

ARTIKEL PENELITIAN

**KADAR SITOKIN IL-6 DAN IFN- α PADA MENCIT GALUR BALB/c
YANG DIIMUNISASI VAKSIN MULTIEPITOP COVID-19
(LEVELS OF CYTOKINES IL-6 AND IFN-A IN BALB/C MICE IMMUNIZED WITH A
MULTI-EPITOPE COVID-19 VACCINE)**

Ardhi Ryanto Safari¹, Dian Angraeny², Khomaini Hasan³, Sayu Putu Yuni Paryati⁴

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

²Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

³Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

⁴Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

Email korespondensi: yunisayu@yahoo.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas vaksin multiepitope COVID-19 dengan adjuvan kitosan terhadap kadar IL-6 (interleukin-6) dan IFN- α (interferon-alpha) pada mencit galur BALB/c. Studi ini melibatkan empat kelompok perlakuan, yaitu kontrol negatif, kontrol positif, vaksin tanpa adjuvan kitosan, dan vaksin dengan adjuvan kitosan. Pengukuran kadar IL-6 dan IFN- α dilakukan menggunakan metode *immunoassay*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian vaksin multiepitope dengan tambahan adjuvan kitosan tidak memiliki pengaruh signifikan terhadap kadar IFN- α maupun IL-6 jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Temuan ini menunjukkan bahwa kitosan sebagai adjuvan berperan penting dalam meningkatkan respons imun adaptif sambil meminimalkan inflamasi. Formulasi vaksin ini memiliki potensi sebagai kandidat vaksin COVID-19 yang efektif dengan profil keamanan yang baik, meskipun diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengonfirmasi efektivitasnya pada manusia.

Kata kunci : COVID-19, IL-6, IFN- α , kitosan, vaksin

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the effectiveness of a multiepitope COVID-19 vaccine with chitosan as an adjuvant on IL-6 (interleukin-6) and IFN- α (interferon-alpha) levels in BALB/c mice. The study included four treatment groups: negative control, positive control, vaccine without chitosan, and vaccine with chitosan. IL-6 and IFN- α levels were measured using the immunoassay method. The results indicated that administering the multiepitope vaccine with the addition of chitosan did not have a significant effect on IL-6 or IFN- α levels compared to the control group. These findings suggest that chitosan as an adjuvant plays an important role in enhancing adaptive immune responses while minimizing inflammation. This vaccine

formulation shows potential as an effective COVID-19 vaccine candidate with a good safety profile, although further research is needed to confirm its efficacy in humans.

Keywords: *chitosan , COVID-19, IL-6, IFN- α , vaccine*

PENDAHULUAN

Coronavirus disease-19 (COVID-19) adalah penyakit infeksius yang disebabkan oleh SARS-CoV-2, dengan gejala yang berkisar dari gangguan pernapasan ringan hingga berat. Hingga April 2024, tercatat lebih dari 775 juta kasus COVID-19 di seluruh dunia.¹ Di Indonesia, berbagai strategi vaksinasi telah diterapkan, mencakup penggunaan vaksin berbasis mRNA, vektor adenoviral, dan inaktivasi virus untuk mengurangi transmisi dan dampak penyakit.^{2,3} Efektivitas vaksin ini masih memerlukan pengembangan lebih lanjut guna mengoptimalkan respons imun protektif yang bertahan lama.⁴ Selain itu, vaksin COVID-19 memungkinkan untuk memunculkan komplikasi disfungsi koagulasi seperti trombositopenia, penyakit imun seperti reaksi alergi, penyakit sistem saraf seperti kelumpuhan wajah, penyakit sistem limfatik, penyakit jantung seperti miokarditis, dan penyakit lainnya seperti sindrom rowell.

