



UNIVERSITAS PERTAHANAN RI

**EKSPRESI SITOKIN INTERLEUKIN-6 DAN *TUMOR
NECROSIS FACTOR- α* PADA MENCIT BALB/c YANG
DIINJEKSI DNA PENGKODE PROTEIN SPIKE-SARS-CoV-2
DENGAN AJUVAN LIPOSOM UNTUK MENDUKUNG
KESEHATAN NASIONAL**

SKRIPSI

AZKA NARARI KHOERUNNISA 320210301004

**Skripsi yang Ditulis untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan dalam
Mendapatkan Gelar Sarjana**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM MILITER
PROGRAM STUDI BIOLOGI**

BOGOR 2025

LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI

Nama : Azka Narari Khoerunnisa
NIM : 320210301004
Program Studi : Biologi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Militer
Judul Skripsi : Ekspresi Sitokin Interleukin-6 dan *Tumor Necrosis Factor- α* pada Mencit BALB/c yang Diinjeksi DNA Pengkode Protein SPIKE-SARS-CoV-2 dengan Ajuvan Liposom untuk Mendukung Kesehatan Nasional

Dosen Pembimbing I,



Nabila Swarna Puspa H., S.Si., M.Si.
Penda Tk. I III/bNIP. 199404272022032003
Tanggal: 9 Agustus 2025

Dosen Pembimbing II,



Indira Putri Negari, S.Pt., M.Sc., Ph.D.
Peneliti Ahli Muda III/c NIP. 198808242024032001
Tanggal: 9 Agustus 2025

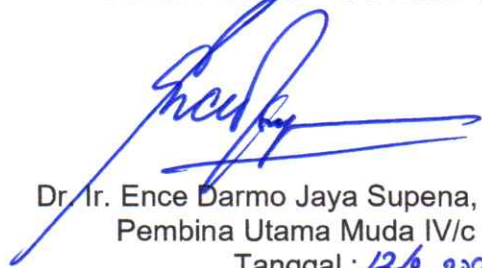
Mengetahui,

Ketua Program Studi Biologi,



Sukanto, S.Si., M.Sc.
Letkol Arh NRP. 11970023040672
Tanggal : 9 Agustus 2025

Dekan Fakultas MIPA Militer,



Dr. Ir. Ence Darmo Jaya Supena, M.Si.
Pembina Utama Muda IV/c
Tanggal : 12/8-2025

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

Nama : Azka Narari Khoerunnisa
NIM : 320210301004
Program Studi : Biologi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Militer
Judul Skripsi : Ekspresi Sitokin Interleukin-6 dan *Tumor Necrosis Factor- α* pada Mencit BALB/c yang Diinjeksi DNA Pengkode Protein SPIKE-SARS-CoV-2 dengan Ajuvan Liposom untuk Mendukung Kesehatan Nasional

No	Nama/Pangkat/Gol/Korps/NIP	Tanda Tangan	Tanggal
1.	Dosen Pembimbing I: Nabila Swarna Puspa H., S.Si., M.Si. Penata Muda Tk. I III/b NIP. 199404272022032003		9/8 '2025
2.	Dosen Pembimbing II: Indira Putri Negari, S.Pt., M.Sc., Ph.D. Peneliti Ahli Muda III/c NIP. 198808242024032001		8/8 '2025
3.	Dosen Penguji I: Nurhadiyanta, S.Si., M.Si. Kolonel Ckm (Purn) NIDN. 4715036701		8/8 2025
4.	Dosen Penguji II: Nadya Farah, S.Si., M.Si., Ph.D. PPPK NIP. 198111062023212020		8/8 2025

PERNYATAAN ORISINALITAS

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya atau bagian karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan jenjang apa pun di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang sepengetahuan saya juga tidak terdapat istilah, frasa, kalimat, paragraf, subbab atau bab dari karya yang pernah ditulis atau diterbitkan; kecuali yang secara tertulis diajukan dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar referensi.

Apabila di kemudian hari terbukti bahwa terdapat plagiat dalam skripsi ini, saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan/undang-undang yang berlaku.

