasca Pemberian Vaksin Inaktif COVID-19 Dosis Kedua” dapat terselesaikan guna memenuhi persyaratan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Penelitian dan penyusunan skripsi ini dapat diselesaikan pada waktunya pasti tak luput dari kontribusi banyak pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Ella Amalia, M.Kes dan Bu Masayu Farah Diba, S.Si., M.Biomed selaku pembimbing 1 dan 2 yang telah sabar dan tulus dalam mengarahkan, mengajarkan, dan meluangkan waktunya untuk membimbing.
2. dr. Tia Sabrina, M.Biomed dan dr. Soilia Fertilita, M.Imun selaku penguji yang telah meluangkan waktu dan memberi saran yang sangat membantu untuk penulisan skripsi ini lebih baik.
3. Tim dosen penelitian studi longitudinal efektivitas vaksin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti penelitian dosen dari hibah DIPA UNSRI.
4. Keluargaku (Mama, Papa, Kak Puma, Dek Kiki, Dek Tomo, dan keluarga besar) yang selalu memberikan dukungan dan doa kepada penulis
5. Teman-teman angkatan MEDUSA terutama Zahira, Anca, Rae, Soleh, dan Lili yang selalu siap membantu dan memberi dukungan kepada saya dalam penyusunan skripsi.

Hanya ucapan terima kasih yang dapat penulis sampaikan dan semoga Allah membalas kebaikan Ibu/Bapak/Saudara/i sekalian. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca dan perkembangan ilmu kedokteran.

Palembang, 8 Desember 2021

Putri Mahirah Afladhanti

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Putri Mahirah Afladhanti

NIM : 04011381823223

Judul : Gambaran Polimorfisme Titik -308 Promoter Gen TNF- α
dan Kadar Antibodi Pasca Pemberian Vaksin Inaktif
COVID-19 Dosis 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, 8 Desember 2021



Putri Mahirah Afladhanti

04011381823223

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	
Halaman Pengesahan	ii
Halaman Persetujuan.....	iii
Halaman Pernyataan Integritas	iv
Abstrak	v
Abstract	vi
Ringkasan.....	vii
Summary	viii
Kata Pengantar	ix
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi Skripsi.....	x
Daftar Isi.....	xi
Daftar Tabel	xiiiiv
Daftar Gambar.....	xv
Daftar Lampiran	xvi
Daftar Singkatan.....	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	
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
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. SARS-CoV-2.....	5
2.2. Vaksin	8
2.2.1. Definisi	8
2.2.2. Komponen Vaksin.....	8
2.2.3. Vaksin COVID-19.....	10
2.2.4. Vaksin Inaktif COVID-19.....	11
2.3. Imunologi Vaksin	12
2.4. Pemeriksaan Kadar Antibodi dengan CMIA.....	15
2.5. TNF- α	17
2.5.1. Definisi	17
2.5.2. Polimorfisme dan SNP	18
2.2.2. Polimorfisme Titik -308 G/A Promoter Gen TNF- α	20
2.6. PCR-RFLP.....	22
2.7. Kerangka Teori	25
BAB 3. METODE PENELITIAN	
3.1. Jenis Penelitian	27