Vaksin multiepitop COVID-19 merupakan inovasi dalam jenis vaksin subunit yang menggunakan beberapa epitop antigenik dari SARS-CoV-2. Vaksin ini dirancang untuk meningkatkan imunogenisitas, terutama pada populasi

berisiko tinggi.^{5,6} Adjuvan kitosan, sebagai polisakarida alami, terbukti memiliki efek imunostimulan yang dapat meningkatkan respons imun humoral dan seluler terhadap antigen vaksin.^{7,8} Kitosan berperan sebagai adjuvan dalam vaksin dengan menginduksi respons imun yang melibatkan molekul penting seperti interleukin-6 (IL-6) dan interferon-alfa (IFN- α), yang memiliki peran kunci dalam perlindungan terhadap infeksi virus.⁹⁻¹¹

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian vaksin multiepitop COVID-19 dengan adjuvan kitosan terhadap kadar IL-6 dan IFN- α pada mencit galur BALB/c. Berdasarkan penelitian sebelumnya, kombinasi vaksin multiepitop dengan adjuvan kitosan dapat meningkatkan kadar IL-6 dan IFN- α secara signifikan dibandingkan vaksin tanpa adjuvan.^{11,12} Penelitian ini diharapkan memberikan kontribusi ilmiah yang signifikan bagi pengembangan vaksin COVID-19 yang lebih efektif dan aplikatif.¹³

BAHAN DAN METODE

Subjek Penelitian

Penelitian ini menggunakan mencit jantan galur BALB/c berusia 6-8 minggu

dengan berat badan 20-30 gram. Mencit dipelihara di Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani. Kriteria inklusi mencit adalah sehat, aktif, tanpa luka atau cacat. Mencit yang mengalami penurunan berat badan lebih dari 20%, pernah mendapatkan obat sebelumnya, kabur dari kandang, atau mati selama penelitian dikeluarkan dari analisis.

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Hewan Universitas Jenderal Achmad Yani pada Agustus hingga Oktober 2024.

Bahan Pemeriksaan

Bahan yang digunakan meliputi vaksin multiepitop COVID-19 hasil kultur pada *Escherichia coli* yang telah dimurnikan, adjuvan kitosan dan reagen untuk pemeriksaan kadar IL-6 dan IFN- α menggunakan metode ELISA.

Prosedur Penelitian

Mencit jantan galur BALB/c diaklimatisasi selama tujuh hari dengan pemberian makanan dan air secara *ad libitum*. Kondisi lingkungan diatur dengan siklus pencahayaan 12 jam terang dan 12 jam gelap untuk memastikan stabilitas adaptasi hewan. Penelitian ini menggunakan desain *post-test only control group*, mencit dibagi menjadi lima kelompok dengan masing-masing terdiri

dari enam ekor. Kelompok pertama adalah kelompok kontrol yang tidak diberikan perlakuan. Kelompok kedua menerima vaksin multiepitop dengan dosis 400 μ g melalui injeksi intramuskular pada hari ke-7 dan ke-14, dilakukan pengambilan darah pada hari ke-21. Kelompok ketiga menerima vaksin multiepitop dengan dosis 400 μ g melalui injeksi intramuskular pada hari ke-7 dan ke-14, dilakukan pengambilan darah pada hari ke-28. Kelompok keempat menerima vaksin multiepitop dengan adjuvan kitosan secara intramuskular dengan dosis 400 μ g vaksin multiepitop dan nanokitosan dalam perbandingan yang sama dan pemeriksaan dilakukan pada hari ke-21, dan kelompok kelima menerima vaksin multiepitop dengan adjuvan kitosan secara intramuskular dengan dosis 400 μ g vaksin multiepitop dan nanokitosan, pemeriksaan dilakukan pada hari ke-28.

Sampel darah diambil dari vena orbital mencit pada hari ke-21 dan ke-28. Darah mencit dalam setiap kelompok digabungkan. Sampel darah yang telah diambil dilakukan inkubasi selama 30 menit dalam suhu 37 °C, dan disimpan dalam suhu 8 °C selama 24 jam untuk selanjutnya dilakukan sentrifuse sehingga memisahkan antara serum, *buffy coat*, dan darah. Serum yang didapat dipergunakan untuk pemeriksaan ELISA untuk mengukur kadar IL-6 dan IFN- α sesuai dengan prosedur standar.

Metode Statistik

Analisis dari data pemeriksaan darah dengan membandingkan kadar sitokin kelompok kontrol (K) dan kelompok perlakuan pemberian vaksin multiepitop Covid-19 dan vaksin multiepitop COVID-19 yang ditambahkan adjuvan kitosan.

