

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori

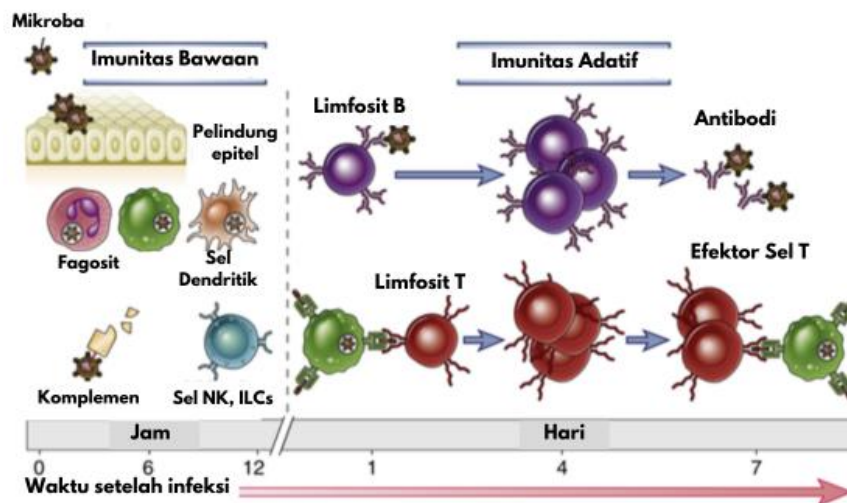
2.1.1 Sistem Imun

Sistem imun merupakan kumpulan sel, zat kimia, dan mekanisme yang berfungsi melindungi tubuh, termasuk kulit, saluran pernapasan, saluran pencernaan, serta bagian tubuh lainnya, dari antigen asing seperti bakteri, fungi, parasit, virus, dan toksin. Selain itu, sistem imun manusia juga berperan penting dalam mempertahankan homeostasis dengan mengatur proses perbaikan jaringan dan peradangan. Persebaran sistem imun tidak terfokus pada jaringan tertentu, seperti halnya sistem kardiovaskular yang terfokus pada jantung, melainkan tersebar di seluruh jaringan tubuh yang membentuk suatu jaringan kompleks untuk mengontrol setiap bagian tubuh (Poon & Farber, 2020).

2.1.1.1 Klasifikasi Sistem Imun

Sistem imun secara umum terdiri dari dua garis pertahanan utama, yaitu imunitas bawaan (*innate immunity*) yang bersifat non-spesifik dan imunitas adaptif (*adaptive immunity*) yang bersifat spesifik. Imunitas bawaan berfungsi sebagai garis pertahanan pertama yang merespons patogen dengan cepat, dalam hitungan jam, setelah masuknya antigen. Respons ini bersifat non-spesifik dan tidak memiliki memori imunologis, sehingga tidak dapat mengenali patogen yang sama apabila tubuh terpapar kembali di masa depan. Sebaliknya, imunitas adaptif bersifat spesifik terhadap antigen tertentu dan memiliki kemampuan untuk mengingat antigen yang pernah dikenali, sehingga menghasilkan respons imun yang lebih cepat dan efisien pada paparan ulang di masa mendatang. Meskipun respons adaptif cenderung lebih lambat pada paparan pertama, respons ini memberikan reaksi yang lebih maksimal. Kedua jenis imunitas ini saling melengkapi, di mana defisiensi pada salah satunya dapat meningkatkan

kerentanan tubuh terhadap infeksi atau memicu reaksi imun yang berlebihan (Marshall et al., 2018).



Gambar 2.1 Prinsip Mekanisme Imunitas Bawaan dan Adaptif

(Diolah kembali oleh peneliti)

Berdasarkan Gambar 2.1 diatas mekanisme imunitas bawaan berperan sebagai pertahanan awal terhadap infeksi, sementara respon imun adaptif muncul setelahnya melalui aktivasi limfosit. Kinetika respon imun bawaan dan adaptif ini bersifat perkiraan dan dapat bervariasi tergantung pada jenis infeksi melalui peran *Innate lymphoid Cells* (ILC), *Natural Killer Cell* (NK Cell) (Abbas et al., 2023).

2.1.1.2 Sistem Imun Bawaan (*innate immunity*)

Sistem imunitas bawaan terdiri dari mekanisme fisik dan kimiawi yang berfungsi sebagai garis pertahanan pertama, sementara komponen internal seperti fagosit, sel NK, serta substansi anti-mikroba berperan sebagai garis pertahanan kedua. Kulit dan membran mukosa merupakan garis pertahanan pertama tubuh yang secara fisik mencegah masuknya zat asing. Lapisan keratin pada kulit dan pergantian sel epidermis yang terus-menerus berfungsi sebagai penghalang fisik terhadap patogen. Sementara itu, membran mukosa yang melapisi saluran pernapasan, pencernaan, dan urogenital juga bersifat protektif melalui sekresi mukus, yang bertindak sebagai perangkap patogen. Patogen yang terperangkap kemudian

dikeluarkan atau dihancurkan oleh asam lambung yang asam (Rahadiani & Herlinawati, 2022).

2.1.1.3 Pertahanan Biokimia

Pertahanan biokimia merupakan mekanisme imunitas bawaan yang melibatkan zat-zat kimia anti-mikroba yang diproduksi oleh tubuh untuk melawan patogen. Mekanisme ini mencakup zat-zat yang disintesis dan disekresikan oleh permukaan epitel, seperti mukus, keringat, saliva, air mata, dan serumen. Zat-zat tersebut berperan dalam menangkap atau menghancurkan mikroorganisme, sehingga membentuk penghalang esensial dalam melindungi tubuh dari infeksi dan paparan bahaya lingkungan sejak kelahiran (Purnamasari & Hidayat, 2023).

2.1.1.4 Pertahanan Humoral Non-Spesifik

Sebagai garis pertahanan pertama dalam melawan patogen, respons imun bawaan terdiri dari komponen seluler dan humoral. Pada komponen humoral, terdapat kaskade protease serin dari sistem komplemen dan sistem kontak, antibodi alami, serta pentraxin. Aktivasi sistem komplemen dapat melalui tiga jalur utama, yaitu jalur klasik, jalur alternatif, dan jalur *mannose-binding lectin* (MBL), yang mengarah pada lisis patogen atau sel yang terinfeksi. Selain itu, sistem kontak yang diinisiasi oleh faktor XII (FXII) berperan dalam pembekuan darah dan pelepasan bradikinin, yang membantu mengatur permeabilitas vaskular serta kemotaksis neutrofil. Antibodi alami, yang diproduksi oleh limfosit B1, berfungsi dalam membersihkan sisa-sisa sel yang rusak atau mati serta mendukung respons imun adaptif. Pentraxin mengenali patogen dan sel yang mengalami kerusakan, kemudian mengaktifkan komplemen untuk membantu eliminasi. Interaksi antara komponen-komponen humoral ini sangat penting dalam memberikan perlindungan awal terhadap infeksi serta mengatur respons imun adaptif (Shishido et al., 2020).

2.1.1.5 Pertahanan Seluler Non-Spesifik

Imunitas bawaan seluler merupakan lini pertama pertahanan tubuh terhadap patogen, yang melibatkan berbagai sel khusus dan mekanisme

