

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori

2.1.1. Sistem Imun

Sistem kekebalan tubuh atau disebut sistem imun merupakan mekanisme biologis kompleks yang berperan dalam melindungi tubuh dari berbagai ancaman seperti mikroorganisme patogen, sel abnormal, dan molekul asing. Secara umum, sistem imun berfungsi melalui deteksi, respons, dan eliminasi agen penyebab penyakit, disertai kemampuan untuk mengenali dan mengingat patogen yang sebelumnya pernah menginfeksi tubuh. Sistem imun mampu menjaga homeostasis tubuh dengan membersihkan sel-sel mati atau rusak. Ketika sistem imun berfungsi dengan baik, respons imun yang dihasilkan bersifat seimbang. Sistem imun akan mampu melindungi tubuh tanpa menyebabkan kerusakan jaringan yang berlebihan (Luthfianto et al., 2023).

2.1.1.1 Klasifikasi Sistem Imun

Dalam usaha tubuh untuk menyeimbangkan homeostasisnya, tubuh memiliki dua tahap sistem imunitas yaitu sistem imun bawaan (*innate immunity*) yang memiliki sifat non-spesifik serta imun adaptif (*adaptive immunity*) yang memiliki sifat spesifik. Dalam menghadapi patogen yang menyerang tubuh, sistem imun bawaan berperan sebagai perlindungan awal dalam menghadapi infeksi dan memiliki respons yang cepat. Sementara itu, sistem imun adaptif memiliki sifat yang spesifik pada patogen tertentu dan lebih efektif dalam melawan suatu infeksi. Namun respons yang imun yang diberikan oleh sistem imun adaptif lebih lambat dibandingkan dengan sistem imun bawaan. Dalam melindungi

dan menjaga homeostasis tubuh, diperlukan koordinasi yang baik antara kedua sistem imun tersebut (Luthfianto et al., 2023).

2.1.1.2 Sistem Imun Bawaan (*Innate Immunity*)

Sistem imun bawaan (*innate immunity*) merupakan suatu sistem pertahanan awal yang bersifat non-spesifik dan bertujuan untuk mencegah masuknya zat asing, termasuk mikroba. Sistem imun ini memiliki respons yang cepat, namun tidak memiliki memori imunologis. Oleh karena itu, sistem imun ini tidak dapat “mengingat” patogen yang sama apabila tubuh terpapar kembali di masa mendatang (Marshall et al., 2018). Setiap individu memiliki sistem imun bawaan sejak dalam kandungan dan memiliki bagian pertahanan yang terdiri dari sel epitel, yang memiliki kemampuan untuk menghentikan patogen yang menyerang tubuh. Patogen akan dibunuh oleh sel-sel fagositik seperti makrofag, neutrofil, sel dendritik, sel non-fagositik, dan protein komplemen setelah masuk ke dalam sirkulasi darah dan jaringan. Jaringan epitelium, lapisan luar tubuh yang terdiri dari kulit, jaringan mukus, dan sekresi yang dihasilkannya, melindungi tubuh manusia pada perlindungan eksternal atau permukaan. Perlindungan internal terdiri dari pertahanan seluler dan kimiawi yang melawan bakteri, virus, atau elemen luar yang dapat melewati pertahanan eksternal (Murphy et al., 2022).

2.1.1.3 Pertahanan Biokimia

Pertahanan biokimia meliputi zat-zat kimia dalam tubuh yang melawan mikroba yang dapat menembus pertahanan fisik. Salah satu contoh dari pertahanan biokimia ialah pH asam dari kelenjar keringat, air susu, saliva, dan asam lambung. pH asam tersebut akan menghancurkan lapisan peptidoglikan pada dinding bakteri gram positif untuk melindungi tubuh (Murphy et al., 2022). Asam lambung memainkan peran penting dalam melindungi tubuh dari patogen yang masuk melalui makanan dan air. Mekanisme

utamanya adalah menciptakan lingkungan dengan pH rendah (1-2), yang bersifat merusak bagi banyak mikroorganisme patogen. Asam klorida (HCl) dalam cairan lambung berkontribusi secara langsung terhadap sifat bakterisida ini, dengan membunuh patogen seperti *Salmonella*, *Escherichia coli*, dan *Shigella* dalam waktu singkat setelah terpapar. Sebaliknya, jika asam lambung dinetralkan, misalnya oleh antasida, atau sekresi HCl terganggu oleh obat-obatan tertentu, risiko penyakit bawaan makanan meningkat signifikan karena hilangnya perlindungan alami ini (Smith, 2003).

2.1.1.4 Pertahanan Humoral Non-Spesifik

Pertahanan humoral non-spesifik merupakan pertahanan yang terdiri dari berbagai molekul. Beberapa molekul seperti pentraxin, ficolin, dan kolektin, yang bertindak sebagai "*ante-antibodies*" dengan cara mengaktifkan sistem komplemen, melakukan opsonisasi terhadap mikroba, mengaglutinasi atau menetralkan patogen, serta mengatur inflamasi. Molekul-molekul ini juga terlibat dalam respons fase akut yang dimediasi oleh protein seperti *C-reactive protein* (CRP) dan fibrinogen, yang memiliki peran penting dalam memperkuat resistensi antimikroba dan memperbaiki jaringan (Mantovani & Garlanda, 2023).

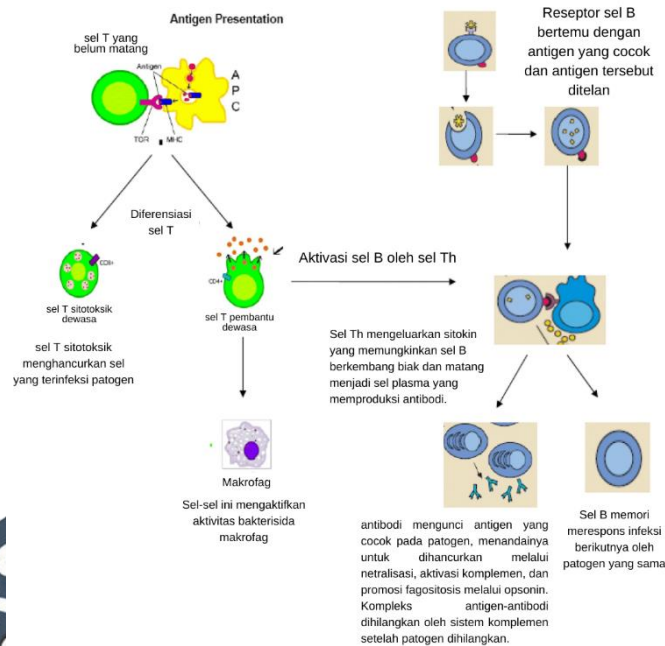
2.1.1.5 Pertahanan Seluler Non-Spesifik

Pertahanan seluler non-spesifik melibatkan sel-sel imun seperti neutrofil, makrofag, dan sel dendritik yang mendeteksi dan menanggapi patogen melalui molekul pengenalan pola. Molekul-molekul ini termasuk reseptor seperti *toll-like receptors* (TLRs) dan *NOD-like receptors*. Sitokin proinflamasi, fagositosis, dan pembentukan antimikroba dipicu oleh aktivasi sel-sel ini untuk menghancurkan patogen. Mereka bekerja sama untuk memberikan respons kekebalan yang cepat, mendukung aktivasi

kekebalan adaptif, dan menjaga homeostasis tubuh (Mantovani & Garlanda, 2023).

2.1.1.6 Pertahanan Imun Adaptif (*Adaptive Immunity*)

Sistem imun bawaan yang berperan sebagai sistem pertahanan awal tubuh membantu perkembangan imunitas adaptif. Hal ini berhubungan dengan sistem imun bawaan yang kurang efektif dalam mengeliminasi patogen. Fungsi utama respons imun adaptif yaitu mengidentifikasi antigen "*non-self*" yang berbeda dari antigen "*self*" dan membentuk jalur efektor imunologis spesifik suatu patogen yang akan mengeliminasi patogen atau sel yang terinfeksi oleh patogen. Sistem imun ini akan membentuk memori imun yang dapat menghilangkan patogen spesifik jika infeksi terjadi kembali yang merupakan karakteristik khusus yang dimiliki oleh sistem imun adaptif (Marshall et al., 2018). Sistem imun adaptif menggunakan *antigen presenting cell* (APC) atau makrofag, serta sel limfosit B dan T yang berperan dalam imunitas seluler dan humoral. Sel limfosit T mengatur respons imun dan melisis sel yang ditempati antigen, sedangkan sel B berubah menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi. Antibodi tersebut kemudian akan menetralkan antigen, meningkatkan fagositosis dan lisis antigen. Selain itu, antibodi akan meningkatkan sitotoksitas terhadap sel-sel yang mengandung antigen melalui proses yang dikenal sebagai *antibody dependent cell mediated cytotoxicity* (ADCC) (Abbas et al., 2015).



