



PROSPEK PENGEMBANGAN VAKSIN *SCHISTOMIASIS* DI INDONESIA

Sutrisnawati

Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan,
Universitas Tadulako

Abstrak: Indonesia merupakan daerah endemis schistosomiasis yang disebabkan oleh cacing *Schistosoma japonicum*. Sampai saat ini, pengendalian penyakit ini masih mengandalkan *agroengineering* dan pengobatan masal menggunakan Praziquantel (PZQ). Penggunaan metode dan pengobatan tersebut cukup berhasil, namun pengobatan tersebut dapat menimbulkan resistensi dimasa yang akan datang. Oleh sebab itu, diperlukan alternatif lain untuk pengendalian schistosomiasis yang relatif aman, yaitu dengan vaksinasi. Dalam makalah ini, dibahas tentang beberapa penelitian kandidat vaksin anti schistosomiasis dan penelitian yang telah dilakukan penulis dalam mengembangkan kandidat vaksin anti schistosoma khususnya di Indonesia (Lindu dan Napu). Beberapa hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa beberapa protein dengan berat molekul tertentu berpotensi dijadikan kandidat vaksin seperti: *S. mansoni 23-kDa antigen (Sm-23)*, Paramyosin protein myofibrillar 97 kDa, Cercarial elastase (CE) 26-37 kDa, Serin Protease Inhibitor (Serp) 89 kDa dan Protein serkaria dengan berat molekul 30 kDa dan 50 kDa bersifat imunogenik. Dengan ditemukannya beberapa protein tersebut memungkinkan untuk mendapatkan vaksin yang dapat digunakan untuk pengobatan schistosomiasis dimasa akan datang.

Kata kunci: Protein imunogenik, kandidat vaksin, Schistosomiasis

Abstract: Indonesia is an endemic area of schistosomiasis caused by the *Schistosoma japonicum* worm. Controlling schistosomiasis still employ the method of agroengineering and administration of Praziquantel (PZQ). Using this method and treatment is quite successful, but the treatment will cause resistance in the future. Therefore, another alternative is needed to control schistosomiasis which is relatively safe. In this paper discuss some of the schistosome vaccine candidate studies and the research that has been done by the author in developing schistosomiasis vaccine candidates in Indonesia. The results showed that certain molecular weight proteins could potentially be candidates for vaccines such as: *S. mansoni 23-kDa antigen (Sm-23)*, Paramyosin myofibrillar protein 97 kDa, Cercarial elastase (CE) 26-37 kDa, Serine Protease Inhibitor (Serp) 89 kDa and cercariae protein with molecular weights of 30 kDa and 50 kDa are immunogenic. With the discovery of several proteins it is possible to obtain a vaccine that can be used for the treatment of schistosomiasis in the future.

Keywords: Immunogenic, protein, vaccine candidate, Schistosomiasis

PENDAHULUAN

Schistosomiasis atau disebut juga demam keong merupakan penyakit parasitik yang disebabkan oleh infeksi cacing yang tergolong dalam genus *Schistosoma* (Ross *et al.*, 2007). Penyakit ini merupakan penyakit parasit terpenting selain malaria yang terdapat di daerah tropis dan subtropis (Steinmann *et al.*, 2006), bersifat zoonotik dan endemik dengan penyebaran cukup luas di dunia seperti di Afrika, Amerika Selatan, Timur Tengah dan Asia (Miyazaki, 1991). Lebih dari 200 juta orang di seluruh dunia menderita penyakit ini (Brito *et al.*, 2002). *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa sekitar 600 juta orang beresiko terkena infeksi, lebih dari 200 juta orang terinfeksi schistosomiasis dan 120 juta di antaranya menunjukkan gejala klinis (Liang *et al.*, 2006). Schistosomiasis saat ini masih menjadi masalah utama kesehatan masyarakat di banyak negara dan mayoritas penyakit ini terdapat di Afrika serta di Indonesia (Sudomo, and Pretty, 2007).

Spesies schistosoma yang ditemukan pada manusia, yaitu: *Schistosoma japonicum*, *S. haematobium* dan *S. mansoni*, *S. Intercalatum* dan *S. mekongi* (Rosmini dkk, 2010). *S. japon-*

icum dan *S. mekongi* ditemukan di Asia dan kawasan Pasifik; *S. mansoni* ditemukan di lebih dari 52 negara di Afrika, Karibia, Mediterania bagian timur, Amerika Latin; *S. haematobium* ditemukan di Afrika, Timur Tengah dan Mediterania bagian timur; *S. intercalatum* terdapat di sepuluh negara di kawasan hutan hujan Afrika. (WHO, 2013). Schistosomiasis yang terdapat di Indonesia disebabkan oleh cacing *S. japonicum* dengan hospes perantaranya keong *Oncomelania hupensis linduensis* (Sudomo, 1984).

Pengendalian schistosomiasis di Sulawesi Tengah sudah dilakukan sejak tahun 1974, melalui pengobatan penderita, pemberantasan keong sebagai hospes perantara dan melalui *agroengineering*. Target pemberantasan schistosomiasis adalah menurunkan angka prevalensi dibawah 1 persen, namun sampai tahun 2012 angka prevalensi masih berada diatas 1 persen (Lab. Schistosomiasis Lindu, 2012). Di daerah Napu pada tahun 2013 angka infeksi pada manusia mencapai 1,902 % dan pada tahun 2014 mencapai 1,94 % (desa Wuasa). Di daerah Lindu pada tahun 2014 angka infeksi mencapai 1,94 % (desa Langko), dan total rate 1,61 % (Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah, 2014). Fluktuasi data menunjukkan bahwa penularan schistosomiasis masih terus berlangsung di Indonesia meskipun pengawasan dan pengendalian kegiatan rutin yang meliputi seluruh daerah endemik telah dilakukan (Lab Schistosomiasis Lindu, 2012; Garjito *et al.*, 2008).