3.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	27
3.3. Populasi dan Sampel.....	27
3.3.1. Populasi.....	27
3.3.2. Sampel.....	28
3.3.2.1. Besar Sampel.....	28
3.3.2.2. Cara Pengambilan Sampel.....	29
3.3.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	29
3.3.3.1. Kriteria Inklusi.....	29
3.3.3.2. Kriteria Eksklusi.....	29
3.4. Variabel Penelitian.....	30
3.5. Definisi Operasional.....	31
3.6. Cara Kerja/Cara Pengumpulan data.....	33
3.6.1. Ekstraksi DNA.....	33
3.6.1.1. Alat dan Bahan.....	33
3.6.1.2. Cara Kerja.....	34
3.6.2. PCR-RFLP.....	34
3.6.2.1. Alat dan Bahan.....	34
3.6.2.2. Desain Primer yang Spesifik.....	35
3.6.2.3. Amplifikasi DNA.....	35
3.6.2.4. RFLP.....	36
3.6.2.5. Elektroforesis Gel Agarosa.....	37
3.6.3. CMIA.....	37
3.7. Cara Pengolahan Data/Analisis.....	38
3.8. Alur Kerja Penelitian.....	39
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1. Hasil Penelitian.....	40
4.1.1. Karakteristik Dasar.....	40
4.1.2. Distribusi Genotipe.....	41
4.1.3. Distribusi Alel.....	42
4.1.4. Distribusi Kadar Antibodi IgG s1 RBD SARS-CoV-2.....	42
4.1.5. Distribusi Karakteristik Dasar Terhadap Kadar Antibodi IgG s1 RBD SARS-CoV-2.....	43
4.1.6. Distribusi Genotipe Terhadap Kadar Antibodi IgG s1 RBD SARS-CoV-2.....	44
4.1.7. Distribusi Alel Terhadap Kadar Antibodi IgG s1 RBD SARS-CoV-2.....	45
4.2. Pembahasan.....	45
4.2.1. Distribusi Genotipe dan Alel.....	45
4.2.2. Distribusi Kadar Antibodi dan Kategorinya.....	46
4.2.3. Distribusi Karakteristik Dasar Terhadap Kadar Antibodi IgG s1 RBD SARS-CoV-2.....	49
4.2.4. Distribusi Genotipe dan Alel Terhadap Kadar Antibodi.....	50
4.2. Keterbatasan Penelitian.....	52
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1. Kesimpulan.....	53
4.1. Saran.....	53

DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN.....	63
BIODATA	72

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1. Definisi operasional	31
Tabel 3.2. Formula PCR mix	35
Tabel 4.1. Karakteristik dasar subjek penelitian	40
Tabel 4.2. Distribusi genotipe pada titik -308 promoter gen TNF- α	42
Tabel 4.3. Distribusi alel pada titik -308 promoter gen TNF- α	42
Tabel 4.4. Kadar antibodi IgG s1 RBD SARS-CoV-2 kualitatif	43
Tabel 4.5. Distribusi karakteristik dasar terhadap kadar antibodi IgG s1 RBD SARS-CoV-2 kualitatif	43
Tabel 4.6. Distribusi genotipe pada titik -308 promoter gen TNF- α terhadap kadar antibodi IgG s1 RBD SARS-CoV-2 kualitatif	44
Tabel 4.7. Distribusi alel pada titik -308 promoter gen TNF- α terhadap kadar antibodi IgG s1 RBD SARS-CoV-2 kualitatif	45

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Struktur Genom SARS-CoV-2.....	5
Gambar 2.2. Struktur SARS-CoV-2	6
Gambar 2.3. Mekanisme Masuk dan Siklus Hidup SARS-CoV-2.....	8
Gambar 2.4. <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (SNP)	19
Gambar 2.5. Lokasi SNP	20
Gambar 2.6. Tahapan <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR).....	24
Gambar 2.7. Kerangka teori.....	25
Gambar 3.1. Proses PCR	36
Gambar 3.2. Alur kerja penelitian	39
Gambar 4.1. Hasil visualisasi sampel dengan metode PCR-RFLP	41

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Data Penelitian	63
Lampiran 2. Hasil Pengolahan Data SPSS	64
Lampiran 3. Gambar hasil elektroforesis percobaan optimasi suhu <i>annealing</i>	68
Lampiran 4. Sertifikat kelayakan etik	69
Lampiran 5. Surat Keterangan Penelitian.....	70
Lampiran 6. Surat Izin Penelitian	71

DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CMIA	: <i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i>
CTL	: <i>Cytolytic T Cell</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
Ig	: <i>Imunoglobulin</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
RBD	: <i>Receptor Binding Domain</i>
NAb	: <i>Neutralizing Antibody</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NSP	: <i>Non-Structural Protein</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
RFLP	: <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
SNP	: <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
Th 1	: <i>T-helper 1</i>
Th 2	: <i>T-helper 2</i>
TMPRSS2	: <i>Type II transmembrane serine protease</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor alpha</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 termasuk dalam jenis virus RNA rantai tunggal positif kelompok β -coronavirus yang merupakan satu famili dengan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV).¹ SARS-CoV-2 menyerang sistem pernafasan, pencernaan, dan persarafan dengan proses penularan yang cepat serta angka kematian yang cukup tinggi di berbagai dunia.² Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) hingga 29 November 2021 kasus COVID-19 global mencapai 260.867.011 kasus dengan 5.200.267 jiwa meninggal dunia, sedangkan di Indonesia telah mencapai 4.256.112 kasus dan 143.819 kasus meninggal dunia.^{3,4} Oleh karena itu, upaya preventif untuk meminimalisir penyebaran COVID-19 perlu diterapkan. Salah satu upaya preventif yang marak dilakukan pemerintah saat ini adalah program vaksinasi.^{5,6}

Vaksinasi merupakan metode paling efektif sebagai strategi preventif dan kontrol COVID-19 jangka panjang.⁷ Vaksinasi berguna untuk meningkatkan imunitas protektif dengan menginduksi respon memori terhadap patogen tertentu menggunakan vaksin yang berisi antigen non virulen.⁸ Pemberian vaksin COVID-19 secara massal merupakan hal yang sangat diperlukan untuk mencapai kekebalan kelompok. Secara luas diasumsikan bahwa Indonesia dapat mencapai kekebalan kelompok dengan total minimal 67% dari populasi yang divaksinasi untuk menghentikan pandemi.⁹ Vaksin COVID-19 yang sudah dan sedang dikembangkan memiliki beragam jenis seperti vektor rekombinan, DNA, mRNA pada nanopartikel lipid, virus inaktif, virus hidup yang dilemahkan, dan protein subunit.¹⁰ Dari sekian banyak jenis vaksin COVID-19, CoronaVac merupakan vaksin jenis inaktif yakni vaksin yang menggunakan bentuk patogen mati. CoronaVac juga merupakan

vaksin COVID-19 pertama dan paling banyak digunakan di Indonesia dengan pemberian dua dosis.¹¹

Secara umum vaksin dapat menginduksi secara signifikan level antibodi netralisasi (nAb) dalam melawan virus maupun bakteri spesifik yang berdampak pada imunitas protektif. Studi sebelumnya terhadap vaksin influenza didapatkan korelasi positif antara kadar antibodi pasca vaksinasi dengan proteksi klinis dari penyakit dimana kadar antibodi yang tinggi menimbulkan perlindungan klinis yang tinggi dan sebaliknya.¹² Selain itu, berdasarkan studi imunogenisitas vaksin COVID-19 jenis inaktif dilaporkan bahwa tes antibodi pasca vaksinasi menunjukkan antibodi IgG s1 RBD yang memiliki korelasi kuat dengan kadar nAb. Dengan demikian, pengukuran antibodi IgG s1 RBD dapat digunakan sebagai penanda pengganti nAb anti SARS-CoV-2.^{13,14}

Efektivitas vaksinasi dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti faktor vaksin, lingkungan, dan host. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa latar belakang genetik memiliki pengaruh kuat pada respon imun contohnya pada vaksinasi influenza, hepatitis b, dan campak.¹⁵ Penelitian selama beberapa tahun terakhir, telah sering diusulkan bahwa informasi genetik dapat digunakan untuk memprediksi efektivitas vaksin dan membantu mengembangkan strategi vaksinasi individual yang lebih efektif.¹⁶ Salah satu gen yang berpengaruh pada respon imun yakni gen TNF- α yang terletak di wilayah *major histocompatibility complex* (MHC) kelas III pada kromosom 6p21.3 diantara gen HLA-B dan HLA-DR yang merupakan wilayah sangat pleomorfik.^{17,18} Pada daerah tersebut ditemukan banyak *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) *biallelic* di dalam dan sekitar gen TNF- α . Salah satu polimorfisme G/A tersebut terletak di hulu gen pada promotor -308 dan diketahui mempengaruhi kecepatan transkripsi dan produksi TNF- α .¹⁹ TNF- α memiliki dua fungsi yakni sebagai sitokin proinflamasi yang berguna pada infeksi awal dan anti-inflamasi serta imunoregulator.²⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Yucesoy *et al.* pada 2009 mengidentifikasi hubungan antara sitokin atau polimorfisme gen reseptor sitokin dan respon imun pada pemberian vaksin HBV, difteri, tetanus, dan pertusis didapatkan SNPs pada gen TNF- α , IL-12B, IL-4R α , dan IL-10 berhubungan dengan respons imun spesifik pasca vaksinasi. Selain itu, SNPs