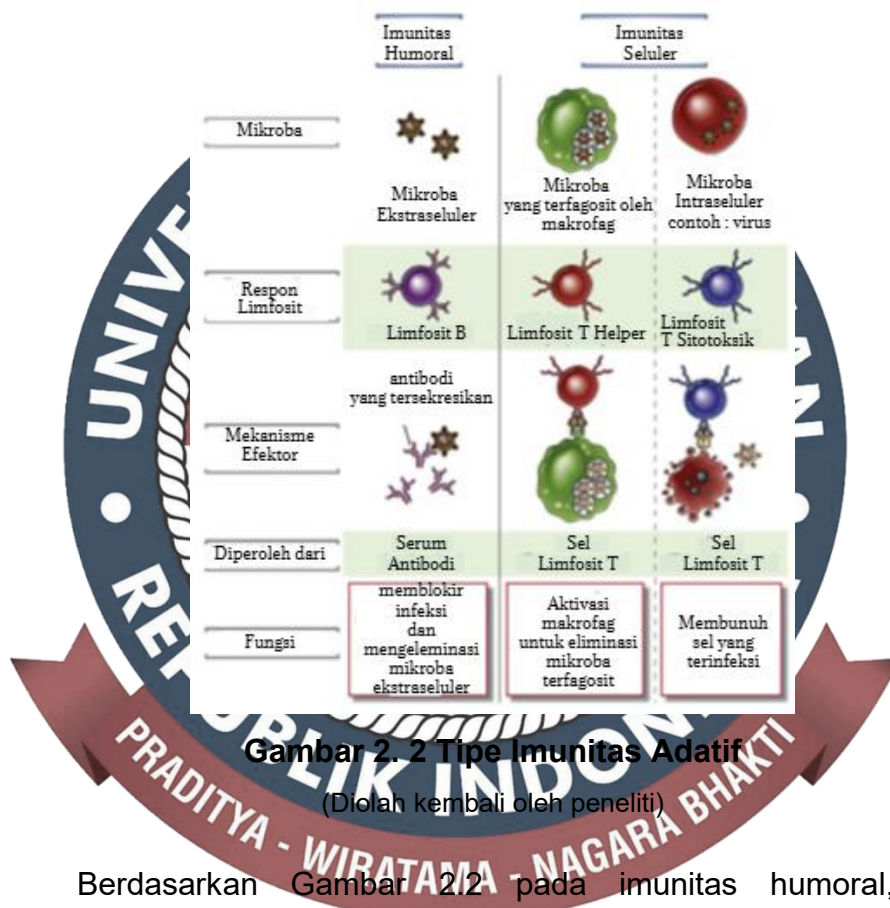
cepat untuk mengenali ciri-ciri umum patogen, berbeda dengan respons imun adaptif yang lebih lambat. Sel-sel utama yang berperan antara lain neutrofil, makrofag, dan ILCs. Neutrofil merupakan responden pertama terhadap infeksi mikroba, berfungsi melakukan fagositosis dan melepaskan granula yang mengandung zat antimikroba. Makrofag berperan penting dalam fagositosis dan produksi sitokin inflamasi, serta mampu beradaptasi berdasarkan lingkungan lokal dengan spektrum aktivasi yang meliputi pro-inflamasi (M1) hingga anti-inflamasi (M2). ILCs berperan dalam respons imun awal melalui produksi berbagai sitokin yang mengatur imunitas bawaan dan adaptif. Inflammasom, kompleks multi-protein, juga terlibat dalam mendeteksi patogen dan sinyal stres, mengaktifkan kaspase inflamasi, dan memicu kematian sel inflamasi. Selain itu, molekul sinyal seperti sitokin dan kemokin berperan penting dalam komunikasi antar sel imun dan mengarahkan sel imun ke lokasi infeksi. Secara keseluruhan, imunitas bawaan seluler melibatkan berbagai sel dan mekanisme yang bekerja secara sinergis untuk memberikan pertahanan segera terhadap infeksi serta menjaga homeostasis jaringan (Gasteiger et al., 2017).

2.1.1.6 Sistem Imun Adaptif (*Adaptive Immunity*)

Imunitas adaptif merupakan respons imun yang kompleks dan berkembang secara bertahap yang ditandai dengan kemampuan untuk mengenali dan mengingat patogen tertentu. Sistem imun ini dimediasi terutama oleh limfosit, yaitu sel B dan sel T, yang melalui proses aktivasi, proliferasi, dan diferensiasi untuk mengeliminasi antigen secara efisien. Meskipun respons imun adaptif memerlukan waktu lebih lama untuk diinisiasi dibandingkan dengan imunitas bawaan, respons ini memiliki efektivitas dan ketahanan yang lebih tinggi karena pembentukan sel memori, yang memungkinkan respons yang lebih cepat dan lebih kuat pada paparan ulang oleh patogen yang sama.

Karakteristik utama dari imunitas adaptif mencakup spesifisitas antigen yang tinggi, pembentukan memori imun, serta adanya dua jenis respons imun, yaitu imunitas humoral yang dimediasi oleh sel B dan

antibodi, serta imunitas seluler yang dimediasi oleh sel T. Selain itu, imunitas adaptif berinteraksi dengan imunitas bawaan melalui sinyal molekuler yang memperkuat perlindungan terhadap patogen. Namun, respons ini memerlukan regulasi yang ketat untuk mencegah disfungsi imun, seperti autoimun, yang terjadi ketika sistem imun secara keliru menyerang jaringan tubuh sendiri (Jansen, 2017).



Berdasarkan Gambar 2.2 pada imunitas humoral, sel B menghasilkan antibodi yang berfungsi untuk mencegah infeksi dan mengeliminasi mikroba ekstraseluler. Sementara itu, dalam imunitas seluler, sel T *helper* mengaktifkan makrofag untuk membunuh mikroba yang telah difagositosis, atau sel T sitotoksik secara langsung menghancurkan sel yang terinfeksi (Abbas et al., 2023).

2.1.1.7 Sistem Imunitas Humoral

Imunitas adaptif humoral merupakan komponen utama dalam sistem kekebalan tubuh yang melibatkan produksi antibodi oleh sel B

sebagai respons terhadap antigen spesifik. Proses ini tidak hanya memberikan perlindungan terhadap infeksi, tetapi juga berperan dalam pembentukan memori imunologis yang memungkinkan respons yang lebih cepat pada paparan antigen di masa mendatang. Mekanisme imunitas humoral dimulai dengan aktivasi sel B saat bertemu dengan antigen, yang kemudian diperkuat melalui interaksi dengan sel T *helper*. Sel T *helper* ini mendorong proliferasi dan diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi (Jia et al., 2021).

Antibodi yang dihasilkan secara spesifik mengikat antigen, menetralkan patogen, dan menandainya untuk dihancurkan oleh sel imun lainnya. Selain itu, sebagian sel B berkembang menjadi sel memori yang memberikan kekebalan jangka panjang dengan respons cepat terhadap paparan antigen yang sama di masa mendatang. Komponen utama dari imunitas adaptif humoral ini mencakup antibodi sebagai protein yang mengenali dan mengikat antigen untuk memfasilitasi netralisasi dan eliminasi patogen. Sel B sebagai sel utama dalam respons humoral yang mengalami ekspansi klonal dan diferensiasi saat diaktifkan, serta sistem komplemen sebagai kumpulan protein yang meningkatkan efektivitas antibodi dalam membersihkan patogen melalui proses opsonisasi dan lisis. Meskipun imunitas humoral memiliki peran penting dalam perlindungan terhadap infeksi, imunitas seluler juga memainkan peran krusial dalam melawan patogen, khususnya pada infeksi virus, di mana sel T sangat penting dalam mengendalikan infeksi (Bottazzi et al., 2010).

2.1.1.8 Sistem Imunitas Seluler (*Cell Mediated Immunity*)

Imunitas adaptif seluler adalah bagian penting dari sistem kekebalan yang memberikan respons spesifik terhadap patogen setelah paparan pertama, terutama melalui aktivitas sel T. Berbeda dengan imunitas adaptif humoral, yang menghasilkan antibodi melalui sel B untuk menetralkan patogen di luar sel, imunitas adaptif seluler menargetkan patogen intraseluler seperti virus dengan menghancurkan sel yang terinfeksi. Prosesnya dimulai dengan presentasi antigen, yaitu ketika

Antigen-Presenting Cell (APC) seperti sel dendritik memproses dan menampilkan antigen pada permukaannya melalui molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) agar dikenali oleh *T-Cell Receptor* (TCR). Setelah pengenalan ini, sel T naif diaktifkan melalui interaksi dengan antigen-MHC serta sinyal ko-stimulator tambahan, yang kemudian diikuti oleh ekspansi klonal dan diferensiasi menjadi sel efektor. Sel-sel efektor ini mencakup sel T sitotoksik ($CD8^+$), yang bertugas menghancurkan sel yang terinfeksi, dan sel T *helper* ($CD4^+$), yang membantu mengkoordinasikan respons imun dengan mengaktifkan sel B dan sel fagosit. Setelah respons imun selesai, sebagian dari sel T yang aktif berubah menjadi sel memori yang bertahan lama dan memberikan respons cepat jika patogen yang sama muncul kembali. Perbedaan utama antara imunitas seluler dan humoral terletak pada sasaran responsnya: imunitas seluler melawan patogen yang bersembunyi di dalam sel tubuh, sementara imunitas humoral efektif terhadap patogen di luar sel, memberikan perlindungan yang saling melengkapi dalam melawan berbagai jenis infeksi (Bonilla & Oettgen, 2010).

