

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue (DENV) dan ditularkan oleh *Aedes aegypti*. DBD sangat dipengaruhi oleh inang (manusia), agen/penyebab, dan lingkungan. Ketiga faktor tersebut berperan penting dalam endemisitas DBD. DENV merupakan salah satu virus yang paling diwaspadai di dunia karena mampu menginfeksi 390 juta orang setiap tahunnya. Selain itu, DENV adalah ancaman serius bagi 2,5 miliar orang yang tinggal di 128 daerah endemik dengue di seluruh dunia, dengan jumlah korban infeksi dengan gejala klinis mencapai 96 juta (WHO, 2016).

Jumlah kasus demam berdarah (DBD) di Indonesia berfluktuasi dari tahun ke tahun. Berdasarkan data Kemenkes (2012), angka kesakitan atau *incidence rate* (IR) DBD per 100.000 penduduk selama kurun waktu 2007-2012 yaitu: 71,78 (2007); 59,02 (2008); 68,22 (2009); 65,70 (2010); 27,67 (2011); 37,11 (2012). Jumlah penderita DBD yang dilaporkan pada tahun 2012 mencapai 90.245 kasus dengan jumlah kematian 816 orang (IR=37,11). Terjadi peningkatan jumlah kasus pada tahun 2012 dibandingkan pada tahun 2011 65.725 kasus dengan IR=27,67. Hasil penelitian yang diterbitkan oleh Kemenkes (2014), diketahui bahwa pada tahun 2014, dari bulan Januari sampai pertengahan bulan Desember penderita DBD di 34 provinsi berjumlah 71.668 orang, 641 diantaranya meninggal dunia. Angka tersebut sedikit lebih rendah dibandingkan pada tahun 2013, dengan jumlah penderita sebanyak 112.511 orang dan jumlah kasus meninggal sebanyak 871.

Wabah dengue pertama kali terjadi di daerah tropis. Namun, karena adanya perubahan demografi dan gaya hidup (ledakan populasi, urbanisasi dan transportasi cepat penduduk dari satu tempat ke tempat lain) mengakibatkan wabah dengue terjadi di luar daerah tropis. Virus dengue dapat menular dari

manusia ke manusia melalui perantara nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* terdapat hampir di seluruh wilayah Indonesia sehingga memungkinkan seluruh Indonesia terjangkit infeksi dengue (Lestari, 2007; Marbawati dan Wijayanti, 2014).

Upaya pencegahan demam berdarah yang terus dilakukan di Indonesia hingga saat ini masih terfokus pada pemberantasan vektor DBD yaitu nyamuk *Aedes aegypti*. Upaya tersebut belum memberikan hasil yang memuaskan. Oleh karena itu diperlukan inovasi baru dalam pencegahan DBD. Salah satu upaya yang potensial adalah vaksin (Amin dan Sungkar, 2013). Saat ini telah berkembang perancangan kandidat vaksin menggunakan ilmu imunoinformatika dengan prinsip vaksin berbasis epitop (Patronov dan Doytchinova, 2013). Epitop adalah bagian dari antigen yang secara langsung berikatan dengan molekul reseptor (seperti antibodi) (Hasdianah dkk., 2014).

Proses perancangan vaksin melalui imunoinformatika dilakukan melalui pendekatan respon imun. Respon imun dimulai ketika tubuh diserang benda asing (mikroorganisme atau alergen). Benda asing tersebut selanjutnya akan diproses (dipotong bagian-bagian benda asing) oleh *Antigen Presenting Cell* (APC) dengan bantuan proteosom. Kemudian terdapat potongan (urutan beberapa residu (9-15)) asam amino (peptida/epitop) yang berikatan dengan protein *Major Histocompatibility Complex* (MHC), potongan tersebut selanjutnya dimunculkan ke permukaan APC oleh MHC. Kemunculan potongan tersebut akan menimbulkan aktivasi sel T dan sel B (Hewitt, 2003). Aktivasi sel T melibatkan dua aktivitas MHC, yaitu aktivitas MHC kelas I dan MHC kelas II (Sompayrac, 2012).

