

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Demam dengue diperkirakan menginfeksi antara 100 hingga 400 juta orang setiap tahunnya dan menimbulkan ancaman serius bagi hampir setengah dari populasi dunia terutama pada wilayah tropis dan subtropis. Sekitar sepertiga penduduk dunia berisiko menghadapi kematian akibat infeksi dengue (Sakib et al., 2024). Sejak awal tahun 2024, lebih dari 14 juta kasus demam berdarah dan lebih dari 10.000 kematian terkait demam berdarah telah dilaporkan secara global. Jumlah kasus bulanan di Indonesia terus mengalami penurunan setelah sebelumnya mencapai puncak pada periode Maret hingga Mei. Hingga awal Oktober, tercatat lebih dari 600 ribu kasus yang teridentifikasi, baik sebagai dugaan maupun yang telah dikonfirmasi, sementara jumlah kematian terkait mencapai lebih dari 1.200 orang (ECDC, 2024).

Demam dengue disebabkan oleh suatu infeksi virus yang disebut sebagai virus dengue. Virus dengue (DENV) merupakan bagian dari keluarga virus *Flaviviridae*, ditularkan oleh nyamuk dari genus *Aedes* seperti *Aedes aegypti* ataupun *Aedes albopictus* (Janaki, 2022). DENV memiliki empat *serotype* yang berbeda (DENV 1–4) dengan masing-masing *serotype* memiliki efek manifestasi klinis yang berbeda. DENV dengan *serotype* 1 (DENV-1) menunjukkan adanya gejala khas berupa mata merah (konjungtivitas) yang lebih sering muncul dibandingkan *serotype* lainnya. *Serotype* ini memiliki risiko lebih tinggi terhadap demam berdarah dengue (DBD) yang ditandai oleh kebocoran plasma, trombositopenia, dan peningkatan hematokrit yang dapat menyebabkan syok hipovolemik jika tidak segera ditangani. Komplikasi lebih lanjut berupa *dengue shock syndrome* (DSS)

ditandai dengan kegagalan sistem sirkulasi yang berisiko tinggi terhadap kematian. Infeksi tersebut terjadi karena tingkat RNA virus plasma yang lebih tinggi. DENV-2 lebih sering dikaitkan dengan nyeri sendi dan trombosit yang lebih rendah, tetapi jarang menyebabkan mata merah. Risiko DBD pada infeksi DENV-2 lebih rendah dibandingkan DENV-1, meskipun pasien cenderung memiliki jumlah trombosit yang rendah. Tingkat RNA virus plasma untuk DENV-2 juga cenderung lebih rendah dan menjadi faktor yang berkontribusi pada penurunan risiko keparahan (Yung et al., 2015).

Pada DENV-3 menunjukkan gejala yang lebih seragam tanpa ciri khas yang mencolok seperti pada DENV-1 atau DENV-2. Gejala umum seperti sakit kepala, nyeri otot, dan mual sering ditemukan pada infeksi DENV-3. Risiko DBD dan DSS pada DENV-3 lebih rendah dibandingkan DENV-1 tetapi lebih tinggi dibandingkan DENV-2. Manifestasi klinis pada DENV-4 umumnya lebih ringan dibandingkan dengan *serotype* lain (DENV-1, DENV-2, dan DENV-3). Namun, infeksi DENV-4 tetap dapat menyebabkan spektrum penyakit yang bervariasi, mulai dari demam dengue hingga bentuk yang lebih berat seperti DBD dan DSS, tergantung pada kondisi individu yang terinfeksi (Yung et al., 2015).

Menurut penelitian, faktor-faktor seperti peningkatan sitokin proinflamasi, perubahan profil lipid, dan mekanisme *Antibody-Dependent Enhancement* (ADE) yang disebabkan oleh infeksi sekunder dari *serotype* lain memainkan peran penting dalam memperburuk kondisi pasien DBD dan DSS. Selain itu, gejala lain yang sering muncul meliputi sakit kepala hebat, nyeri perut, ruam, kelelahan, hilang nafsu makan, diare, muntah, dan rasa tidak enak di mulut (WHO, 2024).