Gambar 2.1 Aktivasi dan Fungsi Sel T dan Sel B
Diolah oleh: Penulis (Marshall, 2018)

2.1.1.7 Sistem Imunitas Humoral

Sistem imunitas humoral merupakan bagian utama dari kekebalan adaptif yang berperan dalam melawan patogen yang berada di luar sel tubuh. Komponen utama dari sistem ini adalah sel B, yang diaktifkan melalui pengenalan antigen spesifik oleh reseptor antigen pada permukaannya. Setelah aktivasi, sel B mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi, serta sel memori yang memberikan perlindungan jangka panjang. Antibodi yang dihasilkan memiliki berbagai fungsi, termasuk netralisasi toksin, penghambatan interaksi patogen dengan sel inang, dan opsonisasi patogen untuk memfasilitasi fagositosis oleh makrofag. Selain itu, antibodi dapat mengaktifkan sistem komplemen, yang meningkatkan efisiensi penghilangan patogen melalui mekanisme seperti lisis sel bakteri dan peradangan lokal. Fungsi ini didukung oleh beberapa kelas antibodi seperti IgG, yang dominan dalam respons imun sekunder, serta IgA yang berperan di permukaan mukosa (Marshall et al., 2018).

2.1.1.8 Sistem Imunitas Seluler (*Cell Mediated Immunity*)

Sistem imunitas seluler bertanggung jawab untuk mengenali dan mengeliminasi patogen yang telah menginfeksi sel inang, khususnya patogen intraseluler seperti virus. Fungsi ini terutama dijalankan oleh sel T, yang mendeteksi antigen asing yang disajikan oleh molekul *major histocompatibility complex* (MHC) di permukaan APC. Proses presentasi antigen ini terjadi melalui dua jalur utama: MHC kelas I yang memicu aktivasi sel T sitotoksik (CD8⁺), dan MHC kelas II yang mengaktifkan sel T pembantu (CD4⁺) (Marshall et al., 2018).

Sel T sitotoksik bekerja dengan menghancurkan sel yang terinfeksi menggunakan molekul seperti perforin dan granzim untuk menginduksi apoptosis. Sementara itu, sel T pembantu memainkan peran koordinasi dengan menghasilkan sitokin yang merangsang berbagai komponen sistem imun, seperti aktivasi makrofag, proliferasi sel T lainnya, dan stimulasi sel B untuk memproduksi antibodi (Marshall et al., 2018).

2.1.1.9 Sel T

Sel T adalah komponen penting dalam sistem kekebalan adaptif, yang memiliki peran sentral dalam mengenali antigen spesifik dan mengatur respons imun. Sel ini berasal dari sumsum tulang, kemudian bermigrasi ke timus untuk menjalani proses pematangan. Selama tahap ini, setiap sel T mengembangkan reseptor antigen spesifik, yang dikenal sebagai *T-cell receptor* (TCR). Reseptor ini memungkinkan sel T mendeteksi fragmen antigen yang dipresentasikan oleh MHC pada permukaan APC (Marshall et al., 2018).

MHC berfungsi sebagai "platform" yang mempresentasikan antigen kepada sel T. Molekul ini terdiri dari dua kelas utama. MHC kelas I ditemukan pada hampir semua sel nukleat dan bertugas menyajikan antigen endogen, seperti protein yang

diproduksi oleh virus dalam sel yang terinfeksi. Hal ini memungkinkan sel T sitotoksik ($CD8^+$) untuk mengenali dan menghancurkan sel tersebut. Di sisi lain, MHC kelas II, yang hanya terdapat pada APC seperti makrofag, sel dendritik, dan sel B, menyajikan antigen eksogen yang berasal dari luar sel. Presentasi oleh MHC kelas II mengaktifkan sel T pembantu ($CD4^+$), yang berfungsi mengatur respons imun secara luas, termasuk merangsang sel B untuk memproduksi antibodi dan mengaktifkan makrofag (Marshall et al., 2018).

APC memainkan peran penting dalam mengaktifkan sel T melalui tiga langkah utama. Pertama, APC menangkap antigen melalui mekanisme seperti fagositosis. Kedua, antigen tersebut dipecah menjadi fragmen kecil di dalam vesikel intraseluler. Ketiga, fragmen ini dimuat ke molekul MHC dan ditampilkan di permukaan sel untuk dikenali oleh TCR pada sel T. Aktivasi ini diperkuat oleh molekul ko-stimulasi dan sinyal sitokin, memastikan bahwa hanya antigen spesifik yang memicu respons imun (Mann et al., 2020).

Proses aktivasi ini memungkinkan sel T berkembang menjadi subpopulasi dengan fungsi yang spesifik, seperti sel T pembantu, yang mengoordinasikan respons imun, atau sel T sitotoksik, yang secara langsung menghancurkan sel yang terinfeksi. Selain itu, sel T membentuk memori imunologis jangka panjang yang memberikan kemampuan kepada tubuh untuk merespons lebih cepat dan efektif terhadap infeksi yang sama di masa mendatang. Dengan koordinasi antara MHC dan APC, sistem kekebalan adaptif dapat bekerja secara efisien, spesifik, dan terarah untuk melindungi tubuh dari ancaman patogen (Marshall et al., 2018).

2.1.1.10 Jenis-Jenis Sel T

Sel T terbagi menjadi beberapa jenis dengan fungsi spesifik yang bekerja secara sinergis untuk melindungi tubuh dari infeksi dan menjaga homeostasis imunologis. Jenis-jenis sel T yaitu (Marshall et al., 2018):

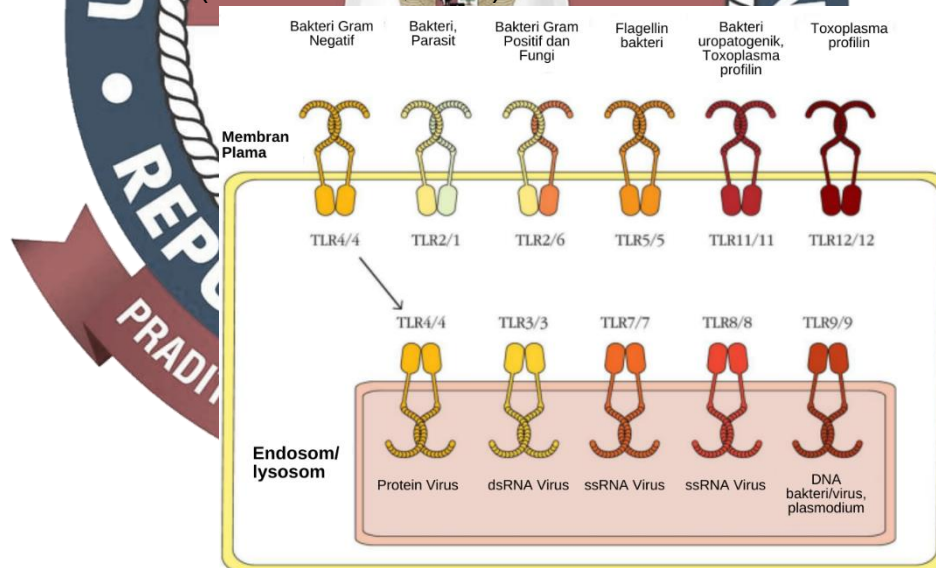
1. Sel T Pembantu (CD4⁺): Sel ini berperan sebagai "pengatur" utama respons imun dengan memproduksi berbagai sitokin yang mengaktifkan sel imun lainnya, seperti sel B, makrofag, dan sel T sitotoksik. Subpopulasi seperti Th1, Th2, dan Th17 memainkan peran dalam respons terhadap patogen tertentu, termasuk virus, bakteri, dan parasit. Th1, misalnya, mendukung imunitas terhadap patogen intraseluler melalui produksi *interferon-gamma* (IFN- γ).
2. Sel T Sitotoksik (CD8⁺): Sel ini secara langsung menghancurkan sel yang terinfeksi virus atau yang telah berubah menjadi sel tumor. Mekanisme penghancuran melibatkan pelepasan molekul seperti perforin dan granzim yang menginduksi apoptosis.
3. Sel T Regulator (Treg): Treg berperan penting dalam mengendalikan respons imun berlebihan yang dapat menyebabkan autoimunitas. Dengan memproduksi sitokin seperti IL-10 dan TGF- β , Treg membantu menjaga toleransi terhadap antigen "self" dan mencegah peradangan kronis.
4. Sel T Memori: Subpopulasi ini mempertahankan informasi tentang antigen yang telah ditemui sebelumnya, memungkinkan respons imun yang lebih cepat dan efektif pada paparan berikutnya. Memori ini merupakan basis dari vaksinasi yang efektif.

