

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Virus *seasonal influenza* telah menginfeksi 5-15% populasi manusia setiap tahun, yang mengakibatkan 250.000 - 500.000 kematian di seluruh dunia (Kuan *et al.*, 2017; Kathryn *et al.* 2018). Infeksi virus *seasonal influenza* menyebabkan epidemi tahunan yang merupakan sumber beban kesehatan masyarakat yang signifikan di seluruh dunia (Kathryn *et al.*, 2018). Influenza juga mengakibatkan kerugian di bidang ekonomi yang signifikan (Adoracion *et al.*, 2019). Infeksi virus influenza menyebabkan penyakit pernapasan yang sangat menular. Gejalanya mungkin ringan hingga berat, sering kali mengarah ke rawat inap dan kematian (Adoracion *et al.*, 2019). Pneumonia adalah komplikasi yang paling sering menyebabkan kematian saat wabah influenza (Majed *et al.*, 2016). Virus influenza adalah termasuk *Orthomyxoviridae* family dan memiliki genom berisi delapan segmen *single stranded, negative sense* RNA. Tiga jenis virus influenza A, B, dan C memiliki kemampuan untuk menginfeksi pada manusia, meskipun A dan B adalah strain yang paling umum beredar. Virus influenza diklasifikasikan berdasarkan perbedaan antigenik dalam nukleoprotein virus (NP) dan protein matriks (M). Virus influenza tipe A selanjutnya diklasifikasikan ke dalam sub tipe oleh kombinasi 2 protein yang berbeda, hemagglutinin (HA) dan neuraminidase (NA), yang terdapat di permukaan virus. Sub tipe virus influenza A yang saat ini beredar di antara manusia sebagai *seasonal influenza* adalah influenza A (H1N1) dan A (H3N2) (Adoracion , *et al.*, 2019 ; Kathryn *et al.*, 2018). Virus influenza B

dapat dipilah menjadi 2 kelompok utama atau garis keturunan, B / Yamagata dan B / Victoria (Adoracion *et al.*, 2019).

Virus influenza memiliki tingkat evolusi yang tinggi, dan ini memungkinkan virus untuk bermutasi dengan cepat yang mengarah ke *antigenic shift* dan *antigenic drift*. Epidemio *seasonal influenza* yang terjadi setiap tahun disebabkan oleh evolusi virus *seasonal influenza* yang terus-menerus, yang memungkinkan mereka untuk menghindari dari imunitas tubuh akibat infeksi atau vaksinasi sebelumnya, dan kemampuan dari virus-virus tersebut yang bisa ditransmisikan secara efisien dari manusia ke manusia melalui pernafasan, kontak langsung, dan melalui barang-barang yang pernah disentuh penderita *seasonal influenza* (Velislava *et al.*, 2017). Keragaman spesies virus influenza memberikan virus mempunyai banyak peluang untuk *reassortment* antara subtipe, dan reservoir alami influenza A membuat eliminasi penyakit tidak mungkin terjadi (Adoracion *et al.*, 2019). Oleh karena itu, obat antiviral dan vaksinasi merupakan solusi yang lebih prospektif untuk mengontrol wabah influenza (Babak *et al.*, 2010).

Vaksinasi adalah metode yang paling efektif untuk mengendalikan infeksi *seasonal influenza* dan strategi yang paling penting untuk pencegahan dan pengendalian pandemi (Madhu *et al.*, 2014 ; Claudia *et al.*, 2016). Vaksin sebagai profilaksis merupakan alat yang berperan dalam mencegah berbagai penyakit infeksi (Stefan *et al.*, 2014; Lamine *et al.*, 2010; Paul *et al.*, 2009). Vaksin yang ideal harus meningkatkan respons imun humoral dan seluler untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas (Paul *et al.*, 2009; Madhu *et al.*, 2014).

Vaksin *seasonal influenza* , trivalent, mengandung tiga virus influenza yang berbeda, A H1N1, A H3N2 dan strain B. Komposisi vaksin perlu dievaluasi

setiap tahun, untuk menentukan apakah ada jenis vaksin yang perlu diperbarui karena penyimpangan antigenik dari virus influenza. Dalam hal ini, bahkan imunogenisitas vaksin (kemampuannya untuk menginduksi respons imun) perlu dievaluasi. Antibodi terhadap haemagglutinin virus (HA) berkorelasi penting dengan perlindungan, dan komposisi vaksin biasanya distandarisasi menurut titer HA (Claudia *et al.*, 2016). Hemagglutinin (HA), glikoprotein di permukaan virus influenza adalah target utama proteksi dari *respons* imun . HA adalah pusat perhatian pada surveilan virus influenza dan merupakan komponen utama dari vaksin yang telah dilisensikan. (Colin , *et al.*, 2008).