Hingga tahun 2024, belum ditemukan obat antiviral yang efektif untuk mengatasi infeksi virus dengue secara menyeluruh. Beberapa obat, seperti parasetamol dan asetaminofen, digunakan hanya untuk meredakan gejala demam tinggi yang disebabkan oleh infeksi virus ini. Terapi lain seperti pemberian larutan elektrolit dan infus darah hanya menangani gejala-gejala yang ditimbulkan dari DBD dan DSS seperti dehidrasi maupun trombositopenia. Obat antiviral belum efektif untuk mengatasi infeksi DENV karena berbagai faktor yang kompleks. Pertama, siklus hidup virus dengue melibatkan banyak protein struktural dan non-struktural, termasuk protein Non-Struktural 3 (NS3) dan Non-Struktural 5 (NS5), yang memiliki fungsi esensial dalam replikasi virus. Namun, target-target ini sangat sulit dihambat karena struktur dan mekanisme yang unik serta beragam. Kedua, tidak adanya kesesuaian penuh antara hasil penelitian *in vitro* dan *in vivo* terhadap inhibitor antiviral menjadi kendala yang signifikan (Obi et al., 2021).

Banyak senyawa yang menunjukkan potensi dalam pengujian awal tetapi gagal menunjukkan efikasi dalam uji klinis. Selain itu, fenomena ADE juga memperumit pengembangan antiviral karena dapat meningkatkan keparahan penyakit saat infeksi sekunder. Hal-hal tersebut menunjukkan bahwa DENV belum mampu untuk diatasi oleh terapi obat. Oleh karena itu, diperlukan suatu alternatif terapi lain yang mampu untuk menangani persebaran virus tersebut seperti vaksin untuk mengatasi infeksi serta persebaran dengue (Obi et al., 2021).

Vaksin menjadi alternatif penting dalam pengobatan infeksi DENV karena keterbatasan terapi antivirus yang efektif dan tantangan dalam mengembangkan obat yang spesifik. Di sisi lain, vaksin menawarkan pendekatan preventif yang dapat mencegah infeksi sejak awal dengan merangsang respons imun spesifik

terhadap DENV. Salah satu vaksin yang telah dikembangkan adalah Dengvaxia dan Qdenga. Kedua vaksin ini telah dikomersilkan sehingga dapat digunakan diseluruh dunia. Meskipun demikian, Dengvaxia menghadapi beberapa tantangan, seperti efektivitas yang kurang optimal terhadap DENV-2 dan risiko yang lebih tinggi bagi individu yang belum pernah terinfeksi (seronegatif) untuk mengembangkan gejala dengue yang lebih parah (Zainul et al., 2024). Studi menunjukkan bahwa individu yang belum pernah terinfeksi dengue memiliki risiko lebih tinggi terkena bentuk dengue yang lebih parah setelah divaksinasi dengan Dengvaxia dibandingkan mereka yang tidak divaksinasi sama sekali. Risiko ini disebabkan oleh ADE, di mana antibodi dari vaksinasi dapat memperparah infeksi dengue berikutnya (Fatima & Syed, 2018). Selain itu, Qdenga juga menunjukkan adanya penurunan efektivitas setelah pemberian 3 tahun (Rivera et al., 2022). Vaksin tersebut memiliki efektivitas yang lebih rendah pada DENV-3 dibandingkan dengan DENV-1 dan DENV-2 (Biswal et al., 2019).

Meskipun berbagai upaya telah dilakukan untuk menciptakan vaksin yang efektif melawan DENV, pengembangan vaksin ini masih menghadapi tantangan besar, yaitu adanya fenomena penguatan penyakit yang dipicu oleh antibodi, dikenal sebagai *antibody-dependent enhancement* (ADE). Fenomena ADE terjadi ketika antibodi yang tidak cukup kuat untuk menetralkan virus justru memperburuk infeksi dengan meningkatkan masuknya virus ke dalam sel inang (Shukla et al., 2020). Kondisi ini berpotensi memperparah penyakit. Oleh sebab itu, diperlukan pendekatan vaksin yang mampu memberikan perlindungan terhadap semua *serotype* DENV tanpa memicu risiko ADE.