Pengobatan schistosomiasis di Indonesia (Lindu, Napu dan Bada) menggunakan obat Praziquantel (PZQ) dipakai untuk pertama kali sebagai pengobatan percobaan pada infeksi *S. japonicum* (Izhar *et al.*, 2002). Praziquantel merupakan obat utama untuk mengobati schistosomiasis dan satu-satunya obat yang efektif tersedia saat ini untuk mengobati schistosomiasis pada manusia (Doenhoff and Pica-mattocchia, 2006). Data toksikologi menunjukkan bahwa PZQ adalah obat yang cukup aman untuk pengobatan masal melawan schistosomiasis manusia (Galvão *et al.*, 2010). Obat ini memiliki spektrum aktivitas yang luas, tingkat keamanan yang tinggi, profil keamanan yang baik, dan biaya yang murah (Cioli *et al.*, 2004). Mekanisme aksi obat ini dapat meningkatkan influks kalsium di otot parasit dengan resultan kontraksi otot (Gnanasekar *et al.*, 2009). Pasien merespon dengan baik regimen PZQ dengan dan tanpa steroid (Ross *et al.*, 2017).

Nurwidayati dkk (2011) mengungkapkan bahwa di Indonesia saat ini PZQ terbukti masih efektif dalam membunuh cacing dewasa *S. japonicum*, namun demikian bukan berarti di masa akan datang tidak mungkin terjadi perkembangan kearah resistensi terhadap PZQ. Di negara Mesir diperkirakan 20 juta orang menerima obat PZQ antara tahun 1997 dan 1999 (Cioli *et al.*, 2004; Doenhoff and Pica-mattocchia, 2006). Namun selama dekade terakhir telah terjadi bukti kuat mengenai perkembangan resistensi terhadap PZQ (Cioli *et al.*, 2004). Selain itu penggunaan antihelmintik schistosomicidal lain seperti hycanthone dan oxamniquine yang pernah digunakan, telah ditarik dari peredaran karena bersifat hepatotoksik (Abdulla *et al.*, 2007).

Kebutuhan penemuan vaksin untuk schistosomiasis saat ini sangat mendesak. Strategi pengembangan vaksin merupakan komponen penting sebagai tambahan kemoterapi untuk mengendalikan schistosomiasis di masa depan. Pemahaman yang baik tentang respons imun terhadap infeksi schistosoma pada model hewan maupun manusia, menunjukkan bahwa pengembangan vaksin adalah sangat mungkin dilakukan (Driguez *et al.*, 2010). Tinjauan ini bertujuan untuk memberi informasi tentang beberapa penelitian kandidat vaksin anti schistosomiasis dan penelitian yang dtelah dilakukan penulis dalam mengembangkan kandidat vaksin anti schistosomiasis khususnya di Indonesia (Lindu dan Napu) dimasa yang akan datang.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Respon Imun serkaria dan cacing dewasa *Schistosoma japonicum*

Strategi cacing schistosoma dalam menemukan inangnya sangat tergantung pada kemampuan cacing tersebut dalam mengikuti respon kimia inangnya. Menurut (Haas *et al.*, 2008). Strategi ini berbeda pada tiap spesies cacing. Sebagai contoh cacing *Schistosoma mansoni* dalam menemukan inangnya melalui beberapa tahap, yaitu: 1) Selalu berenang di permukaan air dan sangat tanggap terhadap respon cahaya, gravitasi dan temperatur. 2) Perlekatan terjadi bila serkaria menemukan kulit inangnya. Panas tubuh dan protein L-arginine yang dimiliki inang merupakan sinyal dalam menstimulasi serkaria untuk menemukan inangnya. 3) Setelah serkaria kontak dengan inangnya maka respon panas dari permukaan kulit akan menarik serkaria untuk melakukan penetrasi. 4) Saat serkaria mendekati kulit inang maka serkaria akan mengikuti gradien suhu dan gradien konsentrasi L-arginine inangnya. 5) Penetrasi di permukaan kulit tergantung pada asam lemak bebas yang terdapat pada permukaan kulit inang. 6) Saat penetrasi maka kelenjar acetabular akan mengeluarkan enzim proteolitik yang akan merespon asam lemak dan *glucosylceramides* serta *phospholipids*.

Beberapa penelitian melaporkan bahwa imunoregulasi pada inang dimulai saat larva schistosoma memulai invasi. Awal infeksi pada kulit merupakan tahap pertama dari parasit dalam mengganggu mekanisme kekebalan pertahanan tubuh inang. Hal ini dapat dilihat dari antigen yang dilepaskan dari larva infeksiif saat mereka menembus kulit inang. Informasi ini menunjukkan bahwa antigen tidak hanya merangsang sel-sel kekebalan tubuh tetapi juga efektif membatasi berbagai respon imun inang (He *et al.*, 2003).