Data dianalisis secara statistik, diawali dengan uji normalitas dan homogenitas menggunakan *Shapiro-Wilk Test* karena jumlah sampel kurang dari 50. Selanjutnya dilakukan analisis dengan *One-Way ANOVA* apabila distribusi data normal dan homogen, sedangkan jika data tidak homogen, analisis dilakukan menggunakan uji Kruskal-Wallis.

Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, salah satunya adalah tidak dilakukannya analisis secara individual, sehingga penyebab spesifik tingginya kadar pada kelompok kontrol tidak dapat diidentifikasi. Penelitian ini juga tidak mencakup pengujian kadar antibodi,

sehingga waktu yang tepat untuk pemberian vaksin booster tidak dapat dipastikan.

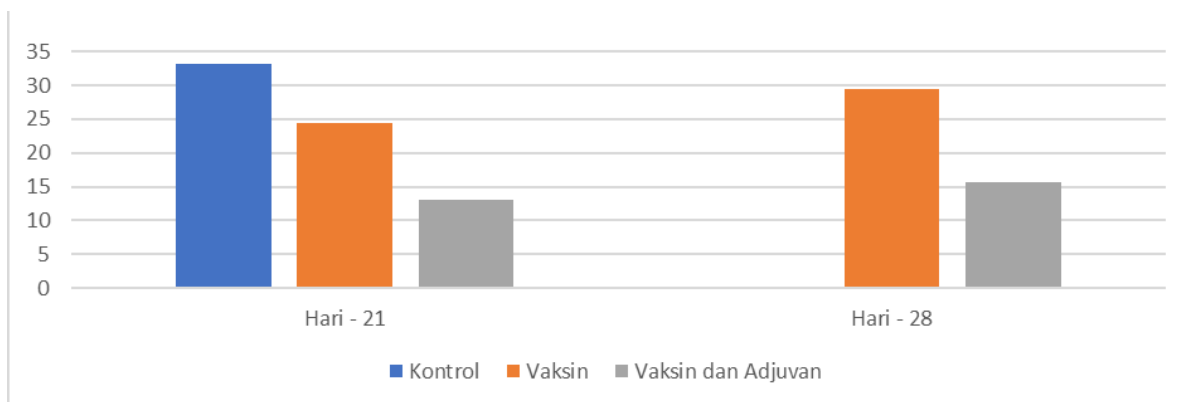
Persetujuan Etik

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani dengan nomor surat 026/UH2.11/2024

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan pengamatan pada hewan coba mencit pada hari pengamatan terakhir menunjukkan kondisi kesehatan yang baik dan tidak ada mencit yang mengalami penurunan berat badan.

Hasil pemeriksaan sampel serum mencit yang dilakukan menggunakan pemeriksaan *sandwich* ELISA secara duplo diperoleh kadar IFN- α dan IL-6, selanjutnya dilakukan perhitungan nilai absorbansi, penentuan persamaan garis linier dan penentuan nilai konsentrasi sampel sehingga didapatkan rata-rata konsentrasi sampel sesuai dengan Gambar 1 dan Tabel 1, serta Gambar 2 dan Tabel 2.



Gambar 1 Kadar IFN- α .

Tabel 1 Hasil Uji IFN- α

Hari	Kelompok	Kadar IFN- α (pg/ml)	Mean $\pm$ SD	Homogenitas P-value	Kruskal-Wallis P-value
21	Kontrol	33,2 pg/ml	25.34 $\pm$ 7.90	0,000	0,346
	Vaksin (P1)	24,5 pg/ml			
	Vaksin Adjuvant (P3)	13 pg/ml			
28	Vaksin (P2)	29,4 pg/ml	25.34 $\pm$ 7.90	0,000	0,346
	Vaksin Adjuvant (P4)	15,7 pg/ml			

*Homogenitas $p > 0,05$ (data homogen); $p < 0,05$ (data tidak homogen)