Vaksinasi yang efektif pada penyakit manusia tergantung pada kapasitas vaksin untuk menstimulasi respons imun protektif terhadap pathogen dan dapat memproduksi imunitas humoral dan imunitas seluler. Dalam imunitas humoral, limfosit B mensekresi antibodi yang bertanggungjawab untuk *specific recognition and neutralization* pathogen yang berasal dari antigen. Banyak virus dan bakteri merangsang kuat respons sel B, dan antibodi terhadap virus tertentu (contoh immunoglobulin M) dengan hadirnya sel *T helper* (Th). Imunitas seluler diperantarai oleh limfosit T yang merupakan alat perlindungan terhadap penyakit infeksi dan sering menunjukkan perbaikan dari infeksi. Limfosit T mengekspresikan *surface T-cell antigen receptors (TCRs)* yang secara spesifik mengenali molekul *human leukocyte antigen (HLA)*. Residu polimorfik dari molekul HLA tersebut berkontribusi untuk menunjukkan ikatan protein tertentu dan untuk menunjukkan struktur peptida dari HLA yang dikenali oleh TCRs. Aktivasi *T cells CD4* selanjutnya difasilitasi oleh autosekresi interleukin (IL-2) dari *T lymphocytes CD4*. *T cell CD4* dapat berdiferensiasi menjadi tipe sel Th1

atau Th2 tergantung pada sifat imunitas adaptif, namun fungsi mereka di bawah kendali sel dendritik yang juga penting dalam inisiasi dan modulasi respons imun. Sel dendritik adalah stimulator yang efisien terhadap limfosit B dan T, dan berperan dalam mengolah, memproses dan mempresentasikan antigen. Kedua *T cell*, CD4 dan CD8, diaktifkan oleh infeksi atau vaksinasi, dan produksi sitokin oleh dua subtype *T cell* ini sangat penting untuk pengembangan dan regulasi imunitas selular dan humoral (Paul, *et al.*, 2009).

Interleukin 4 adalah salah satu sitokin paling berpengaruh dari sistem kekebalan tubuh yang paling banyak dipelajari. Fungsi awal interleukin 4 adalah sebagai faktor stimulasi sel B, namun sekarang diketahui bahwa sitokin ini mengatur segudang fungsi kekebalan tubuh termasuk *switching* Ig isotipe, ekspresi MHC kelas II oleh sel B, dan peran diferensiasi subset sel T dari Th0 menjadi Th 2 (Melissa, 2008; William *et al.*, 1996; Luh *et al.*, 2018).

Meskipun penggunaan vaksin telah meluas dan vaksinasi telah berhasil memberantas penyakit menular yang mematikan, akan tetapi bagaimana vaksin bekerja dan mengapa vaksin gagal, masih menjadi misteri. Oleh karena itu, memahami mekanisme dari respons vaksin adalah merupakan tujuan penting bagi imunologi dasar dan kesehatan masyarakat (Shai *et al.*, 2013). Sama dengan perbedaan respons obat antar individu, sejumlah vaksin yang tersedia saat ini telah menunjukkan perbedaan dalam besarnya respons kekebalan pada individu yang menjalani vaksinasi. Sejumlah faktor yang mempengaruhi variasi respons imun, antara lain usia, jenis kelamin, ras, jumlah dan kualitas antigen, dosis, cara pemberian, dan genetika dari sistem kekebalan tubuh. Sebagian besar faktor-faktor ini dapat dikelompokkan menjadi variasi yang disebabkan oleh biologi dan