pada TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10, dan IL-12B berhubungan dengan level serum imunoglobulin (IgG, IgA, dan IgM).²¹ Penelitian tersebut juga didukung oleh penelitian pada post vaksinasi influenza oleh Mohanty *et al.* pada 2015 didapatkan bahwa peningkatan produksi TNF- α dan IL-6 sangat berhubungan dengan respon vaksin yang diukur dengan titer HAI pada hari ke-28 sebanyak 4 kali lipat.²²

Berdasarkan uraian diatas, dapat diketahui peran kadar antibodi dan polimorfisme TNF- α terhadap respon imun pasca vaksinasi. Namun, penelitian akan kadar antibodi pasca vaksinasi dengan vaksin COVID-19 jenis inaktif di Indonesia masih sangat terbatas dan belum adanya penelitian tedahulu mengenai polimorfisme titik -308 promoter gen TNF- α di Palembang sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi gambaran polimorfisme titik -308 promoter gen TNF- α dan kadar antibodi pasca vaksinasi dengan menggunakan vaksin inaktif COVID-19 dosis kedua.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana gambaran polimorfisme titik -308 promoter gen TNF- α pada subjek penelitian yang telah melakukan vaksinasi COVID-19 dosis kedua?
2. Bagaimana kadar antibodi pasca vaksinasi menggunakan vaksin inaktif COVID-19 dosis kedua pada subjek penelitian?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui gambaran polimorfisme titik -308 promoter gen TNF- α dan kadar antibodi pasca pemberian vaksin inaktif COVID-19 dosis kedua pada subjek penelitian.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi distribusi genotipe GG, GA, dan AA pada titik -308 promoter gen TNF- α dengan metode *Polymerase Chain Reaction–Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP) pada subjek penelitian.

2. Mengidentifikasi distribusi alel G dan A pada titik -308 promoter gen TNF- α dengan metode *Polymerase Chain Reaction–Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP) pada subjek penelitian.
3. Mendeskripsikan kadar antibodi IgG s1 RBD SARS-CoV-2 pasca pemberian vaksin inaktif COVID-19 dosis kedua secara kualitatif dengan metode *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay* (CMIA) pada subjek penelitian.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Memberikan landasan teoritis tentang gambaran polimorfisme titik -308 promoter gen TNF- α dan kadar antibodi pasca pemberian vaksin inaktif COVID-19 dosis kedua pada subjek penelitian untuk penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan genetika dan imunologi.

1.4.2. Manfaat Kebijakan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi untuk klinisi dan instansi kesehatan dalam menilai respon imun protektif pada pemberian vaksinasi dosis kedua melalui gambaran polimorfisme titik -308 promoter gen TNF- α dan kadar antibodi pasca pemberian vaksin inaktif COVID-19 dosis kedua serta dapat menjadi acuan pengembangan vaksin terkini yang lebih efektif dalam mencegah infeksi SARS-COV-2.