2.1.1.9 Sel T

Sel T merupakan kelompok limfosit yang beragam dengan peran penting dalam respons imun, yang terbagi ke dalam beberapa sub tipe. Pertama, $CD8^+$ berfungsi menargetkan dan menghancurkan sel yang terinfeksi patogen. Selanjutnya, $CD4^+$ berperan dalam mengoptimalkan respons imun dengan mengaktifkan sel B dan sel T lainnya. $CD4^+$ memiliki beberapa sub tipe, antara lain *T helper tipe 1* (Th1), *T helper tipe 2* (Th2), *T helper tipe 17* (Th17), dan sel T *folikular helper*, yang masing-masing memiliki fungsi spesifik dalam regulasi imun. Selain itu, terdapat pula sel T regulator yang mencakup sekitar 10% dari populasi $CD4^+$ dan umumnya mengekspresikan *Cluster of Differentiation 25* (CD25). Sel ini berfungsi mengatur respons imun dengan menekan aktivitas berlebihan, menjaga toleransi terhadap antigen tubuh sendiri, serta mencegah terjadinya autoimunitas. Meskipun keberadaan sel T regulator sangat penting untuk

mencegah respons imun yang berlebihan, modulasinya juga dapat menghambat respons imun yang efektif terhadap infeksi atau tumor, sehingga mencerminkan keseimbangan kompleks dalam regulasi imun (Sauls et al., 2024).

2.1.2 Malaria

Istilah "malaria" berasal dari bahasa Italia *mal'aria*, yang berarti "udara buruk," yang menggambarkan kaitan penyakit ini dengan daerah rawa yang lembap. Malaria merupakan penyakit parasit endemik yang ditularkan melalui vektor dan disebabkan oleh protozoa dari genus *Plasmodium*. Penyakit ini tersebar luas di wilayah tropis dan subtropis. Genus *Plasmodium* mencakup lebih dari 200 spesies yang menginfeksi mamalia, burung, dan reptil dengan kecenderungan spesifisitas terhadap inangnya. Pada manusia, terdapat lima spesies *Plasmodium* yang diketahui menyebabkan malaria, yaitu *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, dan *P. knowlesi*. Di antara spesies tersebut, *P. falciparum* merupakan penyebab utama malaria berat pada manusia. Penularan malaria di wilayah endemis dilakukan oleh beberapa spesies nyamuk *Anopheles* tertentu. Hingga kini, telah diidentifikasi lebih dari 400 spesies *Anopheles*, tetapi hanya sekitar 30 spesies yang diketahui mampu menularkan malaria. Seluruh vektor malaria ini aktif menggigit pada waktu antara senja hingga fajar (Ashenafi, 2023).

2.1.2.1 Taksonomi Parasit Malaria *Plasmodium vivax*

Berikut adalah taksonomi dari parasit malaria *Plasmodium vivax* (Arctos, 2023) :

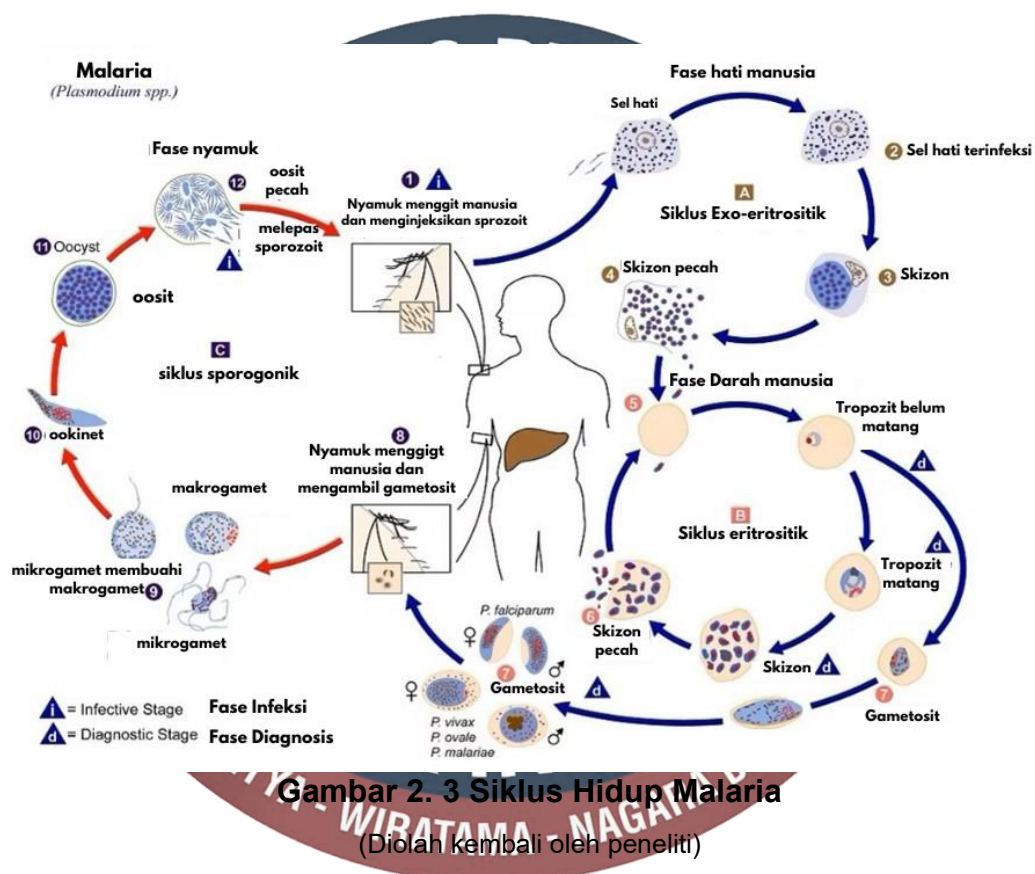
Super kingdom	: Eukaryota
Clade	: Alveolata
Filum	: Apicomplexa
Kelas	: Aconoidasida
Ordo	: Haemosporida
Famili	: Plasmodiidae
Genus	: Plasmodium
Subgenus	: Plasmodium
Spesies	: <i>Plasmodium vivax</i>

2.1.2.2 Siklus Hidup Malaria *Plasmodium vivax*

Siklus hidup parasit malaria melibatkan dua inang utama, yaitu nyamuk *Anopheles* betina dan manusia. Ketika nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi menggigit manusia, sporozoit parasit diinokulasikan ke dalam tubuh manusia. Sporozoit ini menginfeksi sel hati dan berkembang menjadi skizon, yang kemudian pecah dan melepaskan merozoit ke dalam peredaran darah. Pada *P. vivax* dan *P. ovale*, terdapat tahap dorman yang disebut hipnozoit, yang dapat bertahan di hati dan menyebabkan kekambuhan dengan menyerang peredaran darah setelah beberapa minggu hingga bertahun-tahun. Setelah tahap replikasi awal di hati (skizogoni eksoeritrositik), parasit memasuki tahap replikasi aseksual di eritrosit (skizogoni eritrositik).

Merozoit yang dilepaskan dari hati menginfeksi sel darah merah dan berkembang menjadi trofozoit cincin, yang kemudian matang menjadi skizon. Ketika skizon pecah, merozoit baru dilepaskan untuk menginfeksi eritrosit lain. Sebagian parasit berdiferensiasi menjadi gametosit jantan (mikrogametosit) dan betina (makrogametosit), yang merupakan tahap seksual eritrositik. Gametosit ini akan diambil oleh nyamuk *Anopheles* selama proses menghisap darah. Di dalam tubuh nyamuk, parasit

mengalami siklus sporogonik. Mikrogamet membuahi makrogamet, membentuk zigot yang berkembang menjadi ookinet. Ookinet bergerak menuju dinding usus nyamuk, berkembang menjadi ookista, dan melepaskan sporozoit. Sporozoit kemudian bermigrasi ke kelenjar ludah nyamuk dan siap diinokulasikan ke inang manusia baru, sehingga siklus hidup parasit malaria terus berlanjut (DPDx, 2024).



Berdasarkan Gambar 2.3 Pada *P. vivax* terdapat tahap dorman yang disebut hipnozoit, yang dapat bertahan di hati dan menyebabkan kekambuhan dengan menyerang peredaran darah setelah beberapa minggu hingga bertahun-tahun (DPDx, 2024).