Penelitian terhadap respon inflamasi pada kulit dengan menggunakan model tikus yang diberi larva *S. mansoni* mengungkapkan bahwa sel sel kekebalan polimorfonuklear dan mononuclear yang terdapat pada kulit dapat memproduksi sitokin pro-inflamasi, seperti IL-1 β , IL-12, TNF α , MIP1 α dan IL-6, serta beberapa mediator yang berfungsi sebagai immunoregulator, seperti IL-10, prostaglandin (Rao and Ramaswamy, 2000). Studi tersebut mengindikasikan bahwa respon imun inflamasi yang terjadi di kulit pada saat penetrasi serkaria merupakan bukti awal dari produksi mediator dari immunoregulator (Jenkins *et al.*, 2005; Hogg *et al.*, 2003). Pada manusia infeksi cacing sangat jarang menimbulkan reaksi anafilaktik dan reaksi atopik. Infeksi cacing mampu mereduksi kedua efek tersebut pada hospes. Pertanyaan mengapa dan bagaimana mekanisme tersebut, sampai saat ini belum terjawab, hanya saja dengan adanya mekanisme tersebut membuat cacing dapat hidup lama dan berkembang biak dengan aman dalam tubuh hospes tanpa menimbulkan gejala pada hospes dan tanpa membahayakan cacing itu sendiri (Hewitson *et al.*, 2009). Gejala kronis schistosomiasis lebih banyak bukan disebabkan oleh cacing dewasa, melainkan oleh respon imun sel T penderita dalam melawan telur cacing *S. japonicum* yang terperangkap dalam jaringan, terutama di hati dan usus.

Secara umum tubuh manusia memiliki sistem pertahanan yang memungkinkan tubuh dapat mempertahankan diri dari suatu penyakit. Pada saat pertama kali agen penyakit masuk dan menginfeksi tubuh, akan terlebih dahulu dikenali untuk memberikan kesempatan tubuh melakukan respon imun secara spesifik. Respon imun inang terhadap infeksi cacing pada umumnya hampir sama misalnya teraktifasinya Th2 dengan ditandai peningkatan IL-4 serta menimbulkan respon kuat dari IgE, eosinofil dan sel mast. Selanjutnya eosinofil diaktifkan dan mensekresi granula enzim yang menghancurkan parasit. Cacing juga dapat menginduksi secara kuat pengaturan respon imun, walaupun Th2 biasanya lebih dominan daripada Th1 selama infeksi cacing. schistosoma mansoni juga memiliki respon kuat terhadap Th1 yang diinduksi oleh cacing dewasa (Ebner *et al.*, 1997).

Diketahui bahwa schistosoma dewasa, hidup sangat dekat dengan bagian dalam organ tubuh manusia dan mereka mampu bertahan hidup dan bereproduksi dalam tubuh inang sela-

ma bertahun-tahun. Hal ini disebabkan sel-sel kekebalan tubuh seperti neutrofil justru dapat menjadi sumber penting dari kebutuhan lipid schistosoma dan juga sebagai antigen pelindung dirinya. Ironisnya neutrofil yang diketahui mempunyai fungsi untuk mengikat dan menyelimuti permukaan parasit. Namun hal ini digunakan juga oleh parasit untuk melindungi dirinya dari antigen tuan rumah (hospes) dengan cara menyelimuti dirinya untuk menyamar sebagai bagian dari sistem kekebalan dari inang.

Pengembangan Kandidat Vaksin untuk *S. japonicum*

Penelitian untuk mengidentifikasi antigen yang relevan sebagai kandidat vaksin anti schistosoma telah banyak dilakukan. Beberapa pendekatan berbasis target untuk penemuan obat dan vaksin yang layak digunakan dan petunjuk yang perlu dieksplorasi adalah potensi kerentanan, termasuk: metabolisme lipid, saluran ion ligand dan *voltage gated*, kinase, neuro-peptida dan protease (Sajid *et al.*, 2009). Penelitian antigen kandidat vaksin yang telah dilakukan memiliki efikasi yang berbeda. Berikut dikemukakan beberapa penelitian yang telah dilakukan berpotensi sebagai kandidat vaksin :

Vaksin *S. japonicum* yang dilemahkan

Vaksin ini menggunakan schistosomula yang dilemahkan dengan cara diberi radiasi sinar gamma. Vaksinasi dilakukan pada sapi dan menghasilkan pengurangan yang signifikan pada cacing dewasa dan telur yang terdapat di hati (Hsu *et al.*, 1984). Selain itu, vaksinasi juga dilakukan pada babi dengan menggunakan serkaria yang dilemahkan dengan UV, hasil penelitian menunjukkan cacing dewasa dan jumlah telur di hati berkurang (Lin *et al.*, 2011). Dari hasil penelitian tersebut dapat dijelaskan bahwa respon protektif terbukti berhubungan dengan produksi antibodi IFN γ dan IgG2 (Tian *et al.*, 2010). Namun dilaporkan pula bahwa vaksin dari serkaria *S. japonicum* yang telah dilemahkan yang diinduksi pada tikus C57BL/6 memberi perlindungan yang tidak stabil dan relatif rendah. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh respon Th1 yang kurang baik dihasilkan oleh respon antibodi (Zhang *et al.*, 2010).

Sj97 (Paramyosin)

Paramyosin merupakan protein myofibrillar 97 kDa, salah satu kandidat vaksin untuk pencegahan infeksi *S. mansoni*. Paramyosin juga dapat mendorong perlindungan terhadap *S. japonicum*. Hasil SDS-PAGE menunjukkan protein tunggal dengan berat molekul 97 kDa dapat menginduksi resistensi terhadap serkaria. Data ini menunjukkan bahwa paramyosin dapat mewakili kandidat vaksin untuk imunisasi terhadap *S. japonicum* (Ramirez *et al.*, 1996). Sebuah studi awal menunjukkan bahwa tikus yang divaksinasi secara intraperitoneal dengan paramyosin murni (tanpa menggunakan bahan pembantu) dapat merangsang 62-86% resistensi terhadap serangan serkaria *S. japonicum* (Ramirez *et al.*, 1996). Antibodi isotipe pada manusia dan sitokin Th2 menunjukkan respon yang baik terhadap paramyosin. Kekurangan protein ini adalah ketersediaan protein tersebut dalam bentuk larutan, mungkin disebabkan karena bentuk protein *coil* terlipin dan ukurannya yang besar. Kesulitan tersebut menyebabkan protein sulit untuk diperoleh dalam jumlah yang cukup banyak.