1.4.3. Manfaat Subjek

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan masyarakat akan pentingnya vaksinasi dalam memberikan respon imun protektif terhadap SARS-CoV-2 serta faktor-faktor yang mempengaruhi respon imun yang diinduksi vaksin. Selain itu, dengan menambahnya wawasan masyarakat terkait vaksinasi, diharapkan dapat mendukung program vaksinasi pemerintah sehingga dapat tercapai kekebalan kelompok.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021;19(3):141–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
2. Bhavana V, Thakor P, Singh SB, Mehra NK. COVID-19: Pathophysiology, treatment options, nanotechnology approaches, and research agenda to combating the SARS-CoV2 pandemic. *Life Sci* [Internet]. 2020;261(August):118336. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118336>
3. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 7]. Available from: <https://covid19.who.int/>
4. Kementerian Kesehatan. Situasi Terkini Perkembangan Coronavirus Disease (COVID-19) 7 Juli 2021 [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 7]. Available from: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/situasi-infeksi-emerging/situasi-terkini-perkembangan-coronavirus-disease-covid-19-21-juni-2021>
5. Lot M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Int J Clin Chem Diagnostic Lab Med*. 2020;508(January):254–66.
6. Ophinni Y, Hasibuan AS, Widhani A, Maria S. COVID-19 Vaccines : Current Status and Implication for Use in Indonesia. *Indones J Int Med*. 2021;52(4):388–412.
7. He Q, Mao Q, Zhang J, Bian L, Gao F, Wang J, et al. COVID-19 Vaccines: Current Understanding on Immunogenicity, Safety, and Further Considerations. *Front Immunol*. 2021;12(April):1–13.
8. Galipeau Y, Greig M, Liu G, Driedger M, Langlois MA. Humoral Responses and Serological Assays in SARS-CoV-2 Infections. *Front Immunol*. 2020;11(December):1–19.
9. Randolph HE, Barreiro LB. Herd immunity: Understanding Covid-19 by Haley etal. *Immunity*. 2020;52(January):19–21.
10. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res*. 2020;288(January).
11. Excler JL, Saville M, Berkley S, Kim JH. Vaccine development for emerging infectious diseases. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(4):591–600. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01301-0>
12. Nauta JJP, Beyer WEP, Osterhaus ADME. On the relationship between mean antibody level, seroprotection and clinical protection from influenza. *Biologicals* [Internet]. 2009;37(4):216–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biologicals.2009.02.002>
 13. Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, Martinez DR, Raut R, Markmann AJ, et al. The receptor-binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Sci Immunol*. 2020;5(48):1–14.
 14. Rus KR, Korva M, Knap N, Zupanc TA, Poljak M. Performance of the rapid high-throughput automated electrochemiluminescence immunoassay targeting total antibodies to the SARS-CoV-2 spike protein receptor binding domain in comparison to the neutralization assay. 2020;(January).
 15. Linnik JE, Egli A. 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>
 16. O’Shea D, Widmer LA, Stelling J, Egli A. Changing face of vaccination in immunocompromised hosts. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(9).
 17. El-Tahan RR, Ghoneim AM, El-Mashad N. TNF- α gene polymorphisms and expression. *Springerplus*. 2016;5(1).
 18. Mishra B. TNF-Alpha Gene Polymorphism in Indian Population during the Course of Pandemic Influenza a H1N1 Infection: A Pilot Study. *MOJ Immunol*. 2016;3(5):1–5.
 19. Sandhya P, Danda S, Danda D, Lonarkar S, Luke SS, Sinha S, et al. Tumour necrosis factor (TNF)- α -308 gene polymorphism in Indian patients with Takayasu’s arteritis - A pilot study. *Indian J Med Res*. 2013;137(4):749–52.
 20. Elahi MM, Asotra K, Matata BM, Mastana SS. 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>
 21. Yucesoy B, Johnson VJ, Fluharty K, Kashon ML, Slaven JE, Wilson NW, et al. Influence of cytokine gene variations on immunization to childhood vaccines. *Vaccine*. 2009;27(50):6991–7.
 22. Mohanty S, Joshi SR, Ueda I, Wilson J, Blevins TP, Siconolfi B, et al. Prolonged

- proinflammatory cytokine production in monocytes modulated by interleukin 10 after influenza vaccination in older adults. *J Infect Dis.* 2015;211(7):1174–84.
23. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell* [Internet]. 2020;181(4):914-921.e10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.011>
 24. Zheng J. SARS-coV-2: An emerging coronavirus that causes a global threat. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1678–85.
 25. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2020;54(2):159–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>
 26. Li H, Liu S, Yu X, Tang S, Tang C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. 2020;(January).
 27. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Reports* [Internet]. 2020;19(April):100682. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682>
 28. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;41(22):2124–5.
 29. Rabi FA, Al Zoubi MS, Al-Nasser AD, Kasasbeh GA, Salameh DM. Sars-cov-2 and coronavirus disease 2019: What we know so far. *Pathogens.* 2020;9(3):1–14.
 30. Liu G, Rusling JF. COVID-19 Antibody Tests and Their Limitations. *ACS Sensors.* 2021;6(3):593–612.
 31. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2020;17(6):613–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-0400-4>
 32. Heining U. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(January):E123–4.
 33. Schoeman D, Fielding BC, Arias-Reyes C, Zubieta-DeUrioste N, Poma-Machicao L, Aliaga-Raudan F, et al. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Cell Res* [Internet]. 2020;9(1):278–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32435607> <http://www.pubmedcentral.n>