*Kruskal-Wallis $p > 0,05$ (tidak terdapat perbedaan yang bermakna); $p < 0,05$ (terdapat perbedaan yang bermakna)

Pada Gambar 1 dan Tabel 1 dapat dilihat hasil pengukuran kadar IFN- α pada mencit galur BALB/c setelah diberikan perlakuan vaksin multiepitope COVID-19 dengan dan tanpa adjuvan kitosan, terdapat perbedaan IFN- α pada setiap kelompok. Kadar IFN- α pada kelompok kontrol yang tidak menerima perlakuan adalah 33,2pg/ml, yang berfungsi sebagai nilai dasar respons imun. Kadar IFN- α pada kelompok kontrol lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok vaksinasi, hal ini tidak sesuai dengan teori bahwa IFN- α akan terstimulasi pembentukannya apabila ada paparan antigen pada sel penghasilnya. Kemungkinan yang terjadi adalah bias pada pembacaan absorbansi mengingat bahwa serum yang diperoleh pada kelompok kontrol mengalami lisis parah. Terjadinya lisis pada darah akan menyebabkan isi sel, seperti hemoglobin, enzim dan komponen lainnya keluar dan bercampur dengan plasma atau serum. Hal ini dapat mengubah

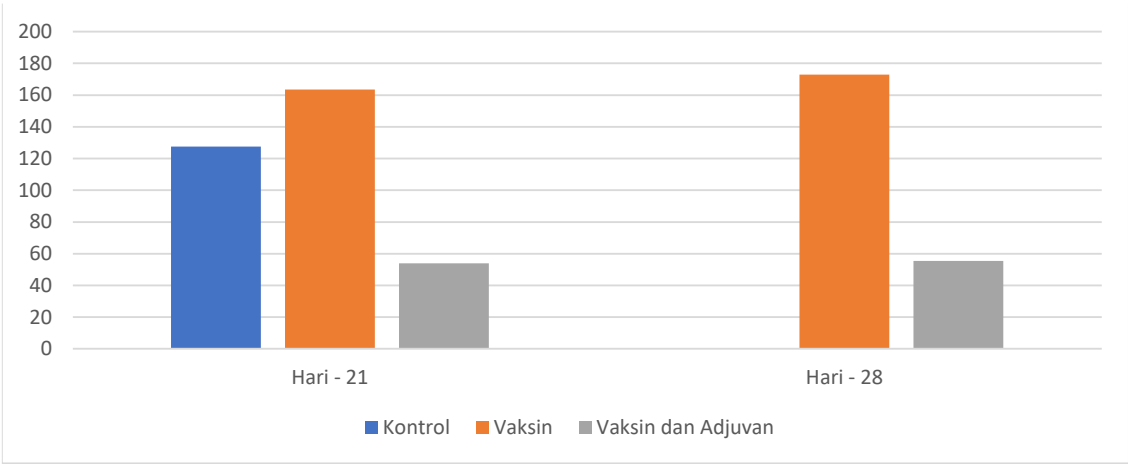
komposisi kimia plasma dan mempengaruhi absorbansi.

Pada hari ke-21, kelompok yang menerima vaksin tanpa adjuvan (P1) menunjukkan kadar IFN- α sebesar 24,5pg/ml, lebih tinggi dibandingkan kelompok yang menerima vaksin dengan adjuvan kitosan (P3) yang memiliki kadar IFN- α sebesar 13pg/ml. Hal ini dapat disebabkan oleh sifat adjuvan kitosan yang mengatur pelepasan sitokin proinflamasi, seperti IFN- α , sehingga respons imun lebih terkontrol dan tidak berlebihan.