Dengan keberagaman fungsi dan peran ini, sel T merupakan fondasi utama dari kekebalan adaptif, bekerja untuk

mendeteksi dan melawan ancaman internal maupun eksternal terhadap tubuh.

2.1.1.11 *Toll-Like Receptors* (TLRs)

Toll-like Receptors (TLRs) merupakan bagian dari sistem imun bawaan yang berfungsi mengenali pola molekuler suatu patogen (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs). TLRs terdapat pada permukaan atau di dalam sel imun seperti makrofag, sel dendritik dan sel epitel. Ketika TLRs mengenali PAMPs, mereka akan mengaktifkan jalur sinyal yang memicu pelepasan sitokin inflamasi, terjadinya peningkatan ekspresi molekul kostimulator, dan penguatan kerja sistem imun adaptif. Peran TLRs sangat penting dalam mendeteksi keberadaan patogen serta menjaga homeostasis imun terhadap ancaman infeksi (Behzadi et al., 2021).



Gambar 2.2 Jenis-Jenis TLRs

Diolah oleh: Penulis (Punt *et al*, 2018)

Toll-like Receptors (TLRs) terdiri dari berbagai jenis yang memiliki fungsi khusus masing-masing untuk mengenali berbagai PAMPs. Pada tikus, ada 13 jenis TLR (TLR1-TLR13), dengan TLR11 hingga TLR13 lebih spesifik untuk tikus dan tidak

ditemukan pada manusia. Jenis-jenis dari TLRs yang terdapat pada manusia dapat dibagi menjadi sebagai berikut (Punt et al., 2019):

a. TLR1

Memiliki peran dalam mengenali lipoprotein bakteri gram-positif. Jenis ini bekerjasama dengan TLR2 untuk mendeteksi komponen mikroba.

b. TLR2

Spesifik terhadap peptidoglikan, lipoprotein, dan glikolipida dari bakteri gram-positif. Bekerjasama dengan TLR1 atau TLR6 untuk meningkatkan sensitivitas terhadap suatu patogen.

c. TLR3

Jenis ini terletak di dalam endosom dan mengenali RNA untai ganda dari virus.

d. TLR4

Memiliki fungsi untuk mendeteksi lipopolisakarida (LPS) dari bakteri gram-negatif dan memiliki peran penting dalam memicu inflamasi sistemik.

e. TLR5

Berfungsi untuk mengenali flagelin, protein utama penyusun flagel bakteri.

f. TLR6

Jenis ini bekerjasama dengan TLR2 untuk mendeteksi lipoprotein di mikroorganisme tertentu.

g. TLR7 dan TLR8

Dua jenis ini terdapat pada endosom dan memiliki fungsi yang sama dalam mengenali RNA untai tunggal pada virus.



h. TLR9

Terletak di dalam endosom dan mengenali DNA yang tidak dimetilasi pada motif CpG pada DNA mikroba.

i. TLR10

Jenis ini merupakan TLR yang unik karena dapat memiliki fungsi anti-inflamasi, berbeda dengan sebagian besar TLR lainnya yang biasanya bersifat pro-inflamasi (Fore et al., 2021).

Setiap jenis TLR memiliki peran unik dan spesifik dalam mendeteksi patogen dan memulai respons imun, sehingga memungkinkan tubuh memberikan perlindungan terhadap berbagai ancaman infeksi.

2.1.2. Virus Dengue (DENV)

Virus dengue (DENV) adalah anggota genus Flavivirus, yang telah menjadi penyebab utama penyakit demam berdarah dengue, salah satu penyakit pada daerah tropis yang menyebar luas dan berpotensi mematikan. Penyakit ini pertama kali tercatat dalam literatur medis pada abad ke-18, dengan laporan wabah demam akut di Asia, Afrika, dan Amerika Utara. Virus dengue teridentifikasi pada awal abad ke-20, ketika penelitian menunjukkan keterlibatan nyamuk sebagai vektor penularan utama (Roy & Bhattacharjee, 2021). Hingga saat ini, penyakit ini telah menjangkiti lebih dari 100 negara, terutama di wilayah tropis dan subtropis, dengan prevalensi tinggi di Asia Tenggara, Amerika Latin, dan Afrika. Setiap tahun, terdapat sekitar 400 juta kasus infeksi, dengan angka kematian yang mencapai 22.000, menjadikannya salah satu tantangan besar dalam kesehatan global (Shepard et al., 2016).

Penularan virus dengue utamanya terjadi melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*, yang menjadi vektor virus ini. Nyamuk ini berkembang biak di lingkungan perkotaan,

terutama di area dengan genangan air seperti wadah plastik, ban bekas, dan bak air yang tidak tertutup. Setelah mengisap darah individu yang terinfeksi, virus berkembang biak dalam saluran pencernaan nyamuk dan kemudian ditularkan ke manusia lain melalui gigitan. Proses ini diperkuat oleh siklus hidup nyamuk yang singkat dan reproduksi yang cepat, yang membuat kontrol populasi nyamuk menjadi tantangan utama dalam upaya pengendalian penyakit (Roy & Bhattacharjee, 2021).

Infeksi virus dengue dimulai ketika nyamuk yang terinfeksi menyuntikkan virus melalui air liur ke dalam aliran darah manusia. Virus ini kemudian menginfeksi berbagai jenis sel inang, seperti monosit, makrofag, dan sel dendritik, menggunakan reseptor seluler seperti *dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin* (DC-SIGN). Setelah masuk ke dalam sel, virus bereplikasi secara aktif, menghasilkan virion baru yang dilepaskan ke aliran darah untuk menginfeksi sel-sel lain. Respons imun inang terhadap virus ini dapat memicu pelepasan sitokin secara berlebihan, yang dikenal sebagai badai sitokin, dan berkontribusi pada gejala klinis yang lebih berat seperti demam berdarah dengue atau sindrom syok dengue. Selain itu, fenomena *antibody-dependent enhancement* (ADE), di mana antibodi dari infeksi sebelumnya memperkuat replikasi virus, menjadi salah satu faktor yang memperumit patogenesis infeksi sekunder (Roy & Bhattacharjee, 2021).

