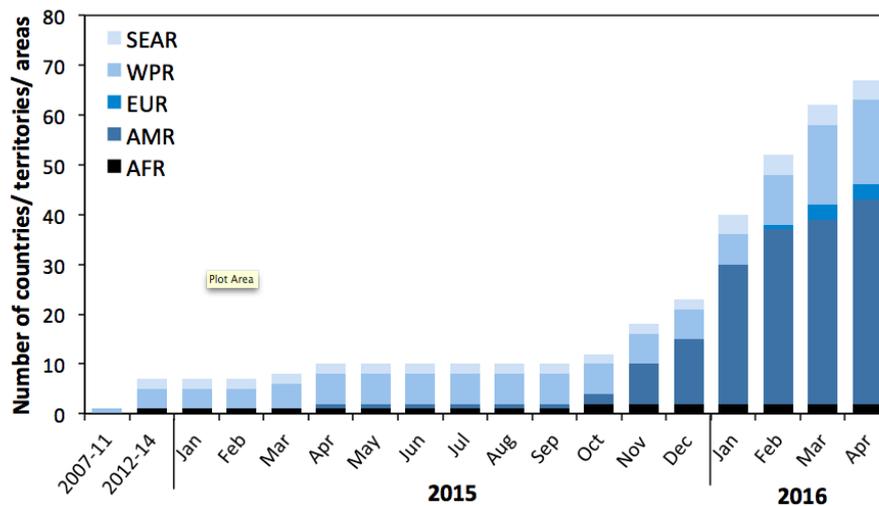


# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Demam Zika merupakan penyakit yang diakibatkan oleh infeksi virus Zika (ZIKV) yang menular pada manusia melalui vektor nyamuk *Aedes* yang terinfeksi (Aditya, 2006; Shawan dkk., 2014). Laporan terbaru WHO tahun 2016 mengungkap kecenderungan meningkatnya jumlah kasus dan perluasan wilayah infeksi tiap tahunnya. Berikut gambaran umum laporan tersebut.



Gambar 1. 1 Jumlah Penambahan Negara, Wilayah dan Daerah Transmisi (Penularan) Virus Zika menurut Laporan WHO tiap Tahun, 2007-2014, dan tiap Bulan mulai dari 1 Januari 2015 sampai 27 April 2016 (Sumber: WHO, 2016)

Gambar 1.1 menunjukkan bahwa setiap tahun penderita demam Zika terus meningkat jumlahnya begitu juga daerah penyebarannya. Demam Zika dikhawatirkan karena berhubungan dengan sindrom *Guillain-Barré* dan mikrosefali pada kelahiran bayi (Dawes dkk., 2016), sehingga dikhawatirkan wanita yang terinfeksi virus Zika akan melahirkan bayi yang mengidap

mikrosefali. Mikrosefali yaitu sebuah kondisi dimana bayi memiliki kepala kecil dan perkembangan otak yang tidak lengkap (Krisna, 2016). Bahkan, Kementerian Kesehatan Brazil membenarkan hubungan antara Zika dan mikrosefali (Tripp dan Ross, 2016). Menurut sumber dari salah satu harian Australia, sampai saat ini sudah ada sebanyak 4000 bayi yang dilahirkan mengalami mikrosefali akibat serangan virus Zika di Brazil (Newsletter, 2016). Berdasarkan informasi tersebut apabila tidak dicarikan solusi yang benar, efektif dan efisien, akan banyak bayi cacat lahir sehingga menyebabkan dunia akan kehilangan calon penerus bangsa yang berkualitas.

Gejala demam Zika yang umum muncul adalah demam, muncul ruam pada kulit, nyeri sendi, dan konjungtivitis (Aditya, 2006; Dawes dkk., 2016; Shawan dkk., 2014). Penyakit ini biasanya ringan, berlangsung beberapa hari hingga satu minggu. Penderita biasanya tidak sampai harus dirawat di rumah sakit dan sangat jarang untuk menimbulkan kematian. Gejala yang muncul juga umum terjadi pada penyakit lain. Oleh karena itu, penderita biasanya tidak menyadari dirinya terinfeksi oleh virus Zika (Aditya, 2016).

Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah penyakit infeksi virus Zika adalah dengan vaksinasi atau proses memasukkan vaksin ke tubuh manusia dengan tujuan untuk memperoleh efek kekebalan terhadap penyakit tertentu. MUI (2016) merekomendasikan pemeliharaan kesehatan masyarakat diantaranya melalui pendekatan preventif dengan menjamin ketersediaan vaksin halal. Sedangkan menurut Sholeh (2015), pemanfaatan vaksin dapat merujuk pada salah satu teori hukum Islam yang dipakai oleh ulama mazhab dalam penetapan hukum adalah *sad al-dzaria'ah* yaitu menutup peluang terjadinya akibat buruk atau tindakan preventif atas dampak yang ditimbulkan. Oleh karena itu, vaksin untuk infeksi ZIKV dikembangkan diantaranya melalui platform vaksin/pendekatan yang telah digunakan untuk vaksin flavivirus lain yang diterapkan untuk ZIKV (Dawes et al., 2016).