Bogor, 12 Agustus 2025



Azka Narari Khoerunnisa

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Pertahanan Republik Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Azka Narari Khoerunnisa
NIM : 320210301004
Program Studi : Biologi
Fakultas : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Militer
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pertahanan Republik Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Ekspresi Sitokin Interleukin-6 dan Tumor Necrosis Factor- α pada Mencit BALB/c yang Diinjeksi DNA Pengkode Protein SPIKE-SARS-CoV-2 dengan Ajuvan Liposom untuk Mendukung Kesehatan Nasional

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Pertahanan Republik Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya

Dibuat di : Bogor
Pada tanggal : 12 Agustus 2025
Yang menyatakan



Azka Narari Khoerunnisa
NIM. 320210301004

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan atas hadirat Allah SWT karena berkat rahmat, taufik, dan karunia-Nya, penulisan skripsi dengan judul: “Ekspresi Sitokin Interleukin-6 dan *Tumor Necrosis Factor- α* pada Mencit BALB/c yang Diinjeksi DNA Pengkode Protein SPIKE-SARS-CoV-2 dengan Ajuvan Liposom untuk Mendukung Kesehatan Nasional” dapat diselesaikan. Penulisan skripsi ini ditujukan sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana pada Program Studi Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Militer Universitas Pertahanan Republik Indonesia. Penyusunan skripsi ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Jendral TNI (HOR) (Purn) Prabowo Subianto selaku Presiden Republik Indonesia yang menggagas terbentuknya program sarjana (S1) Universitas Pertahanan Republik Indonesia
2. Dr. Ir. Ence Darmo Jaya Supena, M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia
3. Kolonel (CKM) Nurhadiyanta, S.Si, M.Si., selaku Ketua Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia periode 2020-2025.
4. Letnan Kolonel (ARH) Sukanto, S.Si., M.Sc., selaku Ketua Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia periode 2025-sekarang.
5. Nabila Swarna Puspa Hermana, S.Si., M.Si. selaku Dosen Pembimbing Pertama.

6. Indira Putri Negari, S.Pt., M.Sc., Ph.D. selaku Dosen Pembimbing Kedua.
7. Kolonel (CKM) Nurhadiyanta, S.Si., M.Si. selaku Dosen Penguji Pertama.
8. Nadya Farah, S.Si., M.Si. Ph.D. selaku Dosen Penguji Kedua.
9. Segenap dosen dan staf Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia.
10. Segenap peneliti dan staf Kelompok Riset Biofarmasi, Pusat Riset Vaksin dan Obat, BRIN KST BJ Habibie.
11. Ayah penulis, Fachrizal.
12. Bunda penulis, Kharismawati.
13. Adik penulis, Ahza Bramantya Khairurrizal.
14. Keluarga besar Alm. H. Gozali dan Manwiarto.
15. Saudara Mohamad Khrisna Adi Prabowo.
16. Saudara dan saudari seperjuangan Biologi Cohort 2.
17. Segenap pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu dan memberi dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini, semoga kebaikan pihak yang bersangkutan dibalas oleh Tuhan Yang Maha Esa.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih belum sempurna, oleh karena itu dengan kerendahan hati mengharapkan kritik dan saran yang konstruktif demi kesempurnaan skripsi ini.

Akhirnya, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat terhadap pengembangan ilmu pertahanan dan bermanfaat bagi masa depan perkembangan vaksin dan obat di Indonesia.

Bogor, 12 Agustus 2025



Azka Narari Khoerunnisa

ABSTRAK

EKSPRESI SITOKIN INTERLEUKIN-6 DAN *TUMOR NECROSIS FACTOR- α* PADA MENCIT BALB/c YANG DIINJEKSI DNA PENGKODE PROTEIN SPIKE-SARS-CoV-2 DENGAN AJUVAN LIPOSOM UNTUK Mendukung Kesehatan Nasional