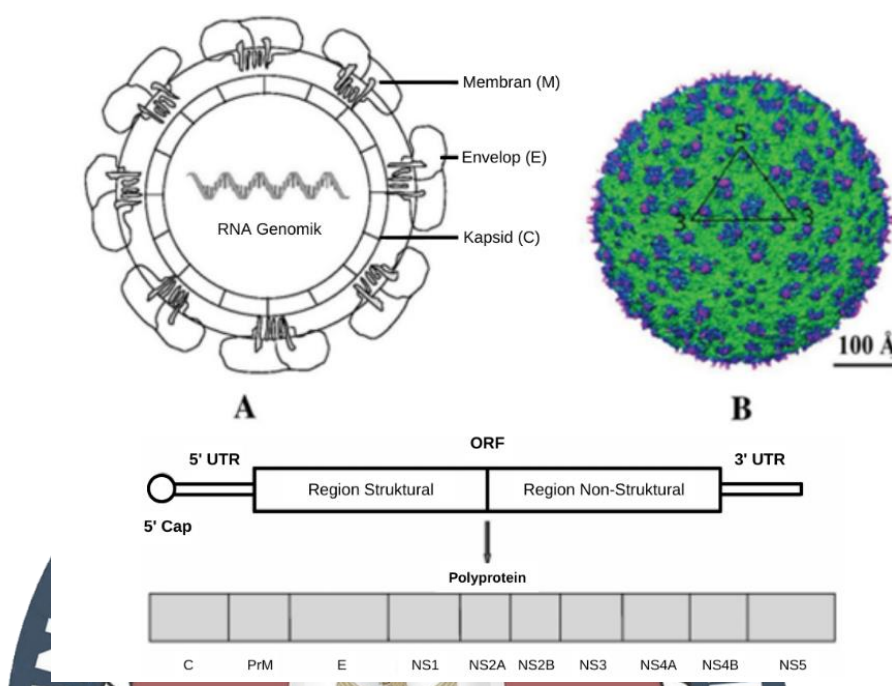
Virus dengue dapat menyebabkan penurunan jumlah trombosit dalam tubuh manusia (trombositopenia) melalui beberapa mekanisme yang kompleks. Pertama, infeksi virus dengue dapat secara langsung mengganggu fungsi sumsum tulang dengan menginfeksi sel-sel progenitor hematopoietik dan sel-sel stromal sumsum tulang, yang mengakibatkan penurunan produksi trombosit. Selain itu, virus dengue juga dapat memicu

peningkatan penghancuran trombosit di perifer melalui beberapa jalur, seperti aktivasi sistem komplemen, produksi antibodi anti-trombosit, dan fagositosis trombosit oleh makrofag (De Azeredo et al., 2015).

2.1.2.1 Struktur dan Genom Virus Dengue

Virus dengue memiliki struktur yang unik, dengan virion berbentuk bola berdiameter sekitar 50 nm. Lapisan luar virion terdiri dari lipid bilayer, yang dilindungi oleh tiga jenis protein struktural utama: capsid, membran, dan envelope. Protein-protein ini bekerja bersama untuk melindungi nukleokapsid di bagian dalam, tempat genom RNA virus berada. Salah satu komponen kunci dari virus ini adalah protein envelope, yang tersusun dalam pola simetri ikosahedral. Protein ini memainkan peran penting dalam mengenali reseptor pada permukaan sel target dan membantu virus memasuki sel melalui mekanisme endositosis. Selain itu, virus ini juga memiliki tujuh protein non-struktural (NS), termasuk NS1, yang berperan dalam replikasi RNA dan membantu virus menghindari respons imun inang (Roy & Bhattacharjee, 2021).

Genom virus dengue terdiri dari RNA untai tunggal dengan polaritas positif, berukuran sekitar 11 kilobase. Genom ini mengkodekan satu poliprotein panjang, yang kemudian diproses menjadi tiga protein struktural dan tujuh protein non-struktural. Genom tersebut memiliki tiga bagian utama: 5' *untranslated region* (UTR), *open reading frame* (ORF), dan 3' UTR. Ketiga bagian ini memiliki fungsi esensial dalam replikasi virus dan menentukan tingkat virulensinya. Struktur dan genom yang kompleks ini memberikan virus dengue kemampuan untuk mereplikasi dengan cepat dan menginfeksi berbagai jenis sel inang, menjadikannya patogen yang sangat adaptif dan sulit dikendalikan (Roy & Bhattacharjee, 2021).



Gambar 2.3 Struktur Virus Dengue

Diolah oleh: Penulis (Roy dan Bhattacharjee, 2021)

2.1.2.2 Taksonomi Virus Dengue

Virus dengue (DENV) termasuk dalam famili *Flaviviridae* dan genus *Flavivirus*. Selain DENV, famili ini juga mencakup virus lain seperti *Japanese encephalitis virus* (JEV), *West Nile virus* (WNV), dan *yellow fever virus* (YFV). Virus dengue memiliki empat *serotype* antigenik utama: DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4, yang masing-masing dapat menyebabkan infeksi tetapi memiliki perbedaan antigenik yang signifikan. *Serotype* tambahan, DENV-5, juga dilaporkan pertama kali di Malaysia pada tahun 2007 (Roy & Bhattacharjee, 2021).

Keberadaan berbagai *serotype* ini menyebabkan fenomena infeksi sekunder yang sering kali lebih parah akibat *antibody-dependent enhancement* (ADE), di mana antibodi dari infeksi sebelumnya meningkatkan masuknya virus ke dalam sel imun seperti makrofag melalui reseptor Fc-gamma. Hal ini berkontribusi

pada patogenesis penyakit berat seperti demam berdarah dengue dan sindrom syok dengue (Roy & Bhattacharjee, 2021).

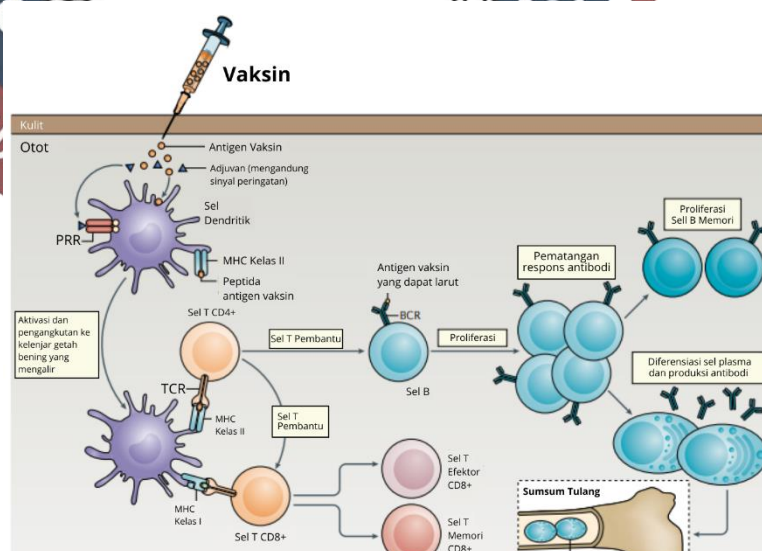
2.1.3. Vaksin

Vaksin merupakan suatu produk biologis yang digunakan secara aman dalam merangsang respons imun, sehingga memberikan perlindungan terhadap infeksi atau penyakit pada paparan patogen di masa mendatang (Pollard & Bijker, 2021). Vaksin mengandung antigen dari mikroorganisme atau bagian-bagiannya, yang diolah agar aman untuk digunakan. Selain perlindungan individu, vaksin juga memberikan manfaat populasi melalui konsep kekebalan kelompok (*herd immunity*), yang membantu melindungi individu yang tidak dapat divaksinasi (Zakir et al., 2019).

Edward Jenner memperkenalkan vaksin pertama pada akhir abad ke-18, ketika ia menemukan bahwa pemerah susu yang terinfeksi cacar sapi (*cowpox*) kebal terhadap cacar manusia (*smallpox*). Jenner menginokulasikan materi dari lesi *cowpox* ke seorang anak, yang kemudian terbukti terlindungi dari infeksi *smallpox*, memulai revolusi dalam pencegahan penyakit melalui vaksinasi. Pada abad ke-19, Louis Pasteur mengembangkan vaksin lebih lanjut dengan menciptakan vaksin untuk antraks dan rabies, memperkenalkan prinsip atenuasi (*live attenuated*), di mana patogen dilemahkan untuk merangsang sistem imun tanpa menyebabkan penyakit (Zakir et al., 2019).

Generasi vaksin selanjutnya ialah vaksin yang mengandung suatu mikroorganisme yang dimatikan (*inactivated vaccine*). Vaksin ini pertama kali dikenalkan oleh Pasteur sebagai vaksin rabies. Kedua generasi vaksin sebelumnya sering disebut sebagai vaksin konvensional, namun keduanya memiliki kelemahan dalam penggunaannya. Vaksin generasi pertama (*live attenuated*) memiliki risiko virus akan bermutasi kembali dan menjadi lebih

Kelemahan kedua generasi vaksin tersebut memacu peneliti untuk mengembangkan vaksin dengan teknologi modern. Salah satu pemanfaatan teknologi tersebut yaitu adanya rekayasa genetika yang mencakup vaksin subunit. Vaksin ini mengandung protein atau antigen spesifik dari suatu patogen yang dapat memicu respons imun. Jenis vaksin tersebut memiliki tingkat keamanan lebih tinggi karena tidak mengandung patogen hidup atau yang dilemahkan. Teknologi modern seperti rekayasa genetika dan biologi molekuler memungkinkan peneliti untuk mengembangkan vaksin DNA dan mRNA. Vaksin mRNA dikembangkan. Kedua vaksin tersebut menjadi revolusi baru yang menjanjikan sebagai generasi vaksin selanjutnya (Zakir et al., 2019).