Obat dan vaksin untuk demam zika memang belum ada, namun tidak menutup kemungkinan obat dan vaksin tersebut akan segera ditemukan. Salah satunya dengan pencarian kandidat vaksin epitop seperti yang dilakukan

dalam penelitian ini. Seorang muslim mengetahui bahwasanya Allah tidak akan menciptakan suatu penyakit kecuali Dia juga menciptakan penawarnya. Seperti firman Allah dalam surat Al-Isra' : 82 yang berbunyi:

وَنُنَزِّلُ مِنَ الْقُرْآنِ مَا هُوَ شِفَاءٌ وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ وَلَا يَزِيدُ الظَّالِمِينَ إِلَّا خَسَارًا

Artinya: Dan Kami turunkan dari Al-Qur'an suatu yang menjadi penawar dan rahmat bagi orang-orang yang beriman dan Al-Qur'an itu tidaklah menambah kepada orang-orang yang dzalim kecuali kerugian (QS. Al-Isra' : 82)

Kalimat “Dan Kami turunkan dari Al-Qur'an” dalam ayat di atas menjelaskan jenis, bukan untuk menjelaskan sebagian. Karena Al-Qur'an seluruhnya adalah penyembuh. Maka Al-Qur'an adalah penyembuh bagi qalbu-qalbu dari penyakit kebodohan, kerancuan, dan kebingungan. Maka Allah Subhanahu wa Ta'ala tidak menurunkan dari langit penyembuh yang lebih umum, lebih bermanfaat dan lebih mujarab untuk menghilangkan penyakit daripada Al-Qur'an (al-Imam Ibnu Qayyim al-Jauziyah).

Hal ini didukung oleh sebuah hadits yang diriwayatkan oleh Imam Bukhari dan Imam Muslim dari Jabir bin Abdullah radhiyallahu 'anhu, dari Rasulullah Shallallahu'alaihi Wasallam, berikut ini:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya: Tidaklah Allah turunkan penyakit kecuali Allah turunkan pula obatnya (HR. Bukhari).

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أَصَابَ الدَّوَاءُ الدَّاءَ، بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Artinya: Setiap penyakit pasti memiliki obat. Bila sebuah obat sesuai dengan penyakitnya maka dia akan sembuh dengan seizin Allah Subhanallah Wa Ta'ala (HR. Muslim).

Pengembangan vaksin untuk virus Zika sangat penting karena belum pernah dicapai. Pengembangan vaksin dimediasi oleh berbagai mekanisme kekebalan spesifik dan non-spesifik yang melibatkan stimulasi dari antigen spesifik limfosit T sitotoksik (CTL) CD8<sup>+</sup> dan sel B.

Vaksin konvensional telah berkembang sampai tiga generasi. Dalam penggunaannya ketiga generasi vaksin tersebut masih memiliki beberapa kelemahan. Vaksin generasi pertama seringkali dapat bermutasi kembali menjadi virulen sehingga menimbulkan efek yang tidak diinginkan. Vaksin generasi kedua adalah vaksin mengandung mikroorganisme yang dimatikan menggunakan zat kimia tertentu, biasanya dengan menggunakan formalin atau fenol, dalam penggunaannya sering mengalami kegagalan atau tidak menimbulkan respon imun tubuh (Nascimento dan Leite, 2012; Radji, 2009). Vaksin generasi ketiga juga hanya dapat menimbulkan respon imun humoral dan tidak dapat menimbulkan respon imun seluler (Radji, 2009). Kelemahan-kelemahan ketiga generasi vaksin tersebut berdampak pada tidak efektifnya kinerja vaksin-vaksin tersebut. Kelemahan lain pada ketiga generasi vaksin tersebut adalah biaya operasional yang tinggi yang menyebabkan harga penjualan vaksin relatif mahal sehingga hanya kalangan tertentu saja yang dapat melakukan vaksinasi. Hal inilah yang menjadi alasan utama perlunya dicari metode pembuatan vaksin yang lebih baik dengan biaya operasional yang rendah namun dengan kualitas yang tetap terjaga.

Saat ini berkembang metode vaksinasi baru yang disebut dengan metode vaksinologi terbalik. Dengan selesainya sekuen dari organisme hidup pertama, data genom digunakan untuk penyusunan vaksin terhadap organisme. Urutan lengkap genom organisme merupakan reservoir gen yang mengkode protein yang dapat bertindak sebagai antigen potensial yang dapat digunakan sebagai kandidat vaksin. Hal ini merupakan teknik untuk mengidentifikasi protein yang ada di permukaan dengan menggunakan genom bukan menggunakan mikroorganisme, pendekatan baru ini dikenal sebagai vaksinologi terbalik (Kanampalliar dkk., 2013). Vaksinologi terbalik menggunakan seluruh protein repertoire setiap patogen untuk

memilih kandidat antigen vaksin terbaik. Hal ini memungkinkan pengembangan vaksin yang dulunya sulit atau bahkan tidak mungkin untuk membuatnya dan dapat menyebabkan penemuan antigen yang unik yang dapat meningkatkan kualitas vaksin yang sudah ada (Sette dan Rappuoli, 2010).