2.1.2.3 Manesfetasi klinis malaria *Plasmodium vivax*

P. vivax awalnya dianggap sebagai penyebab malaria dengan gejala yang lebih ringan, yang memiliki siklus hidup 48 jam dan menyebabkan demam setiap tiga hari, namun seiring berkembangnya

penelitian, kini diketahui bahwa malaria yang disebabkan oleh *P. vivax* dapat berkembang menjadi kondisi yang serius, terutama pada anak-anak dan ibu hamil. Gejalanya mirip dengan malaria pada umumnya, seperti demam, sakit kepala, mual, nyeri otot, dan sakit perut. Di daerah endemis, anak-anak sering mengalami infeksi parasit tanpa menunjukkan gejala, yang membuat diagnosis menjadi lebih sulit. Anak-anak juga rentan terhadap infeksi berulang dan anemia berat, yang dapat memengaruhi perkembangan kognitif mereka, termasuk kemampuan bahasa dan matematika di sekolah.

Pada ibu hamil, *P. vivax* dikaitkan dengan peningkatan risiko keguguran, bayi lahir dengan berat badan rendah, serta anemia pada ibu. Bahkan infeksi yang tidak menunjukkan gejala pun dapat menyebabkan masalah serius. Beberapa studi melaporkan ribuan kasus malaria berat akibat *P. vivax*, dengan komplikasi seperti sindrom gangguan pernapasan akut dan cedera ginjal akut terutama di India dan Indonesia. Penyebab pasti dari komplikasi-komplikasi ini masih belum sepenuhnya jelas, namun diduga terkait dengan disfungsi sistem imun dan peradangan yang parah. Dengan demikian, meskipun dahulu dianggap tidak berbahaya, kini kita menyadari bahwa *P. vivax* dapat menyebabkan konsekuensi yang sangat serius (Phyo et al., 2022).

2.1.3 Vaksin

Vaksinasi saat ini dianggap sebagai intervensi paling efektif dan hemat biaya untuk perlindungan preventif terhadap penyakit infeksi. Sejak diperkenalkannya variolasi pada abad ke-17, yang diikuti dengan program vaksinasi terkoordinasi, penyakit cacar berhasil diberantas secara global pada tahun 1980. Keberhasilan ini berakar dari prinsip vaksinasi yang dikembangkan oleh Edward Jenner pada akhir abad ke-18. Jenner mengamati bahwa para pemerah susu yang terpapar virus cacar sapi memiliki kekebalan terhadap cacar manusia. Berdasarkan pengamatan tersebut, Jenner melakukan inokulasi pada seorang anak laki-laki

menggunakan virus cacar sapi, dan anak tersebut terbukti kebal terhadap cacar manusia. Penemuan ini menjadi dasar vaksinasi modern, dan istilah "vaksin" yang berasal dari bahasa Latin *vacca* (sapi) diperkenalkan oleh Louis Pasteur untuk menghormati pencapaian Jenner. Program vaksinasi cacar dengan virus hidup yang dilemahkan akhirnya memungkinkan pemberantasan cacar secara global yang diumumkan oleh WHO pada tahun 1980. Kontribusi signifikan dalam bidang ini juga dilakukan oleh Louis Pasteur pada abad ke-19, yang menemukan bahwa organisme seperti bakteri dan virus dapat menyebabkan penyakit dan dapat diaktivasi melalui pemanasan (pasteurisasi). Konsep ini mendorong penelitian lanjutan oleh Paul Ehrlich dan Ilya Metchnikoff, yang dianggap sebagai pendiri imunologi karena kontribusinya dalam biologi infeksi dan penemuan obat (Ranzoni & Cooper, 2017).

Vaksin adalah produk biologis yang dapat digunakan secara aman untuk menginduksi respons imun, yang memberikan perlindungan terhadap infeksi atau penyakit pada paparan selanjutnya terhadap patogen. Untuk mencapai tujuan ini, vaksin harus mengandung antigen yang berasal dari patogen atau diproduksi secara sintetik untuk mewakili komponen dari patogen tersebut. Komponen utama dari sebagian besar vaksin adalah satu atau lebih antigen protein yang menginduksi respons imun yang memberikan perlindungan. Namun, antigen polisakarida juga dapat menginduksi respons imun protektif dan telah menjadi dasar vaksin yang dikembangkan untuk mencegah beberapa infeksi bakteri, seperti pneumonia dan meningitis yang disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae* sejak akhir 1980-an. Perlindungan yang diberikan oleh vaksin diukur dalam uji klinis yang mengaitkan respons imun terhadap antigen vaksin dengan hasil klinis, seperti pencegahan infeksi, pengurangan tingkat keparahan penyakit, atau penurunan angka rawat inap. Menemukan respons imun yang berhubungan dengan perlindungan dapat mempercepat pengembangan dan akses ke vaksin baru (Pollard & Bijker, 2021).

2.1.3.1 Jenis Vaksin

Vaksin dibagi menjadi beberapa tipe berdasarkan komponen dan teknologi yang digunakan (Makmum & Hazhiyah, 2020).

1. Vaksin Inaktif dan Vaksin yang Dilemahkan

Vaksin ini terdiri dari patogen yang telah dimatikan atau dilemahkan. Vaksin inaktif tidak mengandung organisme hidup, sehingga tidak dapat menyebabkan infeksi, sedangkan vaksin yang dilemahkan menggunakan bentuk virus atau bakteri yang telah dimodifikasi sedemikian rupa agar tidak menyebabkan penyakit pada individu sehat. Vaksin ini menstimulasi respons imun dengan memperkenalkan berbagai komponen antigenik ke dalam tubuh, yang memungkinkan terbentuknya imunitas yang lebih luas terhadap patogen. Teknologi ini telah digunakan secara luas dan merupakan metode tradisional yang teruji dalam berbagai aplikasi klinis.

2. Vaksin Subunit

Vaksin subunit hanya menggunakan bagian tertentu dari patogen, seperti protein atau antigen yang paling efektif dalam memicu respons imun. Jenis vaksin ini lebih aman dan lebih mudah diproduksi karena tidak melibatkan seluruh patogen. Namun, sering kali diperlukan adjuvan untuk meningkatkan efektivitasnya dalam merangsang sistem kekebalan tubuh. Dalam kasus *P. vivax*, penggunaan subunit yang mengandung protein spesifik dari siklus hidup parasit dapat menargetkan respons imun yang lebih terarah.

3. Vaksin mRNA

Vaksin mRNA menggunakan molekul mRNA yang menyandikan antigen spesifik. Setelah vaksinasi, mRNA akan diambil oleh sel inang dan diterjemahkan menjadi protein antigenik yang akan memicu respons imun. Keunggulan utama vaksin mRNA adalah kemampuannya untuk dikembangkan

dengan cepat, tidak adanya risiko integrasi genom, serta kemampuannya untuk menghasilkan antigen multimerik yang kompleks. Teknologi ini menjadi salah satu terobosan baru dalam vaksinologi, termasuk potensinya dalam pengembangan vaksin malaria.

4. Vaksin DNA

Vaksin DNA mengandung plasmid yang menyandikan satu atau lebih antigen. Meskipun teknologi ini lebih stabil dan efisien dalam hal pengiriman antigen, tantangan utamanya adalah memastikan bahwa DNA dapat mencapai inti sel tanpa menyebabkan integrasi dengan genom inang. Meskipun demikian, vaksin DNA menawarkan kemungkinan pengembangan vaksin yang lebih fleksibel dan terarah.

5. Vaksin Vektor Virus Hidup

Vaksin ini menggunakan virus yang tidak berbahaya sebagai vektor untuk membawa antigen dari patogen target. Virus vektor ini tetap hidup, tetapi tidak menyebabkan penyakit pada manusia. Vaksin vektor hidup memiliki keunggulan dalam memicu respons imun yang kuat, baik dari sisi imunitas humoral maupun seluler. Teknik ini digunakan untuk menargetkan berbagai penyakit menular, termasuk malaria.

6. Vaksin Peptida Sintetis atau *Epitope*

Vaksin ini hanya mengandung fragmen kecil dari antigen, yang sering kali berupa *epitope* spesifik yang dikenal dapat memicu respons imun. Vaksin peptida lebih mudah disintesis dan diatur dalam hal kualitasnya, tetapi imunogenisitasnya sering kali rendah. Oleh karena itu, sering kali diperlukan modifikasi struktural atau tambahan adjuvan untuk meningkatkan respons imun yang dihasilkan. Dalam konteks vaksin *multi-epitope* untuk *P. vivax*, penggunaan *epitope* yang

diseleksi secara spesifik memungkinkan penyusunan vaksin yang lebih efektif dengan target antigen yang relevan.