Gambar 2.4 Mekanisme Vaksin Menginduksi Sel Imun
Diolah oleh: Penulis (Pollard dan Bijker 2021)

Vaksin bekerja dengan cara merangsang sistem imun untuk membentuk kekebalan terhadap suatu penyakit. Ketika vaksin disuntikkan ke dalam otot, antigen yang terkandung di dalamnya bersama dengan adjuvan (bahan tambahan yang meningkatkan respons imun) akan memberikan sinyal bahaya kepada sistem imun. Antigen ini kemudian dikenali oleh sel dendritik melalui reseptor pengenalan pola (PRR). Sel dendritik memproses antigen tersebut dan menampilkannya pada molekul MHC kelas II di permukaan selnya. Sel dendritik yang teraktivasi kemudian bermigrasi ke kelenjar getah bening untuk mempresentasikan antigen kepada sel T (Pollard & Bijker, 2021).

Pada kelenjar getah bening antigen yang dipresentasikan pada MHC kelas II dikenali oleh sel T $CD4^+$ melalui interaksi dengan *T-cell receptor* (TCR). Sel T $CD4^+$ yang teraktivasi memberikan sinyal kepada sel B untuk berproliferasi dan berdiferensiasi. Di sisi lain, sel dendritik juga dapat menyajikan antigen pada molekul MHC kelas I untuk mengaktivasi sel T $CD8^+$. Sel T $CD8^+$ yang teraktivasi akan menjadi sel efektor yang mampu membunuh sel yang terinfeksi dan sebagian lainnya berdiferensiasi menjadi sel memori untuk perlindungan jangka panjang. Selain itu, antigen vaksin yang larut juga dikenali langsung oleh *B-cell receptor* (BCR) pada permukaan sel B. Dengan bantuan sinyal dari sel T $CD4^+$, sel B akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma. Sel plasma ini berfungsi untuk menghasilkan antibodi spesifik terhadap antigen vaksin. Sebagian sel B juga berdiferensiasi menjadi sel memori yang berperan dalam respons imun yang lebih cepat dan kuat ketika tubuh kembali terpapar antigen yang sama di masa mendatang. Sel plasma yang bersifat jangka panjang disimpan di sumsum tulang untuk terus memproduksi antibodi dalam jumlah kecil guna

memberikan perlindungan imun yang berkelanjutan (Pollard & Bijker, 2021).

2.1.3.1 Jenis Vaksin

Berdasarkan jenisnya, vaksin dapat dikelompokkan menjadi beberapa kategori, yaitu vaksin inaktivasi (vaksin mati), vaksin yang dilemahkan, vaksin subunit, vaksin mRNA, vaksin DNA, vaksin berbasis vektor hidup, serta vaksin berbasis peptida sintesis atau *epitope* (Zhang et al., 2020).

a. Vaksin Inaktivasi

Vaksin ini memanfaatkan sel patogen yang telah dimatikan untuk memperkenalkan berbagai komponen antigenik kepada tubuh inang. Mekanisme ini dirancang untuk memicu respons imun yang bervariasi terhadap patogen tanpa menyebabkan infeksi.

b. Vaksin yang Dilemahkan

Vaksin jenis ini mengandung patogen yang telah dilemahkan sedemikian rupa sehingga tidak dapat menyebabkan penyakit pada individu sehat. Meski patogen dapat bereplikasi dalam tubuh, jumlahnya sangat kecil sehingga tidak memicu penyakit, tetapi tetap mampu merangsang sistem kekebalan.

c. Vaksin Subunit

Vaksin subunit menawarkan keamanan yang lebih tinggi dan proses produksi yang lebih sederhana. Namun, untuk mencapai respons imun protektif yang optimal, sering kali diperlukan tambahan bahan adjuvan. Jenis vaksin ini mengandung satu atau lebih antigen dengan imunogenisitas tinggi yang efektif merangsang sistem kekebalan tubuh.

d. Vaksin mRNA

Vaksin mRNA dirancang dengan mRNA yang mengkode antigen tertentu, yang kemudian diterjemahkan oleh mesin seluler inang setelah vaksinasi. Jenis vaksin ini memiliki beberapa keunggulan dibandingkan vaksin tradisional, seperti tidak adanya risiko integrasi genom, peningkatan respons imun, dan kemampuan memproduksi antigen multimerik.

e. Vaksin DNA

Vaksin DNA menggunakan molekul DNA plasmid yang mengkode satu atau lebih antigen. Dibandingkan vaksin mRNA, jenis ini memiliki keunggulan dalam stabilitas formulasi dan efisiensi pengiriman. Namun, vaksin DNA harus mencapai inti sel, yang dapat meningkatkan risiko integrasi vektor ke dalam genom inang dan potensi mutasi.

f. Vaksin berbasis Vektor Hidup

Vaksin berbasis vektor hidup menggunakan virus hidup yang telah dimodifikasi untuk mengekspresikan antigen heterolog. Vaksin ini menggabungkan imunogenisitas tinggi dari vaksin hidup yang dilemahkan dengan efikasi vaksin subunit. Model ini sering digunakan untuk menginduksi imunitas seluler secara langsung di dalam tubuh.

g. Vaksin berbasis Sintetis atau *Epitope*

Vaksin jenis ini terdiri dari fragmen antigen spesifik yang biasanya dihasilkan melalui teknik sintesis kimia, yang membuat proses produksi dan pengendalian kualitas lebih mudah. Namun, vaksin ini cenderung memiliki imunogenisitas rendah karena berat molekulnya yang kecil dan struktur yang sederhana. Oleh karena itu, diperlukan

modifikasi struktural, sistem pengiriman yang efektif, serta tambahan adjuvant untuk meningkatkan respons imun.

2.1.3.2 Vaksin Dengue yang Dikembangkan dan Beredar di Dunia

Vaksin Dengue merupakan suatu harapan untuk menanggulangi infeksi virus dengue. Pengembangan vaksin dengue telah dilakukan sejak tahun 1956 oleh Albert Sabin. Ia melakukan percobaan imunisasi dengan *live-attuated* menggunakan virus DENV-1 dan DENV-2 (Aulia et al., 2024). Pada tahun 2019, WHO melaporkan infeksi mengalami peningkatan menjadi 4,2 juta kasus pada tahun 2000 (Ma & Cheng, 2022). Terdapat beberapa vaksin yang dikembangkan dan beredar di dunia, yaitu:

a. Vaksin Dengvaxia

Vaksin ini dikembangkan oleh *National Institutes of Health* (NIH), Universitas St. Louis, dan Acambis Inc, kemudian dilisensikan oleh Sanofi Pasteur pada awal tahun 2000-an. Vaksin ini menjadi salah satu vaksin yang berlisensi dan telah melewati ketiga uji klinis (de Silva, 2023). Namun, vaksin ini memiliki efikasi yang bervariasi pada setiap serotype dan kelompok usia yang berbeda. Dengvaxia dilaporkan memiliki efikasi yang lebih rendah pada anak kecil dan individual yang belum terinfeksi dengue (Aulia et al., 2024).

b. Vaksin TV003/TV005

Pada tahun 1996, Laboratorium Penyakit Menular di *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) dari Amerika Serikat mengembangkan jenis vaksin ini dengan tujuan menciptakan vaksin dengue yang aman dan efektif. Vaksin ini dirancang menggunakan virus dengue (DENV) yang telah dilemahkan melalui penghapusan sebagian kecil materi genetiknya. Sebagai vaksin

tetravalen, jenis ini mampu memberikan perlindungan terhadap keempat *serotype* DENV. Hasil uji coba pada hewan menunjukkan bahwa vaksin ini efektif dalam memberikan perlindungan terhadap infeksi virus dengue (Foucambert et al., 2022).

c. TAK-003 (DENVax) atau QDENGAX

Vaksin ini pertama kali dikembangkan pada 1980-an oleh Universitas Mahidol di Bangkok, Thailand. Proses pengembangannya melibatkan pelemahan virus dengue (DENV) melalui pembiakan berulang di laboratorium. Vaksin ini dirancang sebagai vaksin tetravalen dengan menggabungkan gen dari berbagai *serotype* virus dengue. Salah satu contohnya adalah vaksin TAK-003, yang saat ini masih berada dalam tahap uji klinis.