- ih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7227161%0Ahttp://www.nature.com/articles/s41422-020-0327-4
34. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *BBA - Mol Basis Dis.* 2020;(January):1–17.
 35. Sharma A, Tiwari S, Deb MK, Marty JL. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2).
 36. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B [Internet].* 2020;10(5):766–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>
 37. Simmons G, Zmora P, Gierer S, Heurich A, Pöhlmann S, Hammond S, et al. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: Cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Ann Oncol [Internet].* 2020;268(January):19–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7550914/pdf/main.pdf>
 38. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92(4):418–23.
 39. Kandeil A, Mostafa A, Hegazy RR, El-Shesheny R, Taweel A El, Gomaa MR, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated sars-cov-2 vaccine: Preclinical studies. *Vaccines.* 2021;9(3):1–15.
 40. World Health Organization (WHO). Vaccine Safety Basics [Internet]. World Health Organization (WHO). 2013. 207 p. Available from: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/Vaccine-safety-E-course-manual.pdf?ua=1
 41. World Health Organization (WHO). How are vaccines developed? [Internet]. World Health Organization. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-are-vaccines-developed>
 42. Centers for Disease Control. Understanding How Vaccines Work. Centers Dis Control [Internet]. 2018;(August):1–2. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/downloads/vacsafe-understand-color-office.pdf>

43. Speiser DE, Bachmann MF. Covid-19: Mechanisms of vaccination and immunity. *Vaccines*. 2020;8(3):1–22.
44. Bartsch YC, Fischinger S, Siddiqui SM, Chen Z, Yu J, Gebre M, et al. Discrete SARS-CoV-2 antibody titers track with functional humoral stability. *Nat Commun* [Internet]. 2021;12(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-21336-8>
45. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021;21(2):181–92. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4)
46. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(10):951–60.
47. Leo O, Cunningham A, Stern PL. Vaccine immunology. *Perspect Vaccinol* [Internet]. 2011;1(1):25–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pervac.2011.05.002>
48. Ganji KS, Mohammadzadeh I, Mohammadnia-Afrouzi M, Ebrahimpour S, Shahbazi M. Factors affecting immune responses to vaccines. *Gazz Medica Ital Arch per le Sci Mediche*. 2018;177(5):219–28.
49. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10262):1595–606. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32137-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32137-1)
50. Siegrist C-A. Vaccine Immunology. *Plotkin's Vaccines*. 2018;16-34.e7.
51. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic Immunology*. 5th ed. Kanada: Elsevier; 2016.
52. Baratawidjaja KG, Rengganis I. Imunisasi. In: *Imunologi Dasar*. 12th ed. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2018. p. 467–526.
53. Bali P, Rafi A. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol* [Internet]. 2011;12(6):509–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21739679>
54. Grigoryan L, Pulendran B. The immunology of SARS-CoV-2 infections and