Sj26GST (26-kDa Gluthatione S Transferase)

Vaksin DNA plasmid *S. japonicum* 26 kDa GST (Sj26GST) yang diberikan kepada tikus dapat menghasilkan pengurangan jumlah cacing dan telur di hepar maupun yang dikeluarkan di feses. Ketika vaksin DNA dikombinasikan dengan interleukin 18 (IL-18), efikasi protektif meningkat (Wei *et al.*, 2008). Vaksin DNA ini memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan jenis imunisasi lain tetapi mereka memiliki beberapa keterbatasan mengenai sistem transfer gen.

Salah satu target yang juga dikembangkan dalam pengembangan vaksin adalah penggunaan enzim protease atau peptidase, yaitu enzim proteolitik yang mewakili sekitar 2 persen dari total jumlah protein yang dimiliki oleh semua jenis organisme (Barrett, 2001). Pada umumnya protease atau peptidase memiliki peran penting dalam proses biologis dalam tubuh parasit, seperti proses penetasan telur, invasi sel/jaringan, penyediaan nutrisi dan penghindaran dari kekebalan tubuh hospes (Mckerrow *et al.*, 2009). Pada kelas trematoda protease bekerja pada permukaan hospes seperti memfasilitasi migrasi, pencernaan protein tuan rumah dan kemungkinan penghindaran diri dari kekebalan hospes (Donnelly *et al.*, 2006).

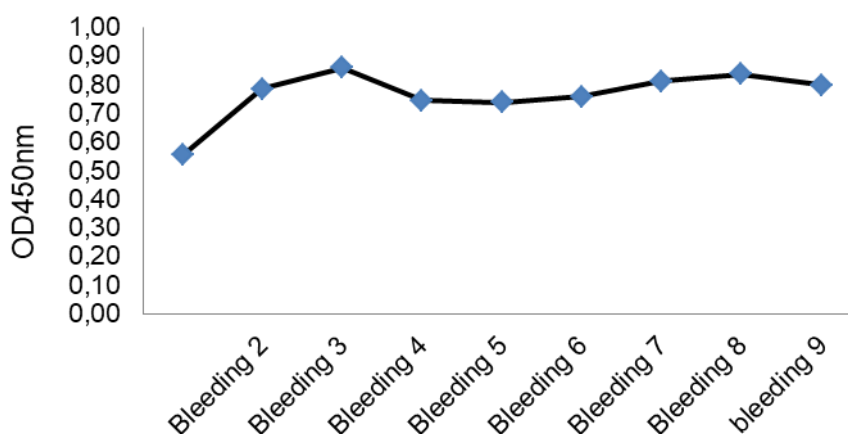
Salter *et al.*, (2000) mengemukakan bahwa pada saat penetrasi jaringan kulit oleh serkaria *Schistosoma mansoni*, ada sepuluh kelenjar yang mengsekresikan zat litik untuk menghancurkan jaringan kulit hospes. Kelenjar tersebut dinamakan kelenjar *acetabular* yang terdapat pada bagian kepala serkaria. Kelenjar ini berpasangan, dan masing-masing pasangan terdiri dari 2 pasang kelenjar *preacetabular* dan 3 pasang kelenjar *post acetabular*. Kedua macam kelenjar ini banyak mengandung kalsium, protein dan enzim (Chen *et al.*, 2002). Salah satu enzim yang terdapat dalam kelenjar tersebut adalah serin protease (Haas *et al.*, 2008). Enzim ini terlibat dalam proses penetrasi serkaria *S. mansoni* dan dikenal dengan nama *Schistosoma mansoni Cercarial Elastase* (SmCE) (Nayak and Kishore, 2013). SmCE merupakan protease yang dominan disekresikan oleh serkaria selama proses invasi pada kulit hospes (Ingram *et al.*, 2011). Berdasarkan analisis proteomik, biokimia dan studi imunolokalisasi pada serkaria *S. mansoni* bahwa *Cercarial Elastase* (CE) mempunyai kemampuan untuk mendegradasi elastin, memotong substrat seperti kolagen tipe IV yang merupakan membran dasar kolagen, fibronectin, laminin dan imunoglobulin secara *in vitro*. Selain itu CE juga mampu memotong substrat lain dalam kulit, termasuk beberapa jenis kolagen, protein serta matriks ekstraselular lainnya (Dalton and Dvorak, 2014). Sebagian besar CE yang terdeteksi dengan analisis SDS-PAGE berada di kisaran 26-37 kDa (Aslam *et al.*, 2008). *Cercarial Elastase* (CE) juga ditemukan pada spesies *Schistosoma* lainnya seperti *S. hematobium* dan *S. douthitti* (Salter *et al.*, 2002).

