

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi yang biasa terjadi pada paru yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb).¹ TB merupakan penyakit yang sudah sejak dahulu menyebabkan penyakit pada manusia. Bakteri Mtb pertama kali ditemukan oleh peneliti Robert Koch pada tahun 1882.² Sejak dari ditemukannya Mtb sudah banyak temuan-temuan baru untuk melawan penyakit TB akan tetapi sampai sekarang TB masih menjadi salah satu penyakit yang menjadi masalah besar di dunia. Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2025, kasus TB pada saat ini di dunia mencapai 10,7 juta orang pada tahun 2024 dengan angka kematian mencapai 1,23 juta orang. Kasus TB juga paling banyak terjadi di negara berkembang dengan Indonesia menempati peringkat kedua dengan angka TB terbanyak sekitar 10% dari total kasus TB dunia.³ Kasus TB di Indonesia memiliki prevalensi sebesar 0,3% atau sebanyak 877.531 kasus pada tahun 2023. Jumlah kasus TB di Sumatra Barat pada tahun 2023 mencapai 18.138 orang.⁴

Kasus TB yang banyak ini memperlihatkan bahaya dari TB untuk itu kita perlu inovasi baru dalam pengendalian TB. Ditinjau dari dahulu Perkembangan pengobatan TB pertama adalah pada tahun 1943 penemuan *streptomycin* sebagai antibiotik pertama yang efektif dalam melawan infeksi TB.⁵ Sekarang pengobatan untuk TB dilakukan dengan obat anti tuberkulosis (OAT) yaitu penggabungan dari 4 obat dan regimen pengobatan yang panjang. Hal ini menggambarkan kemampuan adaptasi dan ketahanan dari Mtb. Pengendalian dari TB menjadi sulit mengingat kepatuhan minum obat dan isolasi pasien yang menjadi semakin sulit dipertahankan karena memerlukan waktu yang lama.⁶ Maka dari itu pengendalian TB tidak dapat dilakukan hanya dengan pengobatan saja salah satu metode yang dapat digunakan untuk pengendalian TB ini adalah dengan mencegah penyebarannya terutama bisa dilakukan melalui vaksinasi.

Vaksin secara global didalam sejarah telah menyelamatkan sebanyak 154 juta nyawa dengan sebagian besarnya adalah anak-anak 101 juta. Imunisasi

merupakan tindakan yang memiliki dampak yang paling besar dalam menekan angka kematian dan penyakit pada anak dan masih berdampak hingga mereka dewasa.⁷ Vaksin yang tersebar luas saat ini untuk melawan TB hanyalah vaksin *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG). Vaksin BCG dibuat oleh Albert Calmette and Camille Guérin pada tahun 1921.⁸ Vaksin BCG merupakan bakteri *Mycobacterium bovis* yang dilemahkan sehingga tidak dapat menyebabkan infeksi tetapi masih bisa memberikan rangsangan respon imun terhadap TB.⁹ Vaksin BCG merupakan satu-satunya vaksin yang sekarang disetujui untuk digunakan dalam melawan TB dan biasanya masuk dalam jadwal imunisasi rutin bayi.¹⁰

Vaksin BCG memiliki keefektifan yang tinggi dalam mencegah infeksi TB jika diberikan pada neonatus terutama dalam mencegah meningitis TB dan TB ekstra paru, tetapi keefektifannya dalam mencegah TB paru dan berkurangnya perlindungan yang bertahan seiring berjalannya usia.¹¹ Efektifitas dari BCG juga bervariasi tergantung dari populasi dan lokasi geografis penerimanya. Efek BCG yang paling baik memiliki keefektifan sekitar 80% dengan rata-rata lama pertahanan 10-15 tahun sebelum perlindungan menurun, tetapi di India BCG sama sekali tidak memiliki efek dalam melawan TB.¹² Hal ini tentu sangat menggambarkan kebutuhan kita akan pengembangan vaksin yang baru dan lebih efektif dalam melawan TB, akan tetapi perkembangan vaksin untuk TB saat ini masih sangat lambat dengan BCG sebagai vaksin yang satu-satunya tersebar luas digunakan diseluruh dunia. Apalagi jika kita bandingkan dengan vaksin covid-19 yang dalam beberapa tahun sudah memiliki banyak vaksin seperti BNT162b2 yang diproduksi oleh Pfizer, mRNA-1273 yang diproduksi oleh Moderna, atau Ad26.COV2.S dan NVX-CoV2373.¹³ Perkembangan-perkembangan baru yang dibawakan oleh vaksin covid ini bisa kita gunakan untuk mengembangkan vaksin TB salah satunya adalah vaksin berbasis epitop.