Secara umum, respon imun adaptif terhadap flavivirus termasuk peran menetralkan antibodi, sel T CD8+ dan CD4+ (Dikhit dkk., 2016). Respon imun dimulai ketika tubuh diserang benda asing (mikroorganisme atau alergen). Benda asing tersebut akan dipotong-potong oleh *Antigen Presenting Cell* (APC) dengan bantuan proteosom. Kemudian potongan (urutan beberapa residu peptida/epitop) yang dihasilkan ada yang berikatan dengan protein *Major Histocompatibility Complex* (MHC), potongan tersebut selanjutnya dimunculkan ke permukaan sel oleh MHC. Kemunculan peptida tersebut merangsang sel T dan sel B bereaksi (Hewitt, 2003).

Protein non-struktural (NS) merupakan protein yang berfungsi dalam viral genom replikasi, pengolahan poliprotein dan penetralan dari respon bawaan inang antivirus (Barzon dkk., 2016). Bagian-bagian gen protein non-struktural tersebut merupakan bahan utama yang digunakan untuk mendapatkan kandidat vaksin demam Zika yang disebabkan oleh virus Zika. Bahan tersebut selanjutnya akan diseleksi melalui keilmuan imunoinformatika untuk mendapatkan vaksin berbasis epitop demam Zika. Bagian gen non-struktural yang akan digunakan adalah yang tidak homolog dengan genom manusia yang akan diseleksi. Genom yang akan digunakan tidak boleh homolog dengan genom manusia dikarenakan apabila bagian genom yang homolog diseleksi dan dibuat vaksin dikhawatirkan akan menimbulkan respon autoimun yang sangat berbahaya bagi tubuh manusia.

Bioinformatika merupakan suatu metode yang memadukan antara teknologi komputasi dengan biologi molekuler yang memungkinkan kita untuk melakukan sebuah simulasi molekuler dengan akurasi hasil yang cukup tinggi. Metode ini telah banyak dikembangkan untuk kepentingan berbagai bidang, salah satunya adalah untuk desain vaksin. Jika dibandingkan dengan

penelitian di Laboratorium, desain vaksin dengan menggunakan pendekatan bioinformatika ini memiliki beberapa keunggulan diantaranya lebih cepat, hasilnya memiliki akurasi yang tinggi, biaya dapat ditekan dan simulasi molekuler dapat dilihat lebih jelas (Anonim, 2016). Untuk merancang sebuah kandidat vaksin peptida sintetik yang efektif, strategi pemodelan *in silico* dan *immunoinformatics* telah dieksploitasi dengan menggunakan berbagai pendekatan statistik dan mesin belajar dengan bantuan software bioinformatika dan program mesin pembelajaran. Kandidat vaksin aktif tersebut harus mengandung minimal dua epitop antigenik; satu untuk menginduksi tanggapan khusus sel B atau CTL sementara lainnya menginduksi respon sel Th tertentu (Shawan dkk., 2014).

Untuk mendapatkan prediksi ikatan yang akurat diperlukan visualisasi tiga dimensi antara epitop dan MHC. Visualisasi struktur tiga dimensi antara peptida-protein dapat diprediksi secara visual menggunakan metode yang disebut dengan penambatan molekul. Ada tiga tahapan utama dalam aplikasi penambatan molekul yang harus diperhatikan dengan baik yaitu 1) pencarian daerah pengikatan (*binding site*) pada struktur reseptor, 2) inisiasi ligan pada daerah pengikatan (*binding site*) tersebut, dan 3) penyempurnaan pada visualisasi interaksi ligan dan reseptor (Kurcinski dkk., 2015).

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah:

1. Urutan partisi protein non-struktural virus Zika manakah yang tidak homolog dengan genom manusia.
2. Urutan epitop manakah yang dapat dijadikan kandidat vaksin berbasis epitop berdasarkan prediksi afinitas dengan MHC I.
3. Bagaimana prediksi ikatan epitop dan MHC I berdasarkan metode penambatan molekul.

### 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mendapatkan partisi protein non-struktural virus Zika yang tidak homolog dengan genom manusia, sebagai kandidat vaksin berbasis epitop, menggunakan metode imunoinformatika.
2. Untuk memperoleh urutan epitop kandidat vaksin berbasis epitop gen non-struktural virus Zika, menggunakan metode imunoinformatika.
3. Untuk mendapatkan prediksi interaksi epitop-MHC I dengan metode penambatan molekul.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Teoritis  
Untuk memperkuat keilmuan dalam bidang imunoinformatika yang dikhususkan mengenai kandidat vaksin virus Zika
2. Praktis  
Untuk memberikan informasi mengenai potensi protein yang dapat dijadikan vaksin sehingga diharapkan dapat membantu proses penemuan kandidat vaksin Zika yang lebih efektif dan efisien.