Pada hari ke-28, kelompok vaksin tanpa adjuvan (P2) menunjukkan peningkatan kadar IFN- α menjadi 29,4 pg/ml, yang lebih tinggi dibandingkan hasil hari ke-21. Hal ini mengindikasikan bahwa respons imun adaptif mulai berkembang lebih aktif pada fase ini, seiring dengan peran antigen dalam stimulasi sel T.^{14,15} Kelompok vaksin dengan adjuvan kitosan (P4) pada hari ke-28 memiliki kadar IFN- α sebesar 15,7 pg/ml, sedikit lebih tinggi

dibandingkan kadar hari ke-21 namun tetap lebih rendah dibandingkan kelompok tanpa adjuvan. Hal ini konsisten dengan teori bahwa kitosan sebagai adjuvan dapat meningkatkan efektivitas vaksin dengan mengoptimalkan penyampaian antigen tanpa memicu respons inflamasi yang berlebihan.^{16,17} Adjuvan kitosan diketahui

memiliki kemampuan imunomodulator yang baik, sehingga mampu menekan respons imun bawaan yang berlebihan, seperti pelepasan sitokin proinflamasi. Sebaliknya, adjuvan ini mengarahkan sistem imun untuk membentuk respons adaptif yang lebih spesifik terhadap antigen vaksin.¹⁸



Gambar 2 Kadar IL-6.

Tabel 2 Hasil Uji IL-6

Hari	Kelompok	Kadar IL-6 (pg/ml)	Mean ± SD	Homogenitas P-value	Kruskal-Wallis P-value
21	Kontrol	127,5 pg/ml	114.62 ± 55.24	0,000	0,095
	Vaksin (P1)	163,5 pg/ml			
	Vaksin Adjuvant (P3)	54 pg/ml			
28	Vaksin (P2)	173 pg/ml	114.62 ± 55.24	0,000	0,095
	Vaksin Adjuvant (P4)	55,4 pg/ml			

*Homogenitas p>0,05 (data homogen); p<0,05 (data tidak homogen)
*Kruskal-Wallis p>0,05 (tidak terdapat perbedaan yang bermakna); p<0,05 (terdapat perbedaan yang bermakna)

Berdasarkan Gambar 2 dan Tabel 2 yang menunjukkan kadar IL-6 pada mencit setelah vaksinasi multiepitope COVID-19, dapat dijelaskan melalui teori imunologi terkait peran IL-6 dan adjuvan kitosan

dalam respons imun. IL-6 adalah sitokin proinflamasi yang dilepaskan oleh makrofag dan sel dendritik setelah deteksi antigen melalui *Toll-like Reseptor* (TLR).¹⁹ Peningkatan kadar IL-6, seperti yang

terlihat pada kelompok vaksin tanpa adjuvan (P1 dan P2), mencerminkan aktivasi jalur inflamasi untuk mendukung perekrutan dan aktivasi sel imun adaptif, seperti limfosit T dan B.^{14,20,21} Sebaliknya, adjuvan kitosan memiliki sifat untuk meningkatkan respon imun yang dapat menekan pelepasan sitokin proinflamasi berlebih. Kitosan bekerja dengan meningkatkan pengambilan antigen oleh sel imun, seperti makrofag dan sel dendritik, tanpa memicu inflamasi yang merugikan, sebagaimana terlihat pada kelompok dengan adjuvan kitosan (P3 dan P4) yang

Gambar 1 dan 2 menunjukkan bahwa kadar IFN- α dan IL-6 pada kelompok kontrol lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang menerima vaksin maupun vaksin dengan adjuvan, terutama pada hari ke-21 dan ke-28. Salah satu penyebab yang mungkin adalah terjadinya lisis sel pada sampel darah kelompok kontrol, yang mengakibatkan kerusakan signifikan pada sampel tersebut. Lisis sel darah merah dapat memicu pelepasan sitokin oleh leukosit yang ada dalam sampel darah. Sebagai contoh, adanya kontaminasi bakteri dapat merangsang leukosit dalam sampel untuk memproduksi sitokin seperti IFN- α dan IL-6, meskipun kondisi tersebut tidak merepresentasikan keadaan fisiologis sebenarnya. Dalam hal IL-6, lisis sel dapat memicu pelepasan sitokin proinflamasi oleh leukosit sebagai respons terhadap stres atau

memiliki kadar IL-6 lebih rendah.^{8,22} Selain itu, perbedaan kadar IL-6 antara hari ke-21 dan ke-28 mencerminkan dinamika respons imun. Pada kelompok tanpa adjuvan, peningkatan kadar IL-6 pada hari ke-28 mengindikasikan keberlanjutan respons inflamasi untuk mendukung imun adaptif, tetapi juga berisiko menyebabkan inflamasi yang tidak terkendali. Sementara itu, kelompok dengan adjuvan kitosan mempertahankan kadar IL-6 yang rendah, mencerminkan imun adaptif yang berkembang secara efisien tanpa inflamasi berlebih.^{16,23}

kerusakan jaringan pada sampel. Hal ini sejalan dengan teori yang menyatakan bahwa kerusakan sel, termasuk lisis, dapat menyebabkan peningkatan kadar sitokin yang tidak terkendali.