Pandemi COVID-19 mendorong pengembangan vaksin yang aman dan efektif, salah satunya vaksin DNA yang menawarkan stabilitas tinggi, kemudahan produksi, serta keamanan transfeksi vaksin, terutama jika dikombinasikan dengan ajuvan liposom yang mampu meningkatkan efisiensi pengantaran dan imunogenisitas antigen. Respon imun terhadap infeksi SARS-CoV-2 berkaitan erat dengan aktivasi sitokin proinflamasi, termasuk IL-6 dan TNF- α yang berperan penting dalam fase awal imunitas terhadap virus. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi ekspresi sitokin IL-6 dan TNF- α sebagai indikator aktivasi sistem imun terhadap vaksin DNA SARS-CoV-2 dengan ajuvan liposom pada mencit BALB/c. Formulasi ajuvan liposom berupa PEI25k, DOTAP, dan kolesterol diinjeksikan ke mencit BALB/c sebanyak empat kali sebelum diterminasi untuk analisis ekspresi sitokin melalui RT-qPCR dengan organ limpa sebagai sampel uji. Analisis karakterisasi sel dengan *flow cytometry* dilakukan untuk konfirmasi hasil respon imun terhadap formulasi vaksin menggunakan sel eksudat peritoneal mencit BALB/c. Hasil uji ekspresi sitokin IL-6 ($0,17 \pm 0,01$) dan TNF- α ($0,25 \pm 0,01$) serta karakterisasi sel imun dengan 20,69% populasi sel monosit dan makrofag menunjukkan formula PEI25k:DOTAP:kolesterol (2:1:1) memiliki potensi dalam induksi respon imun yang paling signifikan dalam perkembangan vaksin DNA SARS-CoV-2 berbasis liposom.

Kata Kunci: ajuvan liposom, IL-6, SARS-CoV-2, TNF- α , vaksin DNA

ABSTRACT

EXPRESSION OF INTERLEUKIN-6 AND TUMOR NECROSIS FACTOR- α IN BALB/c MICE IMMUNIZED WITH LIPOSOME-ADJUVANTED SARS-CoV-2 SPIKE DNA VACCINE TO SUPPORT NATIONAL HEALTH

The COVID-19 pandemic has driven the development of safe and effective vaccines, including DNA vaccines, which offer high stability, ease of production, and safe transfection, particularly when combined with liposome-based adjuvants that enhance delivery efficiency and antigen immunogenicity. The immune response to SARS-CoV-2 infection is closely associated with the activation of proinflammatory cytokines, including IL-6 and TNF- α , both of which play crucial roles during the early phase of immune defense against the virus. This study aims to evaluate the expression of IL-6 and TNF- α as indicators of immune activation in BALB/c mice administered with a liposome-adjuvanted SARS-CoV-2 DNA vaccine. The liposomal adjuvant formulation, consisting of PEI25k, DOTAP, and cholesterol, was injected into BALB/c mice four times, prior to termination for cytokine expression analysis via RT-qPCR using spleen tissue samples. Immune cell characterization was also conducted via flow cytometry using peritoneal exudate cells to confirm immune responses elicited by the vaccine formulation. The results of IL-6 ($0,17 \pm 0,01$) and TNF- α ($0,25 \pm 0,01$) expression, along with immune cells profiling with 20,69% cells population consisting of monocytes and macrophages, indicated that the PEI25k:DOTAP:cholesterol (2:1:1) formulation had the most significant potential in inducing a balanced immune response, supporting its promise in the development of a liposome-based SARS-CoV-2 DNA vaccine.

Keywords: DNA vaccine, IL-6, liposome adjuvant, SARS-CoV-2, TNF- α

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	I
LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iv
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Landasan Teori.....	6
2.2 Hasil Penelitian Terdahulu	17
2.3 Kerangka Berpikir	20
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	21