2.1.3.2 Vaksin Malaria yang beredar

Terdapat dua vaksin malaria yang telah disetujui oleh WHO, yaitu RTS,S (pra-kualifikasi pada Juli 2022) dan R21 (pra-kualifikasi pada Desember 2023), keduanya menargetkan protein *Circumsporozoite Protein* (CSP) untuk mencegah sporozoit *P. falciparum* memasuki hati manusia. Vaksin RTS,S telah terbukti efektif dalam program percontohan untuk menurunkan angka insiden dan kematian malaria, sementara R21 memiliki keunggulan lebih hemat biaya produksi. Kedua vaksin ini dapat mencegah sekitar 75% kasus malaria. Namun, keduanya tidak efektif untuk melawan *P. vivax* karena dirancang khusus untuk CSP *P. falciparum*, yang memiliki struktur dan sifat antigenik berbeda dari CSP *P. vivax*. Selain itu, *P. vivax* memiliki kemampuan untuk membentuk hipnozoit yang tidak dimiliki oleh *P. falciparum*, sehingga vaksin yang menargetkan CSP tidak cukup untuk mencegah infeksi ulang *P. vivax* (WHO, 2023).

2.1.4 Epitope

Epitope adalah wilayah spesifik pada permukaan antigen yang dikenali oleh sistem imun, baik oleh sel B maupun sel T. *Epitope* berfungsi sebagai determinan antigenik yang memediasi interaksi dengan reseptor spesifik pada sel-sel imun. Berdasarkan sifatnya, *epitope* dapat dibedakan menjadi *epitope* linear dan non-linear. *Epitope* linear terdiri atas urutan asam amino kontinu dan *epitope* non-linier terdiri atas residu-residu yang berjauhan secara urutan primer yang didekatkan oleh pelipatan struktur protein. Studi menunjukkan bahwa tidak semua residu dalam *epitope* berperan penting dalam proses pengikatan dan substitusi asam amino tunggal dapat memengaruhi spesifisitas pengikatan (Eng et al., 2018).

2.1.4.1 Epitope MHC I

Epitope yang dipresentasikan oleh *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I umumnya berupa peptida linier pendek dengan

panjang sekitar 8–10 asam amino. *Epitope* ini dikenali oleh reseptor sel T sitotoksik. Setelah pengenalan, sel T sitotoksik melepaskan sitotoksin yang menyebabkan lisis sel target dan *granzyme* yang memicu apoptosis. *Epitope* MHC kelas I memainkan peran penting dalam imun *surveilans* terhadap infeksi virus dan kanker dengan mempresentasikan antigen intraseluler (Eng et al., 2018).

2.1.4.2 *Epitope* MHC II

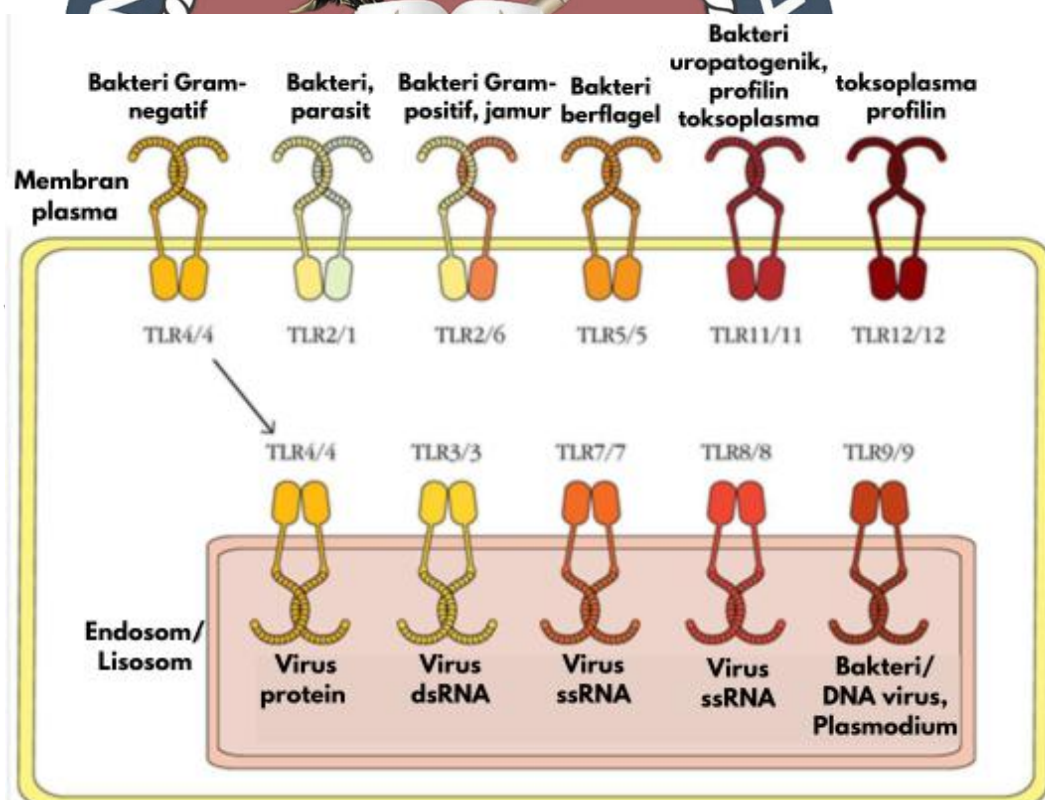
Epitope yang dipresentasikan oleh molekul MHC kelas II biasanya berupa peptida yang lebih panjang, sekitar 13–20 asam amino. *Epitope* ini dikenali oleh reseptor sel *T helper*. Sel Th memiliki dua subpopulasi utama dengan fungsi yang berbeda. Sel Th1 menghasilkan IFN- γ yang bertugas mengaktifkan makrofag untuk menelan dan membunuh patogen, dan yang terlibat dalam reaksi hipersensitivitas tipe tertunda. Sebaliknya, sel Th2 memproduksi sitokin seperti IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13, yang berperan dalam respons antibodi yang kuat, termasuk aktivasi dan rekrutmen sel B, sel mast, dan eosinofil (Eng et al., 2018).

2.1.4.3 *Epitope* Sel B

Epitope sel B merupakan determinan antigenik yang secara spesifik berinteraksi dengan reseptor sel B. Berdasarkan karakteristiknya, *epitope* sel B diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu linier dan non-linier. Sekitar 10% dari *epitope* sel B bersifat linier, yang terdiri atas rangkaian asam amino kontinu pada rantai polipeptida. Sebaliknya, sebagian besar *epitope* sel B bersifat non-linear atau diskontinu, di mana residu-residu yang berjauhan dalam urutan primer didekatkan secara spasial melalui proses pelipatan protein. Penelitian menunjukkan bahwa tidak semua residu pada *epitope* sel B berkontribusi secara fungsional terhadap pengikatan, sehingga substitusi asam amino tunggal pada lokasi tertentu dapat mengubah atau bahkan menghilangkan spesifisitas pengikatan (Eng et al., 2018).

2.1.5 Toll like Reseptors (TLRs)

TLRs adalah reseptor pengenalan pola yang berperan penting dalam sistem imun bawaan, yaitu bagian pertama dari pertahanan tubuh yang mendeteksi dan merespons ancaman dari patogen atau kerusakan. TLRs mengenali pola molekul yang terkait dengan patogen, yang merupakan komponen khas mikroorganisme seperti bakteri, virus, parasit dan jamur, yang tidak ditemukan pada sel tubuh manusia. Selain itu, TLRs juga mendeteksi pola molekul terkait kerusakan yang dilepaskan akibat kerusakan seluler atau stres, yang menandakan adanya cedera atau penyakit. Dengan mendeteksi kedua pola molekul ini, TLRs menginisiasi respons imun yang mengaktifkan sistem imun bawaan dan memicu respons imun adaptif yang lebih spesifik dan kuat (Punt et al., 2019).



Gambar 2. 4 Lokasi Seluler TLRs

(Diolah kembali oleh peneliti)

Berdasarkan gambar 2.4 TLRs yang berinteraksi dengan ligan ekstraseluler berada di membran plasma, sementara TLRs yang mengikat ligan yang dilepaskan oleh mikroba yang diendositosisis terlokalisasi di endosom dan/atau lisosom. Setelah mengikat ligan, dimer TLR4/4 berpindah dari membran plasma ke kompartemen endosom/lisosom, di mana ia mengaktifkan berbagai komponen sinyal. TLR4 digunakan sebagai contoh dalam mekanisme ini, namun prinsip yang sama juga berlaku untuk TLR lainnya yang dapat berpindah ke lokasi tertentu setelah mengikat ligan, tergantung pada jenis ligan yang dikenali dan lokasi pengenalannya (Punt et al., 2019).