Untuk IFN- α , respons serupa juga dapat terjadi, kontaminasi atau kerusakan selama proses pengambilan atau penyimpanan sampel dapat menyebabkan kadar sitokin yang terukur menjadi lebih tinggi. Oleh karena itu, tingginya kadar IFN- α dan IL-6 pada kelompok kontrol kemungkinan besar dipengaruhi oleh faktor teknis, seperti kerusakan sampel, dan bukan mencerminkan respons imun normal. Hal ini menyoroti pentingnya pengelolaan sampel yang baik untuk memastikan keabsahan hasil penelitian.²⁴

Analisis statistik dengan uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk

Test karena jumlah sampel kurang dari 50. Hasil analisis menunjukkan p-value $> 0,05$, sehingga data dianggap berdistribusi normal. Namun, hasil uji homogenitas menunjukkan p-value $< 0,05$, yang berarti data tidak homogen. Meskipun data berdistribusi normal, ketidakhomogenan data memerlukan analisis lebih lanjut menggunakan uji statistik Kruskal-Wallis. Hasil dari uji Kruskal-Wallis disajikan dalam Tabel 1 dan Tabel 2.

Hasil uji Kruskal-Wallis pada Tabel 1 dan Tabel 2 menunjukkan bahwa kelompok kontrol, vaksin, dan vaksin dengan adjuvan pada hari ke-21 dan ke-28 tidak memiliki perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol, ditunjukkan oleh p-value $> 0,05$. Hal ini mengindikasikan bahwa penyuntikan vaksin multiepitop dengan atau tanpa adjuvan tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap kadar IFN- α maupun IL-6 jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Tidak adanya peningkatan signifikan kadar sitokin IFN- α dan IL-6, setelah penyuntikan vaksin multiepitope pada penelitian ini dapat dijelaskan karena adanya bias dalam pengukuran absorbansi yang disebabkan oleh adanya lisis pada sampel pada kelompok kontrol. Namun demikian, beberapa penelitian menyatakan bahwa kadar normal IFN- α dan IL-6 memang sangat bervariasi, tergantung dari banyak faktor, di antaranya adalah usia,

jenis kelamin dan kondisi lingkungan. Kadar IFN- α dan IL-6 pada mencit normal dapat berkisar antara 10-100pg/mL.²⁴

Vaksin multiepitope dirancang untuk mengenali beberapa epitop spesifik dari SARS-CoV-2. Apabila epitop yang dipilih memiliki antigenisitas yang kurang optimal, hal ini berakibat tidak cukup efektif dalam merangsang respons imun bawaan. Hal ini memengaruhi pelepasan sitokin proinflamasi, seperti IFN- α yang berperan penting dalam respons antivirus awal, serta IL-6 yang memiliki fungsi kunci dalam fase inflamasi awal untuk mendukung aktivasi sel imun lainnya.^{7,25,26}

Vaksin multiepitope cenderung lebih berfokus pada stimulasi respons imun adaptif, seperti aktivasi sel T dan produksi antibodi oleh sel B. Akibatnya, respons imun bawaan yang melibatkan pelepasan sitokin seperti IL-6 dan IFN- α mungkin tidak terstimulasi secara optimal.^{7,26,27}