genomik dari host dan patogen. Selain itu, faktor lingkungan seperti seperti merokok, konsumsi alkohol dan diet berpotensi dapat mengubah biologi dan genomik faktor. Perubahan di tingkat sitokin selama vaksinasi dapat memiliki efek yang besar terhadap efikasi vaksin (Paul *et al.*, 2009). Sitokin adalah glikoprotein kecil yang diproduksi oleh sejumlah jenis sel, terutama leukosit, yang mengatur imunitas, inflamasi dan hematopoiesis. Mereka mengatur sejumlah peran fisiologis dan patologis termasuk imunitas *innate*, imunitas adaptif dan sejumlah respons inflamasi (Iain, 2016). Dua subtype utama *T helper* yang telah diakui, yaitu tipe *helper T cell 1* (Th1) memproduksi sitokin-sitokin yang mendukung imunitas seluler (interferon- γ , IL-2, dan tumor necrosis factor- α), dan *helper T cell 2* (Th2) memproduksi sitokin- sitokin yang diperlukan untuk respons imun humoral (IL- 4, IL-5, IL-9, IL-10, dan IL-13) (Paul *et al.*, 2009; Lynda *et al.*, 2015).

Ferret adalah model mamalia yang sering digunakan untuk mengkaji virus influenza termasuk berbagai jenis vaksin influenza. Ini disebabkan Ferret memiliki ukuran yang relatif kecil dan memiliki manifestasi klinis hampir sama dengan manusia termasuk fisiologi paru, pola pengikatan asam sialic (reseptor untuk virus influenza) yang didistribusikan ke seluruh saluran pernapasan. Selain itu, tingginya kerentanan ferret terhadap virus influenza, dan kemampuan ferret untuk sakit dan menularkan virus ke ferret yang sehat juga merupakan prasyarat sebagai hewan coba untuk mengkaji influenza dan vaksin (Maher dan DeStefano, 2004; Riel *et al.*, 2007).

Berdasarkan uraian diatas, pada penelitian ini dilakukan untuk mengetahui peran beberapa dosis vaksin trivalent influenza terhadap antibodi Ferret (*Mustela putorius furo*)

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah vaksinasi influenza trivalent meningkatkan titer antibodi pada ferret (*Mustela putorius furo*) ?
2. Apakah vaksinasi influenza trivalent meningkatkan kadar imunoglobulin G pada ferret (*Mustela putorius furo*) ?
3. Apakah vaksinasi influenza trivalent meningkatkan kadar interleukin 4 pada ferret (*Mustela putorius furo*) ?
4. Apakah vaksinasi influenza trivalent mempengaruhi berat badan pada ferret (*Mustela putorius furo*) ?
5. Apakah vaksinasi influenza trivalent mempengaruhi suhu badan pada ferret (*Mustela putorius furo*) ?
6. Apakah terdapat korelasi positif antara titer antibodi, kadar imunoglobulin G, dan interleukin 4 pada ferret (*Mustela putorius furo*) yang divaksinasi influenza trivalent?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh vaksinasi Influenza trivalent terhadap responss antibodi pada ferret (*Mustela putorius furo*)

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk membuktikan terdapat peningkatan titer antibodi pada ferret (*Mustela putorius furo*) yang divaksinasi influenza trivalent.
2. Untuk membuktikan terdapat peningkatan kadar imunoglobulin G pada ferret (*Mustela putorius furo*) yang divaksinasi influenza trivalent
3. Untuk membuktikan terdapat peningkatan kadar interleukin 4 pada ferret (*Mustela putorius furo*) yang divaksinasi influenza trivalent
4. Untuk membuktikan terdapat pengaruh pada berat badan pada ferret (*Mustela putorius furo*) yang divaksinasi influenza trivalent
5. Untuk membuktikan terdapat pengaruh pada suhu badan pada ferret (*Mustela putorius furo*) yang divaksinasi influenza trivalent
6. Untuk membuktikan adanya korelasi positif antara kadar imunoglobulin G, interleukin 4 dengan titer antibodi pada ferret (*Mustela putorius furo*) yang divaksinasi influenza trivalent

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Manfaat penelitian ini secara teoritis adalah untuk mengembangkan teori mengenai penyebab variasi respons imun dari tubuh setelah dilakukan vaksinasi influenza .

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat penelitian ini secara praktis yaitu

1. Membantu individu yang mempunyai respons imun tidak seperti yang diinginkan setelah melakukan vaksinasi
2. Membantu industri farmasi dalam mengembangkan produksi vaksin untuk individu yang tidak mendapatkan respons imun yang seperti diharapkan setelah melakukan vaksinasi .