Vaksin TAK-003 bekerja dengan memanfaatkan respons imun adaptif. Ketika tubuh menerima vaksin ini, sistem kekebalan mengenali virus yang telah dilemahkan dan merespons dengan menghasilkan antibodi. Dengan demikian, jika tubuh terpapar virus dengue di masa depan, sistem imun yang telah memiliki memori terhadap DENV akan segera mengenalinya dan menghasilkan antibodi untuk melawan infeksi (Foucambert et al., 2022).

2.1.4. *Epitope*

Epitope adalah urutan peptida (asam amino) tertentu yang ditemukan pada permukaan antigen yang berfungsi sebagai titik pengenalan reseptor sel T atau antibodi. *Epitope* sel B adalah *epitope* yang dikenali oleh antibodi, sedangkan *epitope* sel T adalah *epitope* yang dikenali oleh reseptor sel T. Dalam hal struktur, imunoglobulin mengandung lipatan tiga dimensi yang dikenal sebagai *epitope* dan dimaksudkan untuk melengkapi struktur permukaan antigen tertentu. Tujuan dari prosedur

pemetaan *epitope* adalah untuk menentukan lokasi yang tepat dari hubungan antigen-antibodi. Meskipun penggunaan ini tidak terkait langsung dengan sistem imun, teknik ini juga dapat digunakan untuk mempelajari lokasi kontak antara molekul pengikat (ligan) dan reseptor (Nugraha, 2018).

Pada umumnya, *epitope* terletak pada permukaan protein dan sering kali berupa asam amino dari berbagai bagian rantai polipeptida yang disatukan oleh pelipatan protein. Struktur tersebut merupakan *epitope* konformasional atau diskontinu. Sebaliknya, *epitope* linier atau kontinu terdiri dari satu segmen rantai polipeptida. Meskipun sebagian besar antibodi yang dikembangkan terhadap protein utuh yang terlipat penuh mengenali *epitope* terputus-putus, beberapa akan mengikat fragmen peptida protein. Sebaliknya, antibodi yang dikembangkan terhadap peptida protein atau terhadap peptida sintesis yang sesuai dengan bagian dari urutannya seringkali ditemukan mengikat protein terlipat alami. Hal tersebut dapat memungkinkan untuk memanfaatkan peptida sintesis dalam vaksin yang bertujuan untuk meningkatkan antibodi terhadap protein patogen (Murphy et al., 2022).

2.1.4.1 *Epitope* MHC-I

Epitope MHC-I, yang terutama dikenali oleh sel T CD8⁺, biasanya terdiri dari peptida pendek (8-10 asam amino) yang berasal dari protein intraseluler. Molekul MHC-I mempresentasikan *epitope* ini pada permukaan sel, memungkinkan pengawasan oleh sel T untuk mendeteksi infeksi virus atau transformasi seluler (Kohlgruber et al., 2024). Peptida pendek ini terbentuk dari degradasi protein intraseluler oleh proteasom kemudian dibawa menuju *reticulum endoplasma* (RE) melalui *Transporter associated with Antigen Processing* (TAP). Pada RE, peptida dimuat ke dalam molekul MHC kelas I

kemudian diangkut ke permukaan sel untuk dikenali oleh sel T CD8⁺ (Murphy et al., 2022).

2.1.4.2 *Epitope* MHC-II

Epitope MHC-II dikenali oleh sel T CD4⁺ dan biasanya terdiri dari peptida yang lebih panjang (13-17 asam amino), yang berasal dari protein ekstraseluler yang telah diolah dalam endosom *antigen-presenting cells* (APC). Proses tersebut berupa peptida yang berasal dari pemecahan protein asing yang diambil oleh sel penyaji antigen melalui fagositosis, endositosis, atau pinositosis. Setelah masuk ke dalam sel, protein tersebut diuraikan di dalam endosom atau lisosom menjadi potongan-potongan kecil peptida, yang kemudian dimuat ke molekul MHC-II (Murphy et al., 2017). Molekul MHC-II mempresentasikan *epitope* tersebut untuk merangsang bantuan sel T terhadap respons B-sel atau sel efektor lainnya (Kohlgruber et al., 2024).

2.1.4.3 *Epitope* Sel B

Antibodi spesifik mengenali antigen pada daerah-daerah tertentu yang disebut determinan antigenik atau *epitope* sel B. *Epitope* sel B dapat didefinisikan sebagai kelompok asam amino yang dapat diakses di permukaan, yang dikenali oleh antibodi yang disekresikan atau reseptor sel B, dan mampu memicu respons imun seluler atau humoral (Potocnakova et al., 2016). Identifikasi *epitope* sel B digunakan secara luas dalam pengembangan uji diagnostik, terapi, dan vaksin.

2.1.5. Immunoinformatika

Imunoinformatika, sebagai cabang ilmu yang berkembang pesat, mengintegrasikan bioinformatika, imunologi, dan biologi komputasional untuk menciptakan berbagai alat dan teknologi dalam memahami sistem imun. Dalam beberapa tahun terakhir, pendekatan ini telah diterapkan pada analisis proteom virus dengue, khususnya dalam upaya merancang konstruksi vaksin

multi-epitope (Bano & Kumar, 2023). Dengan pendekatan berbasis data, imunoinformatika digunakan untuk mempelajari patogenesis penyakit infeksi, interaksi inang-patogen, dan mengidentifikasi kandidat vaksin melalui analisis genom patogen. Pendekatan ini memberikan efisiensi tinggi dalam merancang vaksin, termasuk vaksin berbasis *epitope*, dengan memanfaatkan alat prediksi *epitope* dan pemodelan protein.

Salah satu keunggulan utama imunoinformatika adalah kemampuannya untuk mengurangi waktu dan biaya yang diperlukan dalam desain vaksin dibandingkan metode konvensional. Sebagai contoh, teknik imunoinformatika memungkinkan prediksi kandidat *epitope* imunogenik hanya dengan meminda urutan protein dari patogen. Selain itu, imunoinformatika memungkinkan evaluasi antigenisitas dan alergenisitas konstruksi vaksin sebelum uji coba laboratorium, sehingga meningkatkan keamanan dan efektivitas desain vaksin (Oli et al., 2020).

2.1.5.1 Antigenisitas

Antigenisitas adalah kemampuan suatu molekul untuk dikenali oleh sistem imun sebagai benda asing dan memicu respons imun. *Epitope* dengan sifat antigenisitas tinggi mampu memicu aktivasi limfosit B untuk memproduksi antibodi yang spesifik, serta limfosit T untuk mengidentifikasi dan menghancurkan sel yang terinfeksi patogen. Antigenisitas yang baik juga berperan dalam memperkuat efektivitas vaksin dalam melawan infeksi, karena sistem imun dapat mengingat dan merespons dengan cepat jika terpapar patogen di masa depan. Penilaian antigenisitas menggunakan alat seperti Vaxijen dapat memastikan bahwa *epitope* yang dipilih memiliki potensi untuk merangsang respons imun yang kuat dan spesifik terhadap virus dengue (DENV). Vaxijen mengandalkan algoritma yang

memprediksi potensi antigenisitas berdasarkan struktur asam amino *epitope*, memberikan indikasi awal tentang seberapa baik *epitope* tersebut dapat memicu respons imun (Saha et al., 2024).

2.1.5.2 Alergenisitas

Alergenisitas mengacu pada potensi suatu molekul untuk menyebabkan reaksi alergi pada individu. Dalam konteks vaksin, penting untuk memastikan bahwa *epitope* tidak memiliki potensi alergenisitas yang tinggi, agar vaksin tidak menimbulkan efek samping yang merugikan. Penilaian alergenisitas dapat dilakukan menggunakan alat seperti AllertOP, yang membantu memprediksi kemungkinan suatu *epitope* menjadi alergen (Saha et al., 2024).