2.1.6 Imunoinformatika

Vaksinasi adalah intervensi efektif dan hemat biaya untuk mencegah penyakit infeksi utama dalam kesehatan masyarakat global. Desain vaksin adalah proses kompleks yang bertujuan mengembangkan kandidat yang mampu merangsang respons imun humoral dan seluler yang efektif terhadap patogen tertentu. Dalam dua abad terakhir, sebagian besar vaksin dikembangkan dengan pendekatan tradisional, seperti menggunakan patogen yang dilemahkan atau mati secara kimiawi maupun fisik, yang memerlukan waktu hingga 15-20 tahun karena tingginya tingkat kegagalan pada tahap lanjut. Namun, dalam beberapa dekade terakhir, bidang baru bernama imunoinformatika telah berkembang pesat dan memberikan kontribusi signifikan dalam pengembangan vaksin. Imunoinformatika memanfaatkan kekuatan komputasi dan informasi genetik serta proteomik patogen untuk memahami respons imun, yang selanjutnya digunakan dalam pengembangan vaksin (Rawat et al., 2023)

Perlindungan terhadap infeksi melibatkan respons imun humoral (sel B) untuk netralisasi cepat patogen, serta respons sel T yang berperan dalam memori imunologi. Langkah-langkah desain vaksin *multi-epitope* berbasis imunoinformatika melibatkan prediksi *epitope* sel B dan T menggunakan alat yang menganalisis sifat fisiko-kimia asam amino.

Idealnya, *epitope* harus bersifat antigenik, tidak alergik, dan memiliki parameter seperti hidrofobisitas serta sifat kationik untuk memudahkan pengantaran. Parameter kritis lain seperti antigenisitas, alergenitas, toksisitas, autoimunitas, estimasi waktu paruh, kelarutan, dan imunogenisitas juga dinilai untuk menghasilkan kandidat vaksin *multi-epitope* yang optimal. *Epitope* yang potensial dihubungkan dengan *linker* untuk menghasilkan urutan lebih panjang yang mengandung *epitope* sel B dan T, yang kemudian dapat digunakan dalam studi *docking* (Rawat et al., 2023).

2.1.6.1 Antigenisitas

Antigenisitas adalah kemampuan suatu molekul untuk berikatan dengan antibodi atau reseptor sel T sehingga sistem imun mengenali dan merespons patogen atau komponen antigenik seperti protein, peptida, atau polisakarida. Dalam pengembangan vaksin, antigenitas sangat penting untuk memilih *epitope* yang dapat merangsang respons imun pada produksi antibodi atau aktivasi sel T spesifik untuk melawan infeksi. Antigenisitas digunakan sebagai dasar desain vaksin sehingga memastikan keberhasilan dan keamanan vaksin (Arshad et al., 2024). *Webserver* yang digunakan adalah VaxiJen untuk memprediksi antigenisitas protein berdasarkan sifat fisiko-kimia tanpa memerlukan data eksperimental. Alternatif yang dapat digunakan adalah ANTIGENpro, yang memprediksi antigenisitas berdasarkan profil protein seperti struktur protein. VaxiJen lebih cocok untuk *screening* cepat antigen potensial dari data mentah protein, sementara ANTIGENpro lebih diperuntukkan jika struktur protein atau data eksperimental tersedia (Magnan et al., 2010).

2.1.6.2 Alergenisitas

Alergenisitas merupakan potensi suatu antigen untuk memicu respons imun yang abnormal atau berlebihan, yang umumnya menyebabkan reaksi alergi. Berbeda dengan respons imun normal yang bertujuan melindungi tubuh dari patogen, reaksi alergi dapat mengarah pada peradangan, kerusakan jaringan, atau bahkan kondisi yang

mengancam jiwa seperti anafilaksis. Alergenitas sangat penting dalam desain vaksin, karena vaksin yang tidak tepat dapat memicu reaksi alergi yang berbahaya. Oleh karena itu, pemilihan *epitope* dan komponen vaksin harus mempertimbangkan potensi alergenitas untuk menghindari efek samping yang merugikan dan memastikan keamanan vaksin yang dikembangkan (Chen et al., 2020). Untuk menguji alergenitas menggunakan *webserver* AllerTOP yang menggunakan algoritma berdasarkan transformasi protein menjadi indeks asam amino yang memprediksi kemungkinan peptida menjadi alergen. Alternatif yang dapat digunakan adalah AlgPred yang memprediksi dengan berbagai metode termasuk pencocokan dengan *database* alergen. AllerTOP lebih efisien karena cepat dan sederhana (Saha & Raghava, 2006).

2.1.6.3 Toksisitas

Toksisitas mengacu pada kemampuan suatu antigen atau molekul untuk menyebabkan kerusakan pada tubuh, baik melalui kerusakan seluler maupun gangguan terhadap proses fisiologis yang normal. Dalam pengembangan vaksin, penting untuk memastikan bahwa vaksin tidak memiliki toksisitas yang signifikan, karena molekul dengan toksisitas tinggi dapat menimbulkan efek samping berbahaya yang dapat mengurangi manfaat terapeutik vaksin tersebut. Oleh karena itu, evaluasi toksisitas merupakan langkah krusial dalam desain vaksin untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya (Arshad et al., 2024). *Webserver* yang digunakan adalah ToxinPred yang memprediksi toksisitas protein dengan data protein beracun yang telah diketahui. Alternatif yang memungkinkan adalah ProTO-II namun khusus untuk molekul kecil tidak dapat untuk protein. Oleh karena itu ToxinPred adalah *webserver* yang paling tepat untuk *screening* protein (Banerjee et al., 2018).

2.1.6.4 Immunogenisitas

Imunogenisitas merujuk pada kemampuan suatu antigen untuk memicu respons imun yang kuat, baik humoral maupun seluler. Imunogenitas tidak hanya bergantung pada kemampuan antigen untuk

mengikat reseptor imun, tetapi juga pada kapasitasnya untuk merangsang respons imun yang protektif. Hal ini sangat krusial dalam pengembangan vaksin, karena imunogenitas yang tinggi memastikan bahwa antigen dapat memicu reaksi imun yang efektif dan protektif, yang meningkatkan kekebalan tubuh terhadap infeksi. Untuk menguji imunogenisitas digunakan IEDB karena lebih praktis dan dapat memprediksi *epitope* MHC I, MHC II dan sel B. Oleh karena itu server IEDB paling banyak digunakan karena menyediakan alat prediksi eksperimen yang luas (Chen et al., 2020).

2.1.6.5 Adjuvan

Adjuvan adalah komponen penting dalam vaksin yang berfungsi meningkatkan imunogenisitas antigen. Adjuvan dapat berupa senyawa sintesis, produk mikroba, garam mineral, emulsi, nanopartikel, dan liposom, yang berperan dalam memperkuat dan memperpanjang respons imun terhadap antigen. Mekanisme kerja adjuvan terbagi menjadi dua, yaitu sebagai imunostimulan dan sistem pengantaran. Sebagai imunostimulan, adjuvan mengaktifkan dan mematangkan sel penyaji antigen melalui pengikatan dengan reseptor pengenalan pola seperti *Toll-like receptors* (TLR), yang meningkatkan presentasi antigen oleh molekul MHC dan memicu produksi sitokin, proinflamasi. Sebagai sistem pengantaran, adjuvan meningkatkan bioavailabilitas antigen melalui pelepasan bertahap, mengarahkan antigen ke sel penyaji antigen, serta menciptakan area penyimpanan di lokasi injeksi yang memungkinkan antigen tetap tersedia lebih lama untuk dikenali oleh sistem imun. Kombinasi kedua mekanisme ini memungkinkan adjuvan meningkatkan kekuatan, cakupan, dan durasi imunitas yang dihasilkan oleh vaksin (Zhao et al., 2023).