Dengan keterbatasan pendekatan sebelumnya dalam merancang dan memprediksi vaksin dengue, imunoinformatika

kini berperan penting dalam mengubah cara prediksi dan pengembangan vaksin. Immunoinformatika menawarkan solusi melalui alat komputasi yang mampu menganalisis keragaman genetik, memprediksi *epitope* pada protein virus, serta mengevaluasi kemungkinan reaktivitas silang dengan berbagai galur virus (Fadaka et al., 2021). Metode ini tidak hanya mempercepat proses identifikasi antigen untuk calon vaksin tetapi juga membantu mengembangkan vaksin dengan cakupan perlindungan yang lebih luas (Lim, 2019).

Vaksin *multi-epitope* menawarkan alternatif unggul dalam pencegahan dengue dibandingkan vaksin sebelumnya. Dirancang untuk menargetkan *epitope* spesifik dari keempat *serotype* DENV, vaksin ini mampu memicu respons imun yang luas dan terarah, baik humoral maupun seluler, sehingga memberikan perlindungan komprehensif terhadap infeksi primer dan sekunder. Berbeda dengan vaksin tradisional, vaksin ini menggunakan pendekatan bioinformatika untuk memilih *epitope* paling imunogenik dan menghindari *epitope* yang dapat memicu efek samping seperti ADE. Keunggulan lainnya meliputi keamanan yang lebih baik, efisiensi produksi dengan metode sintetik atau rekombinan, serta fleksibilitas untuk adaptasi terhadap kebutuhan epidemiologis (Dharani, 2023). Dengan desain berbasis immunoinformatika, vaksin *multi-epitope* menjadi inovasi menjanjikan dalam upaya global eliminasi dengue. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk merancang vaksin berbasis sintesis atau *multi-epitope* terhadap *serotype* 1-4 DENV dengan menggunakan pendekatan immunoinformatika.

1.2 Rumusan Masalah

Latar belakang di atas memberikan dasar bagi peneliti untuk merumuskan pertanyaan penelitian ini adalah:

- a. Bagaimana *epitope* sel B dan sel T dari protein virus dengue yang diperoleh bersifat antigenik, non-alergen, non-toksik dan imunogenik?
- b. Bagaimana cara mengkonstruksi desain vaksin *multi-epitope* dengue yang diperoleh melalui metode imunoinformatika bersifat antigenik, non-alergen, non-toksik dan imunogenik?
- c. Bagaimana desain vaksin *multi-epitope* dengue yang diperoleh mampu menginduksi respons imun adaptif melalui metode imunoinformatika?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas maka tujuan penelitian yang ingin dicapai adalah:

- a. Memperoleh *epitope* dari protein pada masing-masing serotype dengue sel B dan sel T yang bersifat antigenik, non-alergen, non-toksik dan imunogenik.
- b. Memperoleh konstruksi desain vaksin *multi-epitope* dengue yang bersifat antigenik, non-alergen, non-toksik dan imunogenik melalui metode imunoinformatika.
- c. Memperoleh desain vaksin *multi-epitope* dengue yang mampu menginduksi respons imun adaptif melalui metode imunoinformatika.

1.4 Manfaat Penelitian

Berdasarkan tujuan penelitian diatas maka manfaat penelitian yang ingin dicapai adalah:

- a. Memperoleh kandidat *epitope* dari virus dengue sebagai bahan untuk pengembangan desain vaksin *multi-epitope* dengue yang bersifat antigenik, non-alergen, non-toksik, imunogenik dan mampu menginduksi respon imun adaptif.

- b. Memberikan langkah awal untuk uji *in vitro* dan pengembangan vaksin dengue di masa depan.
- c. Menghasilkan desain vaksin *multi-epitope* yang lebih aman dan efektif, sehingga membantu mencegah infeksi dengue secara luas dan mengurangi angka infeksi serta kematian.