2.1.5.3 Toksisitas

Toksisitas adalah kemampuan suatu substansi untuk menyebabkan kerusakan atau efek berbahaya bagi organisme. Dalam pengembangan vaksin, penilaian toksisitas sangat penting untuk memastikan bahwa kandidat vaksin tidak memiliki potensi toksik yang dapat membahayakan individu yang divaksinasi. Efek toksik dapat meliputi kerusakan seluler, gangguan fungsi organ, hingga reaksi sistemik yang serius. Penilaian toksisitas pada *epitope* vaksin dapat dilakukan menggunakan alat seperti ToxinPred, yang memanfaatkan algoritma prediktif untuk menganalisis urutan asam amino dan mengidentifikasi potensi toksisitas berdasarkan data yang tersedia. Alat ini memberikan skor risiko yang membantu peneliti menentukan apakah *epitope* tersebut aman untuk digunakan dalam formulasi vaksin. Selain itu, analisis toksisitas *in silico* dapat membantu mempercepat proses penyaringan *epitope* yang aman, mengurangi kebutuhan untuk pengujian eksperimental yang memakan waktu dan biaya (Saha et al., 2024).

2.1.5.4 Imunogenisitas

Imunogenisitas merujuk pada kemampuan suatu molekul untuk memicu respons imun yang efektif, termasuk produksi antibodi dan aktivasi sel-sel imun. *Epitope* yang memiliki imunogenisitas tinggi sangat penting dalam desain vaksin karena dapat memastikan perlindungan yang optimal terhadap infeksi (Saha et al., 2024).

2.1.5.5 Konstruksi Vaksin *Multi-Epitope*

Vaksin berbasis *epitope* biasanya dirancang dengan menggabungkan beberapa peptida antigenik yang mewakili berbagai *epitope* dari patogen tertentu. Komposisi vaksin ini sering kali mencakup peptida dari bagian yang konservatif serta bagian variabel dari proteom patogen, yang memungkinkan vaksin untuk memiliki imunogenisitas yang lebih tinggi. Dengan mencakup beragam *epitope*, vaksin diharapkan dapat memicu respons imun yang lebih luas terhadap patogen (Bano & Kumar, 2023). Rancangan vaksin *multi-epitope* membutuhkan *linker* dan adjuvan sebagai bahan tambahan. Penjelasan mengenai keduanya, yaitu:

a. Adjuvan

Pada suatu vaksin *multi-epitope*, adjuvan digunakan untuk meningkatkan kemampuan sistem imun dalam merespons antigen yang terkandung di dalamnya. Peran adjuvan sangat penting karena dapat memperkuat efektivitas vaksin dengan merangsang sistem imun bawaan tubuh (Zhao et al., 2023).

b. *Linker*

Linker yang tepat dapat meningkatkan kelarutan protein vaksin serta memperbaiki representasi *epitope*. Selain itu *linker* juga berperan dalam mencegah terbentuknya sambungan antar *epitope* yang tidak

diinginkan. Penggunaan *linker* tidak hanya menjaga struktur vaksin agar tetap optimal, tetapi juga memastikan bahwa antigen dalam vaksin dapat dikenali dengan lebih baik oleh sistem imun dan dapat meningkatkan efektivitas vaksin secara keseluruhan (Rizarullah et al., 2024).

2.1.5.6 Cakupan Populasi

Pada pembuatan suatu vaksin secara imunoinformatika, diperlukan penentuan cakupan populasi yang dapat menentukan efektivitas vaksin pada berbagai kelompok etnis di dunia. Pemanfaatan *webserver Immune Epitope Database & Tools* (IEDB) digunakan untuk menganalisis distribusi *epitope* pada limfosit T pembantu dan limfosit T sitotoksik di berbagai populasi. Berdasarkan hal tersebut seorang peneliti dapat merancang vaksin *multi-epitope* dengan mempertimbangkan variasi genetik pada alel *Human Leukocyte Antigen* (HLA) di berbagai kelompok populasi. Hasil yang ditunjukkan berupa persentase orang di dunia yang memiliki alel HLA yang dapat merespons *epitope* pada vaksin, sehingga meningkatkan efektivitas dan keberhasilan vaksinasi secara global (Mahapatra et al., 2020). Analisis ini mengevaluasi parameter seperti cakupan populasi (*population coverage*), rata-rata kombinasi epitope dengan HLA yang dikenali oleh individu (*average hit*), serta jumlah minimum kombinasi yang dikenali oleh 90% populasi yang merespons (pc90), sehingga menjadi indikator penting dalam menilai potensi imunogenikasi suatu kandidat vaksin pada tingkat populasi (Bui et al., 2006).

2.1.5.7 Molecular Docking Protein-Protein

Molecular Docking adalah teknik komputasi yang digunakan untuk memprediksi orientasi optimal dan interaksi pengikatan antar molekul, khususnya protein dan ligan. Teknik ini penting untuk mempelajari interaksi protein, membantu desain obat, dan mengeksplorasi jalur biokimia. Pada *docking* protein-protein,

proses ini bermanfaat untuk menyelidiki interaksi antar protein yang sangat penting untuk memahami proses seluler dan mekanisme penyakit. Hal tersebut akan membantu identifikasi target terapeutik dan merancang inhibitor yang dapat memodulasi interaksi protein, menjadikannya teknik yang penting dalam penelitian biomedis modern (Feyza Maden et al., 2023).

2.1.5.8 Kloning *In-Silico*

Kloning *In-silico* merupakan suatu proses rekayasa genetika virtual untuk menciptakan duplikasi organisme. Proses ini bertujuan untuk meningkatkan kualitas, produktivitas, dan menghasilkan sifat baru yang bermanfaat. Teknik kloning tersebut berkembang dengan memanfaatkan analisis bioinformatika, seperti memprediksi dan memvalidasi struktur protein serta *epitope* imunogenik yang relevan secara virtual (Sabzi et al., 2023).

2.1.5.9 Simulasi Imun

Simulasi imun merupakan suatu teknik komputasi yang digunakan untuk menganalisis dan memodelkan respons imun terhadap antigen. Teknik tersebut bertujuan untuk memahami interaksi antara komponen-komponen dalam sistem imun, contohnya seperti sel T, sel B, dan *antigen-presenting cell* (APC) dalam merespons vaksinasi (Murphy et al., 2022).

2.2 Hasil Penelitian Terdahulu

No.	Judul Artikel	Jenis Artikel/ Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan Penelitian	Referensi
1.	<i>Immunoinformatics study to explore dengue (DENV-1) proteome to design multi-epitope vaccine construct by using CD4⁺ epitopes</i>	Desain studi pada jurnal ini termasuk studi <i>in silico</i> dengan pendekatan imunoinformatika. Studi ini memanfaatkan analisis bioinformatika dan simulasi komputer	Berhasil mengidentifikasi empat <i>epitope</i> CD4 ⁺ terbaik, yaitu NLKYSVIVTVHTGDQ, ANPIVTDKEKPVNIE, LDPVVYDAKEEKQL, dan VGAIALDFKPGTSGS. Desain vaksin menunjukkan stabilitas struktural dengan 93% residu berada di area yang diizinkan pada plot Ramachandran. Hasil <i>molecular docking</i> menunjukkan energi	Pendekatan imunoinformatika efektif dalam mendesain vaksin <i>multi-epitope</i> terhadap virus dengue. Vaksin yang dikembangkan memiliki potensi untuk menginduksi respons imun adaptif yang k(Bano & Kumar, 2023) sel CD4 ⁺ .	(Bano & Kumar, 2023)

No.	Judul Artikel	Jenis Artikel/ Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan Penelitian	Referensi
			2. pengikatan sebesar -45 kkal/mol antara vaksin dan TLR5, yang mengindikasikan interaksi yang stabil. Simulasi dinamika molekular juga menunjukkan stabilitas struktur dengan nilai RMSD di bawah 2 nm		
2.	<i>Immunoinformatics design of a novel epitope-based vaccine candidate against dengue virus</i>	Penelitian ini termasuk dalam desain studi eksperimental <i>in silico</i> .	Penelitian ini menghasilkan empat prototipe vaksin <i>multi-epitope</i> (DV-1 hingga DV-4), dengan DV-1 menunjukkan performa terbaik dalam energi	Vaksin DV-1 menonjol sebagai kandidat paling potensial dengan stabilitas dan efikasi yang menjanjikan	(Fadaka et al., 2021)