MHC kelas I memainkan peran kunci dalam pengenalan terhadap sel yang terinfeksi virus dan transformasi sel (Mahendra, 2012). Sel T pembunuh *cytotoxic lymphocytes* (CTL) hanya mengenal antigen yang dimunculkan oleh MHC Kelas I yang telah dikonfirmasi oleh protein CD8. Sel T kemudian dengan cepat dan menghancurkan sel yang terkena infeksi (Sompayrac, 2012). Aktivasi sel T sitotoksik berperan dalam pengenalan sistem imun terhadap infeksi virus, sehingga proses sistem imun bekerja dengan baik (Hewitt, 2003). Dalam proses

imunoinformatika potongan yang berikatan dengan MHC I selanjutnya divisualisasikan dengan metode penambat molekul. Syarat utama pengembangan vaksin melalui imunoinformatika adalah telah tersedianya informasi genom dari patogen dan target (Taupiqurrohman dkk., 2016).

Dalam perkembangannya, vaksin berbasis epitop mensyaratkan beberapa hal salah satunya tidak boleh homolog dengan genom manusia. Hal ini dikarenakan apabila homolog maka akan terjadi autoimun (Taupiqurrohman dkk., 2016). Hasil vaksin melalui imunoinformatika yaitu berbentuk rekombinan protein yang lebih aman dan efektif karena berasal dari antigen protein yang teratur dari sistem imunitas (Rappuoli, 2000).

Sebagian besar penelitian dengan menggunakan pendekatan imunoinformatika menekankan pada perancangan dan studi algoritma pemetaan potensi epitop sel B dan sel T. Salah satu keunggulan digunakannya metode imunoinformatika dalam merancang vaksin berbasis epitop yaitu waktu yang digunakan dalam pengembangan vaksin lebih efisien (1-2 tahun). Hal ini akan berdampak pada penurunan biaya pengembangan vaksin (Patronov dan Doytchinova, 2013). Penggunaan metode imunoinformatika telah banyak digunakan dan berhasil (Rappuoli, 2000).

Informasi genom yang tersedia untuk virus dengue di database hanya genom DENV-2. Hal ini dikarenakan DENV-2 merupakan serotipe yang berkembang dengan pesat dalam dekade terakhir dan memiliki laju pertumbuhan populasi tertinggi secara global dibandingkan ketiga serotipe lainnya (Costa dkk., 2012) sehingga banyak peneliti yang berfokus pada serotipe tersebut. Menurut Young dkk. (2000), protein non struktural memiliki imunogenitas tinggi, mampu menginduksi antibodi melalui aktivitas pengikatan sistem komplemen. Berdasarkan hal tersebut gen non struktural DENV-2 merupakan sumber kandidat vaksin yang sangat potensial.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat homologi antara protein non struktural dengan genom manusia ?
2. Urutan epitop manakah yang dapat dijadikan kandidat vaksin berbasis epitop berdasarkan prediksi afinitas dengan MHC I ?
3. Bagaimana prediksi ikatan epitope dan MHC I berdasarkan metode penambat molekul ?

1.3 Tujuan

1. Untuk mendapatkan partisi protein non struktural DENV-2 yang tidak homologi dengan genom manusia sebagai kandidat vaksin berbasis epitope.
2. Untuk memperoleh urutan epitop kandidat vaksin berbasis epitop DENV-2, menggunakan metode imunoinformatika.
3. Untuk mendapatkan prediksi interaksi epitop-MHC I dengan metode penambat molekul.

1.4 Manfaat

1. Aspek Teoritis
 - Melalui penelitian ini diharapkan memberikan informasi lebih jelas terkait pemanfaatan vaksinologi terbalik.
2. Aspek Praktis
 - Melalui penelitian ini diharapkan dihasilkan kandidat vaksin berbasis epitope untuk demam berdarah yang diakibatkan oleh DENV serotipe 2 yang efektif dan efisien.



uin

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
SUNAN GUNUNG DJATI
BANDUNG