- vaccines. *Semin Immunol* [Internet]. 2020;50(November):101422. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101422>
55. Yao Y, Xu X, Li Y, Wang X, Yang H, Chen J, et al. Study of the association of seventeen single nucleotide polymorphisms and their haplotypes in the TNF- α , 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>
 56. Yalçın TY, Topçu D, Doğan Ö, Aydın S, Sarı N, Erol Ç, et al. Immunogenicity after two doses of inactivated virus vaccine in healthcare workers with and without previous COVID-19 infection: Prospective observational study. *J Med Virol*. 2021;(June):1–8.
 57. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* [Internet]. 2020;584(7821):457–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z>
 58. Luchsinger LL, Ransegnola BP, Jin DK, Muecksch F, Weisblum Y, Bao W, et al. Serological assays estimate highly variable SARS-CoV-2 neutralizing antibody activity in recovered COVID-19 patients. *J Clin Microbiol*. 2020;58(12).
 59. Moniuszko-Malinowska A, Jelski W, Dunaj J, Mroczko B, Czupryna P, Kruszezwska E, et al. Serology in covid-19: Comparison of two methods. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(12):4–7.
 60. Abbott Laboratories. SARS-CoV-2 IgG II Quant. 2nd ed. Sligo: Abbot; 2021. 1–11 p.
 61. Simões M, Camacho LAB, Yamamura AMY, Miranda EH, Cajaraville ACRA, da Silva Freire M. Evaluation of accuracy and reliability of the plaque reduction neutralization test (micro-PRNT) in detection of yellow fever virus antibodies. *Biologicals* [Internet]. 2012;40(6):399–404. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biologicals.2012.09.005>
 62. Barchuk A, Shirokov D, Sergeeva M, Tursun-zade R, Dudkina O, Tychkova V, et al. Evaluation of the performance of SARS--CoV--2 antibody assays for a longitudinal population-based study of COVID--19 spread in St. Petersburg, Russia. *J Med Virol*. 2021;93(10):5846–52.
 63. 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>.
64. Baratawidjaja KG, Rengganis I. Sitokin. In: *Imunologi Dasar*. 12th ed. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2018. p. 205–58.
 65. Ferreira VL, Borba HHL, Bonetti A de F, Leonart LP, Pontarolo R. Cytokines and Interferons: Types and Functions. *Intech* [Internet]. 2012;13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/C7RA00172J%0Ahttps://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.12.014>
 66. Nurhayati B, Darmawati S. *Biologi Sel dan Molekular*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
 67. Thompson JN. Causes and Consequences of Genetic Background Effects Illuminated by Integrative Genomic Analysis Christopher. *Genetics*. 2014;81(2):387–402.
 68. Sukhumsirichart W. Polymorphisms. In: *Genetic Diversity and Disease Susceptibility*. 2016. p. 3–24.
 69. Sripichai O, Fucharoen S. Genetic polymorphisms and implications for human diseases. *J Med Assoc Thail*. 2017;90(2):394–8.
 70. Zheng MH, Qiu LX, Xin YN, Pan HF, Shi KQ, Chen YP. Tumor necrosis factor- α -308A allele may have a protective effect for chronic hepatitis B virus infection in Mongoloid populations. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2010;14(7):e580–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2009.08.010>
 71. Nurhajjah S, Ratnaningrum SD, Mundhofir FEP, Faradz SM. Polimorfisme Gen TNF- α -308G>A Pada Penderita Sindrom Down. *Maj Kedokt Andalas*. 2014;37(94):44–9.
 72. Yuwono T. *Teori dan Aplikasi Polymerase Chain Reaction*. Yogyakarta: Penerbit Andi Yogyakarta; 2006.
 73. Tang YW, Li H, Wu H, Shyr Y, Edwards KM. Host single-nucleotide polymorphisms and altered responses to inactivated influenza vaccine. *J Infect Dis*. 2007;196(7):1021–5.
 74. Irfanuddin. *Cara Sistematis Berlatih Meneliti*. Jakarta: Rayyana Komunikasindo; 2019.
 75. Campbell NA, Reece JB, Urry LA, Cain ML, College M, Ferry D, et al. *Biology Campbell*. 8th ed. San Fransisco: Pearson; 2008.
 76. Gonzalez-Stegmaier R, Cereceda K, Briones JL, Beltran-Pavez C, Oyarzun-Arrau