2.1.6.6 Linker

Linker adalah urutan peptida yang digunakan untuk menghubungkan dua atau lebih domain fungsional dalam vaksin. Fungsinya adalah untuk memisahkan dan mengatur jarak antara *epitope* agar masing-masing dapat berfungsi secara efektif. *Linker* EAAAK menghubungkan urutan vaksin pada ujung N-terminal. *Linker* EAAAK

berfungsi agar adjuvan tidak mengganggu aktivitas atau struktur antigen (seperti *epitope* MHC-I, MHC-II, atau *epitope* sel B). GP GPG menghubungkan *epitope* MHC II, yang merangsang respons sel T *Helper*. Linker AAY menghubungkan *epitope* MHC I yang berfungsi sebagai situs pemotongan proteasom menjadi peptida kecil untuk dipresentasikan oleh MHC I ke sel T sitotoksik. *Linker* menghubungkan *epitope* sel B, yang dapat menghindari imunogenisitas persimpangan dengan mencegah induksi antibodi terhadap urutan peptida yang terbentuk ketika *epitope* digabungkan secara linier. Tanpa *linker*, vaksin *multi-epitope* berisiko menghasilkan protein dengan sifat yang tidak diinginkan atau gangguan fungsi *epitope* (Ayyagari et al., 2022).

2.1.6.7 Cakupan populasi

Cakupan populasi adalah persentase atau proporsi populasi yang dapat merespons vaksin secara efektif atau seberapa luas cakupan vaksin dalam memberikan perlindungan. Hal ini bergantung pada keberagaman alel *Human Leukocyte Antigen* (HLA) di berbagai kelompok etnis dan geografis. Semakin banyak alel HLA yang dapat mengenali *epitope* dalam vaksin, semakin besar cakupan populasi yang dapat dilindungi. Dalam desain vaksin, pemilihan *epitope* dilakukan berdasarkan kemampuan *epitope* untuk berikatan dengan alel HLA yang umum ditemukan pada populasi yang berbeda, sehingga meningkatkan efektivitas vaksin dan memastikan perlindungan yang lebih luas di berbagai kelompok (Cutts et al., 2016). *Webserver* yang digunakan adalah Immune Epitope Database & Tools (IEDB) dengan mempelajari imunogenisitas *epitope* dan mengestimasi cakupan populasi secara tidak langsung dengan menggabungkan data frekuensi alel dari literatur atau basis data HLA (Reynisson et al., 2020).

2.1.6.8 *Molecular Docking Protein-Protein*

Molecular docking adalah metode komputasi berbasis struktur yang digunakan untuk memprediksi posisi ikatan dan afinitas antara ligan dan target. Berbagai program *docking* yang tersedia memiliki keunggulan masing-masing, namun tidak ada satu program yang cocok untuk semua sistem, sehingga pemilihan dilakukan berdasarkan kebutuhan, ketersediaan, dan kapasitas komputer. Dengan tahapan yang harus dilakukan secara cermat, *Molecular docking* memungkinkan hasil yang optimal dan akurat. Metode ini telah berperan penting dalam mempercepat, menekan biaya, dan meningkatkan efektivitas proses penemuan obat dan vaksin (Muhammed & Yalcin, 2022). *Molecular docking* menggunakan *webserver* ClusPro yang memfasilitasi prediksi kompleks protein dengan mempertimbangkan parameter energi, seperti interaksi elektrostatis, hidrofobik, dan van der Waals yang khusus untuk protein-protein. Alternatif yang dapat digunakan adalah Haddock yang juga mempertimbangkan parameter seperti energi elektrostatis dan luas ikatan area (Kozakov et al., 2017).

2.1.6.9 *In-Silico Cloning*

In-silico cloning adalah teknik komputasi untuk memprediksi dan merancang proses *cloning* DNA secara virtual, termasuk optimasi kodon, prediksi ekspresi, dan simulasi penggabungan gen ke dalam vektor ekspresi. Metode ini bertujuan meningkatkan efisiensi ekspresi genetik pada sistem seperti *Escherichia coli* atau sel mamalia, serta mendukung rekayasa genetika untuk meningkatkan kualitas, produktivitas, dan menciptakan sifat baru yang bermanfaat pada organisme, sambil mengurangi waktu dan biaya eksperimen laboratorium. Desain *in silico* untuk *cloning* dilakukan menggunakan perangkat lunak seperti SnapGene, sementara alternatifnya adalah ApE. SnapGene dipilih meskipun berbayar fitur lengkap, modern, dan simulasi *cloning* kompleks (Eng et al., 2018; Qureshi et al., 2024).

2.1.6.10 Simulasi Imun

Simulasi imun adalah pendekatan berbasis komputer yang memodelkan interaksi sistem imun secara menyeluruh termasuk pengenalan *epitope* oleh sel B, pengikatan *epitope* pada *Human Leukocyte Antigens* (HLA), serta interaksi kompleks HLA-peptida dengan TCR. Simulasi ini memungkinkan pelacakan rinci respons imun, mencakup populasi sel dan kompleks imun yang terlibat dalam pengenalan antigen, memberikan wawasan mendalam terhadap mekanisme imun pada tingkat molekuler. C-IMMSIM merupakan *webserver* yang digunakan untuk mengetahui respon imun adaptif. Ini memodelkan interaksi seluler dalam sistem imun, termasuk aktivitas sel T, sel B, antigen, dan sitokin (Muhammed & Yalcin, 2022)



2.2. Hasil Penelitian Terdahulu

Tabel 2. 1 Penelitian Terdahulu

NO	Judul Artikel	Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan Penelitian	Referensi
1.	<i>Immunoinformatics-Driven Design of Malaria Protein-Based Multi-Epitope Vaccine</i>	metode yang digunakan adalah imunoinformatika dengan menggunakan tiga target protein dari <i>P. falciparum</i> , yaitu <i>Kelch Protein</i> (KP), <i>Erythrocyte Binding Antigen 175</i> (EBA-175), dan <i>Liver Stage-Specific Antigen 1</i> (LSA1).	Studi ini berhasil mengidentifikasi 45 <i>epitope</i> sel B, 13 <i>epitope</i> CTL, dan 22 <i>epitope</i> HTL yang bersifat antigenik dan tidak alergi. <i>Epitope</i> HTL dikaitkan dengan alel HLA yang terekspresi secara global, memungkinkan potensi efektivitas vaksin pada populasi yang beragam. Vaksin yang dikonstruksi menunjukkan potensi ekspresi yang baik dan berhasil dikloning ke dalam vektor ekspresi pET-28a (+). Studi docking mengungkapkan interaksi kuat antara vaksin dengan TLR5 dan TLR8, yang penting untuk aktivasi respon imun. Simulasi dinamika molekul menunjukkan	Penelitian ini berhasil merancang vaksin <i>multi-epitope</i> <i>P. falciparum</i> yang imunogenik, non-alergenik, menunjukkan interaksi kuat dengan reseptor imun, dan berpotensi efektif secara global, namun masih memerlukan validasi eksperimental lebih lanjut.	(Ibitayo & Afolayan, 2024)

	<i>Immunoinformatics-Driven Design of Malaria Protein-Based Multi-Epitope Vaccine</i>		bahwa kompleks vaksin-TLR8 stabil, menandakan vaksin dapat mempertahankan struktur dan fungsinya. Simulasi respon imun juga menunjukkan bahwa vaksin ini berpotensi menginduksi reaksi imun yang efektif terhadap malaria, meskipun diperlukan validasi eksperimental lebih lanjut.		
2.	<i>A multi-epitope vaccine designed against blood-stage of malaria: an immunoinformatic and structural approach</i>	Metode yang digunakan adalah imunoinformatika untuk merancang vaksin <i>multi-epitope</i> terhadap malaria, dengan menggunakan protein target PfGARP dari <i>P.falciparum</i> dan adjuvan flagellin dari <i>Salmonella typhimurium</i>.	Penelitian ini berhasil merancang vaksin <i>multi-epitope</i> malaria dengan panjang total 414 asam amino, yang terdiri dari lima epitope B-cell dan lima epitope HTL, serta flagellin sebagai adjuvan untuk meningkatkan imunogenisitas. Vaksin ini diprediksi non-alergenik dan memiliki tingkat antigenisitas yang tinggi, yang menunjukkan potensi untuk menghasilkan respons imun yang kuat tanpa	Penelitian ini berhasil merancang vaksin <i>multi-epitope</i> malaria tahap darah dengan epitop B-cell dan <i>T-helper</i> dari antigen PfGARP, menggunakan flagellin sebagai adjuvan untuk meningkatkan imunogenisitas, serta	(Atapour et al., 2022)