Berdasarkan potensi berbagai protein yang dimiliki oleh genus *schistosoma* sebagai target molekul untuk protein kandidat vaksin, maka penulis juga telah melakukan kajian terhadap protein serkaria *S. japonicum* strain Lindu yang berpotensi sebagai kandidat vaksin. Adapun hasil kajian yang dilakukan meliputi karakterisasi dan uji imunogenitas protein serkaria cacing *S. japonicum* galur lindu. Berikut dikemukakan hasil kajian yang telah dilakukan: Hasil karakterisasi protein serkaria dengan menggunakan SDS-PAGE (*Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis*), ditemukan protein serkaria *S. japonicum* galur Lindu terdiri dari sembilan pita protein dengan berat molekul antara 25 hingga 100 kDa (100, 70, 65, 60, 50, 45, 40, 30, dan 25 kDa). Sebagai perbandingan (Aslam *et al.*, 2008) menemukan hasil SDS-PAGE dari protein *S. mansoni* pita protein berada pada kisaran 26-37 kDa. Pita protein tersebut teridentifikasi sebagai *Cercariae Elastase* (CE) memiliki spesifisitas tinggi dan rantai samping hidrofobik yang besar. Selain itu (Knudsen *et al.*, 2005) mengidentifikasi 20 pita protein yang terdapat pada protein serkaria *S. mansoni* dengan kisaran 10-220 kDa. Dari beberapa pita protein tersebut, yang berpotensi sebagai kandidat vaksin adalah *Glutathione-S-transferase* 28 kDa (GST 28) atau (Sm28).

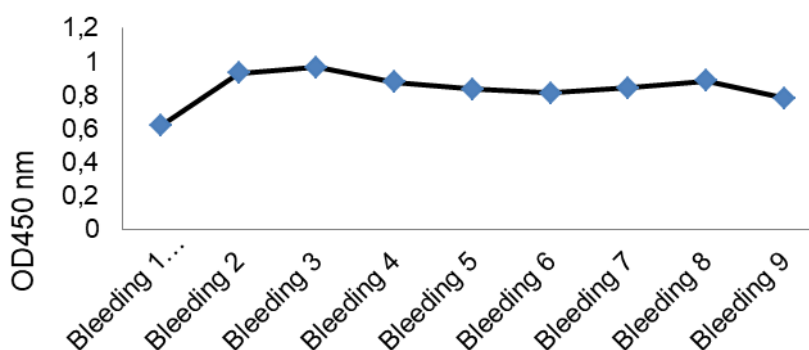
Berdasarkan hasil *western blotting* dari sembilan pita protein yang ditemukan, terdapat dua pita protein yang bersifat imunogenik, yaitu pita protein dengan berat molekul 30 kDa dan 50 kDa yang bereaksi dengan serum dari lima sampel serum penderita yang ada di daerah Lindu. Protein imunogenik inilah yang diduga dapat memicu respon imun untuk memproduksi antibodi IgG anti-protein serkaria. Berdasarkan intensitas kemunculan pita protein pada membran PVDF (*Polyvinylidene fluoride*), protein dengan berat molekul 30 kDa dan 50 kDa merupakan protein spesifik dan paling imunogenik dari serkaria cacing *S.*

japonicum galur Lindu, hal ini disebabkan protein tersebut dikenali oleh antibodi dari empat serum darah pasien schistosomiasis. Protein imunogenik yang didapatkan pada penelitian ini mempunyai kemiripan dengan protein imunogenik hasil penelitian sebelumnya. Chlichlia *et al.*, (2002) pada penelitiannya menemukan protein 31 dan 32 kDa pada *S. mansoni*. Protein tersebut juga berpotensi sebagai vaksin untuk melawan schistosoma (Chen *et al.*, 2014).

Hasil pengukuran titer menggunakan metode ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) yang ditunjukkan pada gambar 1 dan 2, diketahui bahwa dari sembilan kali *bleeding* didapatkan titer antibodi untuk protein 30 kDa berada pada *bleeding* 3 (minggu ke-6) dengan nilai absorbansi tertinggi sebesar 0,860. Pada protein kDa 50 berada pada titer ke-3 (minggu ke-6) dengan nilai absorbansi tertinggi sebesar 0,965.



Gambar 1. Penentuan titer tertinggi antibodi protein 30 kDa serkaria cacing *S. japonicum* galur Lindu. Keterangan: Titer tertinggi antibodi pada *bleeding* ke-3.

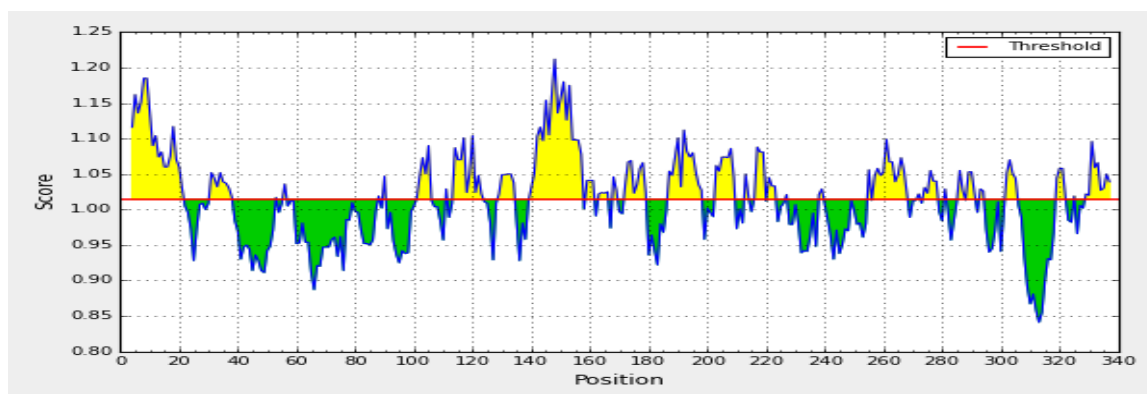


Gambar 2. Penentuan titer tertinggi antibodi protein 50 kDa serkaria cacing *S. japonicum* Galur Lindu. Keterangan: Titer tertinggi antibody pada *bleeding* ke-3.