No.	Judul Artikel	Jenis Artikel/ Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan Penelitian	Referensi
			 pengikatan (-69,89 kkal/mol) dan stabilitas simulasi. Semua prototipe bersifat antigenik, tidak toksik, tidak alergenik, serta dapat diekspresikan di <i>E. coli</i>. Simulasi imun menunjukkan DV-1 mampu memicu respons imun signifikan, termasuk produksi antibodi dan memori imun.	berdasarkan simulasi <i>in silico</i> .	
3.	<i>In silico design and evaluation of multi-epitope dengue</i>	Penelitian ini menggunakan pendekatan <i>in</i>	Penelitian menghasilkan empat kandidat vaksin (DV1–DV4) yang aman,	Kandidat vaksin yang dikembangkan memiliki potensi	(Saha et al., 2024)

No.	Judul Artikel	Jenis Artikel/ Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan Penelitian	Referensi
	<i>virus vaccines: a promising approach to combat global dengue burden</i>	<i>silico</i> bioinformatika untuk mendesain vaksin multi- <i>epitope</i> terhadap virus dengue	antigenik, non-alergenik, dan menunjukkan cakupan populasi global hingga 99.7%. Kandidat vaksin menunjukkan interaksi stabil dengan reseptor imun TLR-4 melalui docking dan simulasi dinamika molekuler, dengan DV4 memiliki konfigurasi terbaik. Simulasi imun menunjukkan kemampuan vaksin untuk memicu respons imun yang kuat, termasuk produksi antibodi	tinggi untuk memicu respons imun yang kuat dan luas terhadap semua <i>serotype</i> virus dengue.	

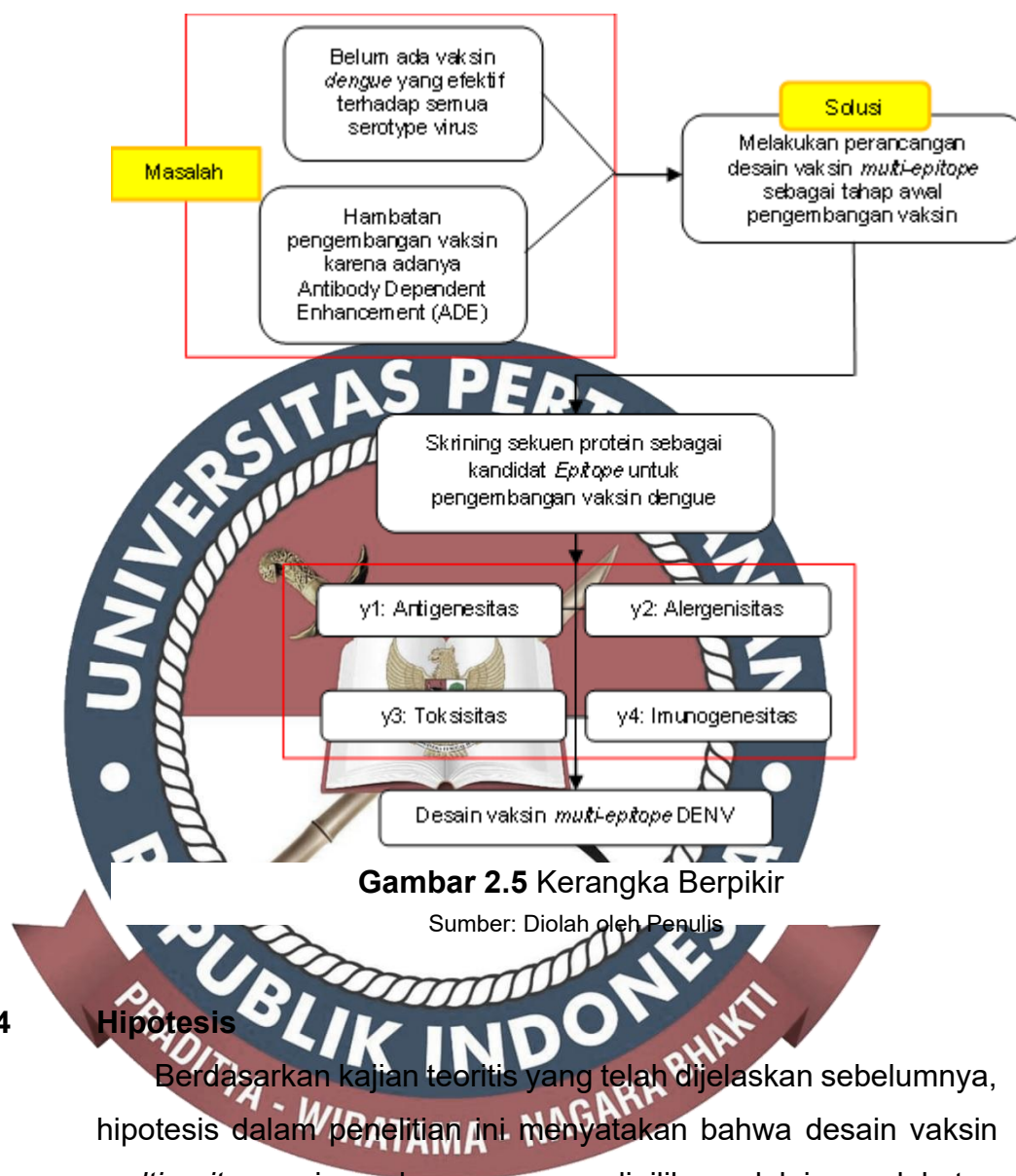
No.	Judul Artikel	Jenis Artikel/ Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan Penelitian	Referensi
			dan memori imun yang berkelanjutan		
4.	<i>Multi-epitope peptide vaccines targeting dengue virus serotype 2 created via immunoinformatic analysis</i>	Studi ini mengaplikasikan pendekatan bioinformatika <i>in silico</i> untuk merancang vaksin multi- <i>epitope</i> melawan virus dengue.	Vaksin <i>multi-epitope</i> yang menargetkan DENV-2 berhasil dikembangkan dengan prevalensi tinggi NS1 dan <i>epitope</i> envelope (E) yang diidentifikasi sebagai kandidat yang menjanjikan karena konservasinya yang kuat di seluruh <i>serotype</i> . Konstruksi vaksin menunjukkan prediksi respons imun yang baik,	Vaksin <i>multi-epitope</i> untuk DENV-2 berhasil dikembangkan dengan afinitas ikatan tinggi pada reseptor TLR, menunjukkan potensi respons imun yang kuat. Konstruksi 2 dan 3 menunjukkan respons imun yang	(Morgan et al., 2024)

No.	Judul Artikel	Jenis Artikel/ Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan Penelitian	Referensi
			yang menyoroti potensinya untuk merangsang kekebalan yang kuat. Khususnya, konstruksi 2 menunjukkan afinitas pengikatan tertinggi dengan TLR4, yang menunjukkan keterlibatan reseptor yang efektif. Selain itu, konstruksi 2 dan 3 menunjukkan skor docking yang lebih baik dengan TLR3 dan TLR4, yang meningkatkan produksi sitokin dan aktivasi imun. Di antara ini,	unggul dengan <i>epitope</i> NS1 dan envelope (E) yang terjaga di semua <i>serotype</i>.	

No.	Judul Artikel	Jenis Artikel/ Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan Penelitian	Referensi
			konstruksi 2 mengungguli konstruksi 1 dalam afinitas pengikatan, yang menunjukkan potensinya sebagai kandidat utama untuk pengembangan lebih lanjut.		



2.3 Kerangka Berpikir



2.4 Hipotesis

Berdasarkan kajian teoritis yang telah dijelaskan sebelumnya, hipotesis dalam penelitian ini menyatakan bahwa desain vaksin *multi-epitope* virus dengue yang dipilih melalui pendekatan imunoinformatika dapat bersifat antigenik, non-alergen, tidak toksik, dan dapat menginduksi respon imun adaptif.