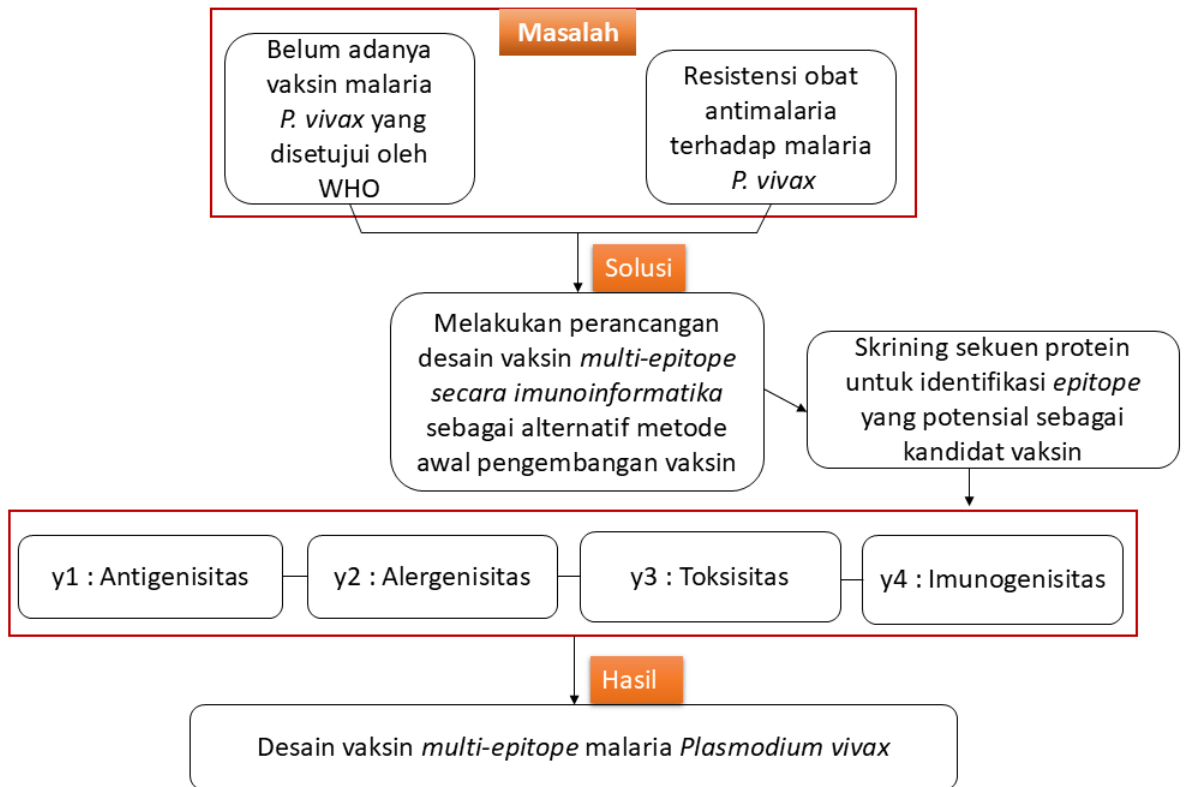
	<i>A multi-epitope vaccine designed against blood-stage of malaria: an immunoinformatic and structural approach</i>		menimbulkan reaksi alergi. Simulasi <i>imun in silico</i> menunjukkan peningkatan signifikan pada level imunoglobulin (IgG1 dan IgM), populasi sel <i>T helper</i> , sitokin INF γ dan IL-2, serta populasi sel B setelah pemberian vaksin.	menunjukkan potensi vaksin dalam merangsang respons imun humoral dan seluler, meskipun perlu dilakukan validasi eksperimental lebih lanjut untuk mengonfirmasi efektivitasnya.	
3.	<i>Phase 1 Vaccine Trial of Pvs25H: A Transmission Blocking Vaccine for Plasmodium vivax Malaria</i>	Sebanyak 30 relawan sehat berusia 18–50 tahun dibagi ke dalam tiga kelompok dosis (5 μ g, 20 μ g, dan 80 μ g), masing-masing menerima tiga kali vaksinasi intramuskular pada hari ke-0, 28, dan 180. Keamanan	Tidak ditemukan efek samping serius yang berkaitan langsung dengan vaksin. Reaksi lokal seperti nyeri di tempat suntikan merupakan efek samping yang paling umum, dengan sebagian besar bersifat ringan hingga sedang. Setelah vaksinasi ketiga, terjadi peningkatan signifikan kadar antibodi anti-Pvs25H, terutama pada kelompok dosis 20 μ g dan 80 μ g. Uji fungsi antibodi melalui <i>membrane feeding assay</i>	Vaksin Pvs25H terbukti aman dan dapat ditoleransi dengan baik oleh subjek manusia sehat pada uji klinis fase 1. Vaksin ini mampu menginduksi antibodi spesifik terhadap antigen ookinet <i>P. vivax</i> , yang terbukti secara fungsional	(Malkin et al., 2005)

	<i>Phase 1 Vaccine Trial of Pvs25H: A Transmission Blocking Vaccine for Plasmodium vivax Malaria</i>	dievaluasi melalui observasi klinis, pemeriksaan laboratorium, dan pencatatan efek samping lokal dan sistemik. Imunogenisitas diuji menggunakan ELISA untuk mengukur antibodi anti-Pvs25H, sedangkan aktivitas biologis antibodi diuji menggunakan <i>membrane feeding assay</i>	menunjukkan bahwa antibodi yang dihasilkan memiliki kemampuan menghambat perkembangan oosit <i>P. vivax</i> dalam tubuh nyamuk, dengan efikasi yang berkorelasi signifikan terhadap kadar antibodi yang terdeteksi. Antibodi pada hari ke-194 menunjukkan efikasi penghambatan transmisi hingga 20–30% terhadap nyamuk yang terinfeksi.	dapat menghambat transmisi parasit ke nyamuk. Temuan ini mendukung pengembangan lebih lanjut Pvs25H sebagai vaksin <i>transmission blocking</i> , meskipun peningkatan formulasi dan regimen imunisasi masih diperlukan untuk meningkatkan efektivitas klinis.	
4.	<i>Preliminary characterization of Plasmodium</i>	Metode <i>in vivo</i> dan <i>in vitro</i> menggunakan empat target protein dari	Penelitian antigen sporozoit <i>P. vivax</i> berhasil mengidentifikasi kandidat vaksin pra-eritrositik yang potensial. Sebagian	Penelitian antigen sporozoit <i>P. vivax</i> berhasil mengidentifikasi antigen	(Nicholas et al., 2023)

	<i>vivax sporozoite antigens as pre-erythrocytic vaccine candidates.</i>	<i>Plasmodium vivax</i>, yaitu <i>Surface Sporozoite Protein 3</i> (SSP3), <i>Sporozoite Microneme Protein Essential for Cell Traversal</i> (SPECT1), <i>Sporozoite Surface Protein Essential for Liver-Stage Development</i> (SPELD), dan M2 domain dari MAEBL.	besar antigen terpilih berhasil diekspresikan sebagai protein rekombinan, kecuali SPELD. Uji imunogenisitas pada tikus menunjukkan bahwa antigen tersebut mampu memicu respons imun. Serum dari tikus yang divaksinasi juga bereaksi positif dengan antibodi serum manusia dari wilayah endemik Thailand, menunjukkan relevansi antigen dalam infeksi alami. Selain itu, uji <i>in vitro</i> menunjukkan bahwa serum anti-PE dapat menghambat invasi sporozoit dan perkembangan tahap hati <i>P. vivax</i>, yang diukur pada hari ke-6 pasca infeksi.	potensial untuk vaksin pra-eritrositik seperti SSP3, SPECT1, dan domain M2 dari MAEBL. Antigen ini dipilih berdasarkan perannya dalam infektivitas dan perkembangan tahap hati dalam mengatasi hipnozoit serta kemampuannya memicu respon imun pada tikus. Uji <i>in vitro</i> menunjukkan serum anti-PE mampu menghambat invasi sporozoit dan perkembangan tahap hati <i>P. vivax</i>.	
--	---	---	--	--	--

Sumber: diolah oleh peneliti

2.3. Kerangka Berpikir



Gambar 2. 5 Kerangka Berpikir

Sumber: diolah oleh peneliti

2.4. Hipotesis

Berdasarkan kajian teori yang telah disampaikan, hipotesis dalam penelitian ini adalah Desain vaksin *multi-epitope* untuk malaria *Plasmodium vivax* yang dikembangkan menggunakan metode imunoinformatika yang berpotensi memiliki sifat antigenik, non-alergen, non-toksik, dan imunogenik dan dapat memicu respon imun adaptif sehingga dapat menjadi dasar yang potensial untuk pengembangan vaksin.