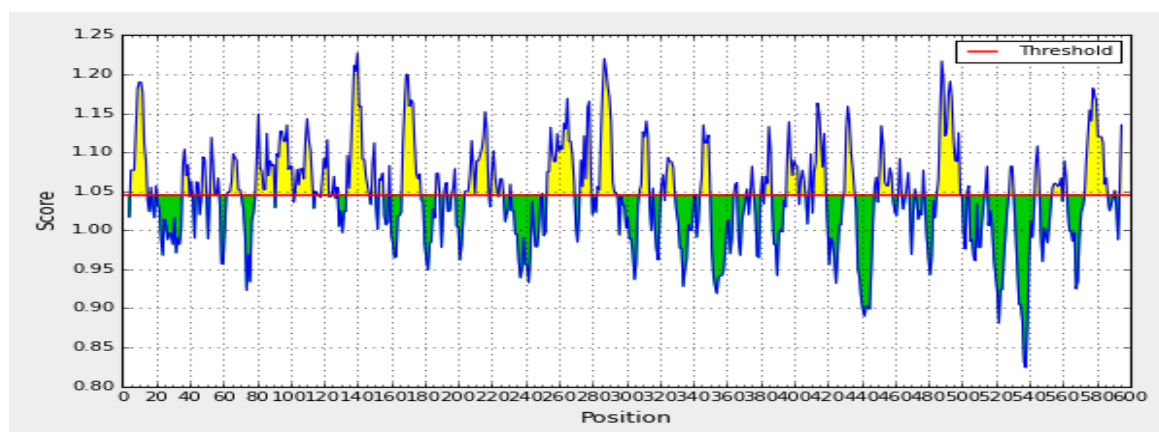
Berdasarkan hasil ELISA dapat disimpulkan bahwa protein antigenik 30 kDa dan 50 kDa bersifat imunogenik karena mampu merangsang sistem imun tubuh tikus galur wistar untuk memproduksi antibodi poliklonal yang spesifik terhadap antigen. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sistem imun primer dapat mengaktivasi sel B native dalam tubuh tikus untuk mengenali dan merespon antigen yang masuk ke dalam tubuh dan membentuk antibodi, hal ini dapat dibuktikan dari gambar 1 dan gambar 2 terlihat adanya kenaikan nilai absorbansi dan titer tertinggi sebesar 0,68 OD (30 kDa) dan 0,96 OD (50 kDa).

Hasil identifikasi dan karakterisasi protein dari pita antigenik 30 dan 50 kDa dan dianalisis dengan *in silico* menggunakan *Kolaskar and Tongaonkar Antigenicity*. Hasil analisis

menunjukkan protein-protein tersebut mempunyai bagian multi-antigenik dengan skor yang bervariasi. Hasil analisis dapat dilihat pada gambar 3 dan 4.



Gambar 3. Diagram antigenisitas protein 30 kDa, protein *Cathepsin B-like cysteine proteinase* dengan analisis *Kolaskar and Tongaonkar Antigenicity*. Keterangan: Bagian yang berwarna kuning merupakan daerah antigenik.



Gambar 4. Diagram antigenisitas protein 50 kDa *hypothetical protein Smp_167790 (Schistosoma mansoni)* dengan analisis *Kolaskar and Tongaonkar Antigenicity*. Keterangan: Bagian yang berwarna kuning merupakan daerah antigenik.

Berdasarkan analisis antigenisitas dan *epitope mapping Cathepsin B-like cysteine proteinase* dan *hypothetical protein Smp_167790* lebih potensial dibandingkan kandidat protein lainnya, kedua protein tersebut bersifat imunogenik dengan multi-epitop sebagai bagian yang berinteraksi dengan antibodi.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Beberapa hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa protein dengan berat molekul tertentu berpotensi dijadikan kandidat vaksin seperti: *S. mansoni 23-kDa antigen (Sm-23)*, Paramyosin protein myofibrillar 97 kDa, Cercarial elastase (CE) 26-37 kDa, Serin Protease Inhibitor (Serp) 89 kDa.
2. Pada *S. japonicum* strain Lindu ditemukan protein dengan berat molekul 30 kDa dan 50 kDa bersifat imunogenik dan merupakan protein yang disekresi yang dibuktikan dengan adanya *signal peptide* dan memiliki antigenitas tinggi, dengan demikian protein 30 kDa dan 50 kDa berpotensi sebagai kandidat vaksin yang dapat dikembangkan untuk melawan schistosomiasis di Indonesia.

Saran

Perlu adanya upaya yang serius dari pemerintah untuk mengembangkan vaksin anti-schistosomiasis di Indonesia, mengingat kecenderungan penggunaan obat praziquantel mengalami resistensi.