Pada kelompok vaksin dengan adjuvan, penggunaan kitosan juga memberikan pengaruh signifikan. Kitosan, dengan sifat imunomodulatornya, mampu menekan pelepasan sitokin proinflamasi untuk mencegah inflamasi berlebihan. Hal ini terlihat pada kadar IL-6 yang tetap rendah pada kelompok dengan adjuvan dibandingkan kelompok tanpa adjuvan. Meskipun sifat ini membantu mengurangi risiko inflamasi yang merugikan, efeknya

juga dapat membatasi peningkatan kadar sitokin hingga tingkat yang signifikan.^{8,27}

Faktor lain seperti dosis antigen atau formulasi vaksin yang mungkin belum optimal juga berperan dalam membatasi respons imun. Jika jumlah antigen terlalu rendah atau distribusi epitop kurang merata, efektivitas vaksin dalam memicu pelepasan sitokin proinflamasi, seperti IFN- α dan IL-6, dapat terganggu.^{7,8,20,28}

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian vaksin, baik dengan adjuvan maupun tanpa adjuvan, tidak memberikan dampak signifikan terhadap kadar IFN- α dan IL-6 jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini mengindikasikan bahwa vaksin multiepitope tidak memicu peningkatan sitokin yang berlebihan, sehingga dinilai aman. Temuan ini memberikan kontribusi signifikan sebagai data pendukung dalam pengembangan vaksin COVID-19 yang lebih efektif.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam artikel ilmiah yang ditulis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada staf Laboratorium Hewan dan Mikrobiologi Fakultas

Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani dan Laboratorium Biokimia Pusat Riset Bioteknologi Molekuler dan Bioinformatika Universitas Padjadjaran.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. WHO COVID-19 dashboard [Internet]. 2024. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>
2. Soegiarto G, Mahdi BA, Wulandari L, Fahmita KD, Hadmoko ST, Gautama HI, et al. Evaluation of Antibody Response and Adverse Effects following Heterologous COVID-19 Vaccine Booster with mRNA Vaccine among Healthcare Workers in Indonesia. *Vaccines (Basel)*. 2023 Jun 26;11(7):1160.
3. Suryadinata N, Christopher PM, Imanuelly M, Wijaya RS, Cucunawangsih C, Lugito NPH. REACTOGENICITY OF HETEROLOGOUS MRNA-BASED COVID-19 VACCINE BOOSTER IN YOUNG ADULTS IN INDONESIA-A SHORT COMMUNICATION. *Afr J Infect Dis*. 2023 Mar 31;17(2):9–13.
4. Castrodeza-sanz J, Sanz-muñoz I. Adjuvants for COVID-19 Vaccines. 2023;1–17.
5. Yang Z, Bogdan P, Nazarian S. An in silico deep learning approach to multi-epitope vaccine design: a SARS-CoV-2

- case study. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–21. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81749-9>
6. Zhang L. Multi-epitope vaccines: A promising strategy against tumors and viral infections. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2018;15(2):182–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2017.92>
7. Dmour I, Islam N. Recent advances on chitosan as an adjuvant for vaccine delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022. p. 498–519.
8. Gong X, Gao Y, Shu J, Zhang C, Zhao K. Chitosan-Based Nanomaterial as Immune Adjuvant and Delivery Carrier for Vaccines. *Vaccines* (Basel). 2022 Nov 11;10(11):1906.
9. Zhang JM, An J. Cytokines, Inflammation, and Pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45(2):27–37.
10. Hodi FS, Soiffer RJ. Interleukins. In: *Encyclopedia of Cancer*. Elsevier; 2002. p. 523–35.
11. Interlukin-6 levels in relation to COVID-19 vaccine. In: 4th International Conference on Biological & Health Sciences (CIC-BIOHS'2022). Cihan University; 2022.
12. Sharma BR, Ravindra PV. Immune responses to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccines. *Exploration of Immunology*. 2022;2(5):648–64.
13. Wang S, Li L, Yan F, Gao Y, Yang S, Xia X. Covid-19 animal models and vaccines: Current landscape and future prospects. *Vaccines* (Basel). 2021;9(10):1–24.
14. Sun Y, Kang H, Zhao Y, Cui K, Wu X, Huang S, et al. Immune response after vaccination using inactivated vaccine for coronavirus disease 2019. *Chin Med J (Engl)*. 2023 Jun 20;136(12):1497–9.
15. Savin T V., Tyurina TO, Milichkina AM, Drozd I V., Kuznetsova RN, Simbirtsev AS, et al. Clinical and immunological efficacy of intranasal interferon in the post-vaccination period in patients vaccinated against SARS-CoV-2 coronavirus. *Russian Journal of Immunology*. 2023 Sep 22;26(4):705–12.
16. Karayianni M, Sentoukas T, Skandalis A, Pippa N, Pispas S. Chitosan-Based Nanoparticles for Nucleic Acid Delivery: Technological Aspects, Applications, and Future Perspectives. *Pharmaceutics*. 2023 Jun 29;15(7):1849.
17. Lin Y, Sun B, Jin Z, Zhao K. Enhanced Immune Responses to Mucosa by Functionalized Chitosan-Based Composite Nanoparticles as a Vaccine Adjuvant for Intranasal Delivery. *ACS*