- A, Riquelme-Barrios S, et al. Seroconversion and Abundance of IgG Antibodies against S1-RBD of SARS-CoV-2 and Neutralizing Activity in the Chilean Population. *J Immunol Res*. 2021;2021(December 2019).
77. Yukimasa N, Sato S, Oboshi W, Watanabe T, Uzawa R. Influence of single nucleotide polymorphisms of cytokine genes on anti-HBs antibody production after hepatitis B vaccination in a Japanese young adult population. *J Med Investig*. 2016;63(3–4):256–61.
 78. Amalia E, Nindatama MR, Hayati L, Handayani D. Identifikasi Mutasi Gen rpoB Ser531Leu Mycobacterium tuberculosis Yang Berhubungan Dengan Resistensi Rifampisin The Identification of rpoB Ser531Leu Mycobacterium tuberculosis Gene Mutation That Associate with Rifampicin Resistance. *Biomed J Indones*. 2015;1(1):30–4.
 79. Pouryasın M, Sharafi H, Behnava B, Alavian SM, Keshvari M, Pouryasın A. A simple PCR-RFLP method for genotyping of IFNL4 rs368234815 polymorphism in patients with chronic hepatitis C. *Lab Med*. 2021;48(1):51–6.
 80. Nurhajjah S, D. Ratnaningrum S, E. P. Mundhofir3 F, MH Faradz S. Polimorfisme Gen Tnf-A -308G>a Pada Penderita Sindrom Down. *Maj Kedokt Andalas*. 2015;37(1):44.
 81. Amin MM. Analisis Polimorfisme Gen Tumor Necrosis Factor Alpha -308 G/A Dengan Volume Otak Pada Orang Dengan Skizofrenia. *Repos Univ Sumatera Utara*. 2019;
 82. Pollo GAV, Rumende RRH, Tallei TE. Identification of -308 Tnf-A Promoter Single Nucleotide Polymorphism in Active and Passive Smokers. *J Ilm Sains*. 2019;19(1):28.
 83. 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>
 84. tekol serap demir. Detection and Evaluation of Antibodies to SARS CoV-2 Spike Protein in Healthcare Workers After Inactivated COVID-19 (CoronaVac) Vaccination. *South Clin Istanbul Eurasia*. 2021;32(3):217–22.
 85. 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>

86. Zimmermann P, Curtis N. Factors That Influence the Immune Response to Vaccination. *Clinical Microbiol Rev.* 2019;32(2):1–50.
87. Watanabe M, Balena A, Tuccinardi D, Tozzi R, Risi R, Masi D, et al. Central obesity, smoking habit, and hypertension are associated with lower antibody titres in response to COVID-19 mRNA vaccine. *Diabetes Metab Res Rev.* 2021;(April).
88. Tretyn A, Szczepanek J, Skorupa M, Jarkiewicz-Tretyn J, Sandomierz D, Dejewski J, et al. Differences in the concentration of anti-sars-cov-2 igg antibodies post-covid-19 recovery or post-vaccination. *Cells.* 2021;10(8).
89. Prather AA, Hall M, Fury JM, Ross DC, Muldoon MF, Cohen S, et al. Sleep and antibody response to hepatitis B vaccination. *Sleep.* 2012;35(8):1063–9.
90. Kementerian Kesehatan. Pelaksanaan Vaksinasi Covid-19. 2020. 2021;2(1):1–16.
91. Bichara CDA, Queiroz MAF, Amoras E da SG, Vaz GL, Vallinoto IMVC, Bichara CNC, et al. Assessment of anti-sars-cov-2 antibodies post-coronavac vaccination in the amazon region of brazil. *Vaccines.* 2021;9(10):1–8.
92. Cui W, Sun CM, Deng BC, Liu P. Association of polymorphisms in the interleukin-4 gene with response to hepatitis B vaccine and susceptibility to hepatitis B virus infection: A meta-analysis. *Gene [Internet].* 2013;525(1):35–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2013.04.065>
93. Haralambieva IH, Ovsyannikova IG, Kennedy RB, Pankratz VS, Jacobson RM, Poland GA. Associations between Single Nucleotide Polymorphisms and Haplotypes in Cytokine and Cytokine Receptor Genes and Immunity to Measles Vaccination. *Bone.* 2006;23(1):1–7.
94. Egli A, Santer DM, O’Shea D, Barakat K, Syedbasha M, Vollmer M, et al. IL-28B is a Key Regulator of B- and T-Cell Vaccine Responses against Influenza. *PLoS Pathog.* 2014;10(12).