DAFTAR RUJUKAN

- Abdulla, M.-H., Lim, K.-C., Sajid, M., McKerrow, J. H. and Caffrey, C. R. (2007) "Schistosomiasis mansoni: novel chemotherapy using a cysteine protease inhibitor.," *PLoS medicine*, 4(1), p. e14. doi: 10.1371/journal.pmed.0040014.
- Aslam, A., Quinn, P., McIntosh, R. S., Shi, J., Ghumra, A., McKerrow, J. H., Bunting, K. A., Dunne, D. W., Doenhoff, M. J., Morrison, S. L., Zhang, K. and Pleass, R. J. (2008) "Proteases from *Schistosoma mansoni* cercariae cleave IgE at solvent exposed interdomain regions," *Molecular Immunology*, 45(2), pp. 567–574. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2007.05.021>.
- Barrett, A. J. (2001) "Proteases," in *Current Protocols in Protein Science*. John Wiley & Sons, Inc. doi: 10.1002/0471140864.ps2101s21.
- Brito, Oliveira, G., Oliveira, S., Street, M., Riengrojpitak, S., Wilson, R. A., Federal, U., Gerais, D. M., Horizonte, B. and Horizonte, B. (2002) "Sm14 gene expression in different stages of the *Schistosoma mansoni* life cycle and immunolocalization of the Sm14 protein within the adult worm," 35(6).
- Chen, L., Rao, K. V. N., He, Y. X. and Ramaswamy, K. (2002) "Skin-stage schistosomula of *Schistosoma mansoni* produce an apoptosis-inducing factor that can cause apoptosis of T cells," *Journal of Biological Chemistry*, 277(37), pp. 34329–34335. doi: 10.1074/jbc.M201344200.
- Chen, L., Tang, L., Zhou, Z., Chen, Y., Luo, Y., Wang, L. and Chen, L. (2014) "Vaccination of goats with 31 kDa and 32 kDa *Schistosoma japonicum* antigens by DNA priming and protein boosting Vaccination of Goats with 31 kDa and 32 kDa *Schistosoma japonicum* Antigens by DNA Priming and Protein Boosting," (May).
- Chlichlia, K., Bahgat, M., Ruppel, A. and Schirmacher, V. (2002). DNA vaccination with asparaginyl endopeptidase (Sm32) from the parasite *Schistosoma mansoni*: anti-fecundity effect induced in mice. *Vaccine* 20: 439–447.
- Cioli, D., Botros, S. S., Wheatcroft-francklow, K., Mbaye, A., Pica-mattoccia, L., Southgate, V., Tchunte, L. T., Rita, A., Seif, S. H., Sabra, A. A., Albin, J., Engels, D. and Doenhoff, M. J. (2004) "Determination of ED 50 values for praziquantel in praziquantel-resistant and -susceptible *Schistosoma mansoni* isolates," *International Journal for Parasitology*, 34, pp. 979–987. doi: 10.1016/j.ijpara.2004.05.001.
- Dalton, J. P. and Dvorak, J. (2014) "Activating the cathepsin B1 of a parasite: A major route with alternative pathways?," *Structure*. Elsevier Ltd, 22(12), pp. 1696–1698. doi: 10.1016/j.str.2014.11.003.
- Doenhoff, M. J. and Pica-mattoccia, L. (2006) "Praziquantel for the treatment of schistosomiasis : its use for control in areas with endemic disease and prospects for drug resistance," pp. 199–210.
- Donnelly, S., Dalton, J. P. and Loukas, A. (2006) "Proteases in Helminth- and Allergen-Induced Inflammatory Responses," *Chem Immunol Allergy*, 90(1), pp. 45–64.
- Driguez, P., Doolan, D. L., Loukas, A., Felgner, P. L. and Mcmanus, D. P. (2010) "Schistosomiasis vaccine discovery using immunomics," pp. 2–6.
- Galvão, A. F., Favre, T. C., Guimarães, R. J. P. S., Pereira, A. P. B., Zani, L. C., Felipe, K. T., Domingues, A. L. C., Carvalho, O. S., Barbosa, C. S. and Pieri, O. S. (2010) "Spatial distribution of *Schistosoma mansoni* infection before and after chemotherapy with two praziquantel doses in a community of Pernambuco , Brazil," *Mem Inst Oswaldo Cruz*,