Epitop adalah bagian spesifik dari antigen-antigen tersebut yang dikenali oleh sistem imun.¹⁴ Vaksin berbasis epitop memiliki keuntungan dimana vaksin dapat memberikan rangsangan imun yang spesifik dengan menargetkan sekuens peptida imunogenik tertentu untuk mengaktifkan respons imun.¹⁵ Ada banyak protein yang memiliki kemampuan antigenik tinggi yang bisa diteliti sebagai kandidat vaksin. Penelitian Jin-Seung Yun, dkk. meneliti 11 protein yang memiliki

kemampuan antigenik yang tinggi.¹⁶ Salah satu epitop yang berpotensi dalam pengembangan vaksin berbasis epitop ini adalah epitop Esat-6 dari *Mycobacterium tuberculosis*. *Early Secreted Antigenic Target* 6 kDa (ESAT-6) yang berfungsi dalam faktor virulensi bakteri.¹⁷ Penggunaan epitop dari ESAT-6 pada vaksin dapat menginduksi pengaktifan sistem imun sel T yang lebih tinggi.¹⁸

Perkembangan ilmu informatika dalam bidang molekular sangat membantu. Penggunaan informatika dalam prediksi epitop dan mengembangkan sebuah vaksin dapat mempersingkat waktu dan biaya yang dibutuhkan dalam pengembangan vaksin dari perkiraan efek imun suatu protein, konstruksi vaksin dan simulasi dinamika molekular yang memungkinkan melihat kemampuan sebuah vaksin sebelum dibuat bentuk nyatanya.¹⁶

Berdasarkan latar belakang tersebut maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian terkait potensi imunogenik dari ESAT-6 secara *in silico* dan mendesain epitop yang tepat sebagai kandidat vaksin serta menganalisis potensi dari epitop yang telah didesain terhadap respons imun seluler dan humoral.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana potensi imunogenik dari epitop ESAT-6 *Mycobacterium tuberculosis* sebagai kandidat pengembangan vaksin?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui potensi imunogenik dari epitop ESAT-6 pada *Mycobacterium tuberculosis*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Memprediksi Epitop sel B & Epitop sel T dari antigen ESAT-6.
2. Mengevaluasi alergenitas, toksisitas, dan antigenitas kandidat epitop
3. Kontruksi vaksin dari epitop dan adjuvant serta memprediksi sifat fisikokimia kandidat vaksin.
4. Membuat prediksi struktur 3 dimensi dari protein vaksin.
5. Menentukan afinitas dan posisi ikatan vaksin terhadap TLR 2 dan TLR 4 dengan *molecular docking*.
6. Mengetahui kestabilan interaksi kandidat vaksin dengan TLR 2 dan TLR 4

dengan *molecular dynamic*

7. Melakukan simulasi imun untuk memprediksi respon imun terhadap protein vaksin.
8. Melakukan optimasi sekuens kodon dan persiapan kloning plasmid secara *in silico*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Peneliti dapat meningkatkan pengetahuan dan pemahaman terkait penelitian *in silico*, pengembangan epitop, dan potensi imunogenik epitop sebagai kandidat pembuatan vaksin TB.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan bisa menjadi acuan untuk meningkatkan ilmu pengetahuan dan penelitian mengenai pengembangan vaksin penyakit tuberkulosis, serta dapat diterapkan lebih lanjut dalam bidang klinis sebagai metode pengobatan penyakit tuberkulosis sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas.