3.1 Metode dan Desain Penelitian	21
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	21
3.3 Alat dan Bahan	23
3.4 Prosedur Penelitian	24
3.5 Metode Analisis	29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	30
4.1 Hasil Penelitian.....	30
4.2 Pembahasan.....	42
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
5.1 Kesimpulan.....	49
5.2 Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA.....	50
LAMPIRAN.....	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Ilustrasi ragam protein pada virus SARS-CoV-2	8
Gambar 2.2	Mekanisme kerja vaksin DNA	9
Gambar 2.3	Kerangka Berpikir Penelitian	20
Gambar 3.1	Jadwal Pemberian Vaksin pada Mencit BALB/c.....	25
Gambar 4.1	Hasil analisis ekspresi gen IL-6 dari limpa mencit BALB/c setelah vaksinasi. Keterangan: *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$. AF: Ajuvan Friends; P: PEI25k; D: DOTAP; K: Kolesterol.	31
Gambar 4.2	Hasil analisis ekspresi gen TNF- α dari limpa mencit BALB/c setelah vaksinasi. Keterangan: **** $p < 0,0001$. AF: Ajuvan Friends; P: PEI25k; D: DOTAP; K: Kolesterol.	32
Gambar 4.3	Hasil karakterisasi flow cytometry dari sel CD4, CD8, CD11b, CD14, dan CD45 pada setiap formulasi vaksin. Keterangan: **** $p < 0,0001$. FA: Ajuvan Friends; P: PEI25k; D: DOTAP; C: Kolesterol.....	34
Gambar 4.4	Ekspresi sel leukosit dari data gating marker CD4, CD11b, CD14, dan CD45 pada Kontrol Positif Ajuvan Friends + HGB.	37
Gambar 4.5	Ekspresi sel leukosit dari data gating marker CD4, CD11b, CD14, dan CD45 pada Kontrol Positif Ajuvan Friends + DNA.	37
Gambar 4.6	Ekspresi sel leukosit dari data gating marker CD4, CD11b, CD14, dan CD45 pada PEI25k:kolesterol (1:1) + DNA.	38
Gambar 4.7	Ekspresi sel leukosit dari data gating marker CD4, CD11b, CD14, dan CD45 pada PEI25k:DOTAP (1:1) + DNA.	39
Gambar 4.8	Ekspresi sel leukosit dari data gating marker CD4, CD11b, CD14, dan CD45 pada PEI25k:DOTAP:kolesterol (1:1:1) + DNA.....	40
Gambar 4.9	Ekspresi sel leukosit dari data gating marker CD4, CD11b, CD14, dan CD45 pada PEI25k:DOTAP:kolesterol (2:1:1) +	

DNA.....	41
Gambar 4.10 Ekspresi sel leukosit dari data gating marker CD4, CD11b, CD14, dan CD45 pada PEI25k:DOTAP:kolesterol (2:1:1) + HGB.....	42



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Hasil Eksperimen Terdahulu yang dilakukan Peneliti.....	17
Tabel 3.1 Rencana Jadwal Penelitian.....	22
Tabel 3.2 Tipe Perlakuan Mencit.....	25
Tabel 3.3 Primer yang digunakan pada RT-qPCR.....	27
Tabel 3.4 Komponen yang digunakan pada RT-qPCR.....	28
Tabel 3.5 Antibodi yang digunakan untuk <i>flow cytometry</i>	29
Tabel 4.1 Nilai kemurnian sampel RNA	30



DAFTAR SINGKATAN

ACE-2	: <i>Angiotensin-2</i>
APC	: <i>Antigen presenting cell</i>
BALB/c	: <i>Bagg albino mice</i>
BSA	: <i>Bovine serum albumin</i>
BSC	: <i>Biological Safety Cabinet</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
cGAS-STING	: <i>Cyclic guanosine monophospate-adenosine syinthase-stimulator of interferon genes</i>
COVID-19	: <i>Corona Virus Disease 2019</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CTL	: <i>Cytotoxic T lymphocyte</i>
DNAse	: <i>Deoxyribonuclease</i>
DOTAP	: <i>1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium propane</i>
GAPDH	: <i>Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase</i>
HGB	: <i>Hepes Glucose Buffer</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-gamma</i>
IgA	: <i>Immunoglobulin A</i>
IgG	: <i>Immunoglobulin G</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
LAPTIAB	: <i>Laboratorium Agroindustri dan Biomedika</i>
NFW	: <i>Nuclease-free water</i>
NK	: <i>Natural killer cell</i>
TBC	: <i>Tuberculosis</i>
Th	: <i>T helper cell</i>
TLRs	: <i>Toll-like receptors</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffer Saline</i>
PEI	: <i>Polyethylenimine</i>
PG	: <i>Prostaglandin</i>
PRRS	: <i>Pattern recognition receptors</i>

SARS-CoV-2 : *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*
TNF- α : *Tumor necrosis factor-alpha*
VLPs : *Virus-like particles*
WHO : *World Health Organization*