- Appl Mater Interfaces. 2022 Nov 30;14(47):52691–701.
18. Milicic A, Reinke S, Fergusson J, Lindblad EB, Thakur A, Corby G, et al. Adjuvants, immunomodulators, and adaptogens. In: *Vaccinology and Methods in Vaccine Research*. Elsevier; 2022. p. 223–80.
 19. Facciola A, Visalli G, Laganà A, Di Pietro A. An Overview of Vaccine Adjuvants: Current Evidence and Future Perspectives. *Vaccines (Basel)*. 2022 May 22;10(5):819.
 20. Ali AS. The Role of IL-6 in Inflammatory Reaction during Coronavirus-19 Infection: A Review. *Journal of Communicable Diseases*. 2022 Mar 16;210–4.
 21. Parmaksız S, Şenel S. An Overview on Chitosan-Based Adjuvant/Vaccine Delivery Systems. In 2021. p. 293–379.
 22. Landolfo S, De Andrea M. Interferon α/β . In: *Encyclopedia of Immunobiology*. Elsevier; 2016. p. 485–93.
 23. Briukhovetska D, Dörr J, Endres S, Libby P, Dinarello CA, Kobold S. Interleukins in cancer: from biology to therapy. *Nat Rev Cancer*. 2021 Aug 3;21(8):481–99.
 24. Eva Ayu Maharani SsMB, Ganjar Noviar S. IMUNOHEMATOLOGI DAN BANK DARAH [Internet]. Edisi 2018. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia; 2018 [cited 2025 Jan 17]. 1–322 p. Available from: https://tln.poltekkesaceh.ac.id/wp-content/uploads/2024/01/Imunohematologi-dan-Bank-Darah_SC.pdf?utm_source=chatgpt.com
 25. Villar-Fincheira P, Sanhueza-Olivares F, Norambuena-Soto I, Cancino-Arenas N, Hernandez-Vargas F, Troncoso R, et al. Role of Interleukin-6 in Vascular Health and Disease. *Front Mol Biosci*. 2021 Mar 16;8.
 26. Kawasuji H, Morinaga Y, Nagaoka K, Tani H, Yoshida Y, Yamada H, et al. High interleukin-6 levels induced by COVID-19 pneumonia correlate with increased circulating follicular helper T cell frequency and strong neutralization antibody response in the acute phase of Omicron breakthrough infection. *Front Immunol*. 2024 Apr 17;15.
 27. Lyu X. Comparison of different COVID-19 vaccines: messenger RNA, subunit, and attenuated vaccine. In: El-Hashash A, editor. *International Conference on Biomedical and Intelligent Systems (IC-BIS 2022)*. SPIE; 2022. p. 151.
 28. Meo SA, ElToukhy RA, Meo AS, Klonoff DC. Comparison of Biological, Pharmacological Characteristics, Indications, Contraindications, Efficacy, and Adverse Effects of

Safari, AR: Kadar Sitokin IL-6 dan IFN-A Pada Mencit Galur BALB/c Yang Diimunisasi..

Inactivated Whole-Virus COVID-19
Vaccines Sinopharm, CoronaVac, and
Covaxin: An Observational Study.
Vaccines (Basel). 2023 Apr
11;11(4):826.