- Rio de Janeiro*, 105(4), pp. 555–562.
- Garjito, T. A., Sudomo, M., Abdullah, Dahlan, M. and Nurwidayati, A. (2008) “Schistosomiasis in Indonesia: Past and present,” *Parasitology International*, 57(3), pp. 277–280. doi: 10.1016/j.parint.2008.04.008.
- Gnanasekar, M., Salunkhe, A. M., Mallia, A. K., He, Y. X. and Kalyanasundaram, R. (2009) “Praziquantel affects the regulatory myosin light chain of *Schistosoma mansoni*,” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(3), pp. 1054–1060. doi: 10.1128/AAC.01222-08.
- Haas, W., Haeberlein, S., Behring, S. and Zoppelli, E. (2008) “*Schistosoma mansoni*: Human skin ceramides are a chemical cue for host recognition of cercariae,” *Experimental Parasitology*, 120(1), pp. 94–97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2008.06.001>.
- He, Y., Chen, L. and Ramaswamy, K. (2003) “*Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, and *S. japonicum*: early events associated with penetration and migration of schistosomula through human skin,” 102(2002), pp. 99–108. doi: 10.1016/S0014-4894(03)00024-9.
- Hewitson, J. P., Grainger, J. R. and Maizels, R. M. (2009) “Helminth immunoregulation: The role of parasite secreted proteins in modulating host immunity,” *Molecular and Biochemical Parasitology*, 167(1), pp. 1–11. doi: 10.1016/j.molbiopara.2009.04.008.
- Hogg, K. G., Kumkate, S., Anderson, S. and Mountford, A. P. (2003) “Interleukin-12 p40 Secretion by Cutaneous CD11c,” *Society*, 71(6), pp. 3563–3571. doi: 10.1128/IAI.71.6.3563.
- Ingram, J., Knudsen, G., Lim, K. C., Hansell, E., Sakanari, J. and McKerrow, J. (2011) “Proteomic analysis of human skin treated with larval schistosome peptidases reveals distinct invasion strategies among species of blood flukes,” *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(9). doi: 10.1371/journal.pntd.0001337.
- Izhar, A., Sinaga, R. M., Sudomo, M. and Wardiyo, N. D. (2002) “Recent situation of schistosomiasis in Indonesia,” in *Acta Tropica*, pp. 283–288. doi: 10.1016/S0001-706X(02)00020-7.
- Jenkins, S. J., Hewitson, J. P., Jenkins, G. R. and Mountford, a P. (2005) “Modulation of the host ’ s immune response by schistosome larvae,” *Parasite Immunology*, 27(February), pp. 385–393. doi: 10.1111/j.1365-3024.2005.00789.x.Modulation.
- Knudsen, G. M., Medzihradsky, K. F., Lim, K.-C., Hansell, E. and McKerrow, J. H. (2005) “Proteomic Analysis of *Schistosoma mansoni* Cercarial Secretions,” *Molecular & Cellular Proteomics*, 4(12), pp. 1862–1875. doi: 10.1074/mcp.M500097-MCP200.
- Liang, S., Yang, C., Zhong, B. and Qiu, D. (2006) “Re-emerging schistosomiasis in hilly and mountainous areas of Sichuan, China,” *Bulletin of the World Health Organization*, 84(2), pp. 139–144. doi: 10.2471/BLT.05.025031.
- Mckerrow, J. H., Doyle, P. S., Engel, J. C., Podust, L. M., Robertson, S. A., Ferreira, R., Saxton, T., Arkin, M., Kerr, I. D., Brinen, L. S. and Craik, C. S. (2009) “Two approaches to discovering and developing new drugs for Chagas disease,” *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 104(SUPPL. 1), pp. 263–269. doi: 10.1590/S0074-02762009000900034.
- Miyazaki, I. (1991) *An illustrated book of helminthic zoonoses*. Tokyo: International Medical Foundation of Japan.
- Nayak, A. and Kishore, U. (2013) “CHAPTER 12 Pathogenic Persistence and Evasion mechanisms in Schistosomiasis © 2013 Copyright Landes Bioscience and Springer . Not for Distribution © 2013 Copyright Landes Bioscience and Springer . Not for Distribution,” pp. 255–275.
- Rao, K. V. N. and Ramaswamy, K. (2000) “Cloning and expression of a gene encoding Sm16, an anti-inflammatory protein from *Schistosoma mansoni*,” *Molecular and Biochemical Parasitology*, 108(1), pp. 101–108. doi: 10.1016/S0166-6851(00)00209-7.

- Rosmini, Soeyoko and Sumatini, S. (2010) "Penularan schistosomiasis didesa dodolo dan mekarsaridataran tingginapu sulawesi tengah," *Media Litbang Kesehata*, XX(3), pp. 113–117.
- Ross, A. G., Vickers, D., Olds, G. R., Shah, S. M. and McManus, D. P. (2007) "Katayama syndrome," *The Lancet Infectious Diseases*, 7(3), pp. 218–224. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70053-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70053-1).
- Ross, A. G., Vickers, D., Olds, G. R., Shah, S. M. and McManus, D. P. (2017) "Katayama syndrome," *The Lancet Infectious Diseases*. Elsevier, 7(3), pp. 218–224. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70053-1.
- Sajid, M., Rogers, J. and Rajandream, M. (2009) "The genome of the blood fluke *Schistosoma mansoni*," *Nature*, 460(7253), pp. 352–358. doi: 10.1038/nature08160.The.
- Salter, J. P., Choe, Y., Albrecht, H., Franklin, C., Lim, K. C., Craik, C. S. and McKerrow, J. H. (2002) "Cercarial elastase is encoded by a functionally conserved gene family across multiple species of schistosomes," *Journal of Biological Chemistry*, 277(27), pp. 24618–24624. doi: 10.1074/jbc.M202364200.
- Salter, J. P., Lim, K. C., Hansell, E., Hsieh, I. and McKerrow, J. H. (2000) "Schistosome invasion of human skin and degradation of dermal elastin are mediated by a single serine protease," *Journal of Biological Chemistry*, 275(49), pp. 38667–38673. doi: 10.1074/jbc.M006997200.
- Steinmann, P., Keiser, J., Bos, R., Tanner, M. and Utzinger, J. (2006) "Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk," *Lancet*, 6, pp. 411–425. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70521-7.
- Sudomo, M. (1984) "Ecology of schistosomiasis in Indonesia with certain aspects of control," *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 15(4), pp. 471–474.
- Sudomo, M., Pretty and M.D, S. (2007) "Schistosomiasis Control in Indonesia," *Buletin Penelitian Kesehatan*, 35, pp. 36–45.
- Wei F, Liu Q, Gao S, Shang L, Zhai Y, Men J, (2008). Enhancement by IL-18 of the protective effect of a *Schistosoma japonicum* 26 kDa GST plasmid DNA vaccine in mice. *Vaccine*, 26(33):4145–9.
- Zhang, W., Ahmad, G., Torben, W. and Siddiqui, A. A. (2010) "Sm-p80-based DNA vaccine made in a human use approved vector VR1020 protects against challenge infection with *Schistosoma mansoni* in mouse," *Parasite Immunology*, 32(4), pp. 252–258. doi: 10.1111/j.1365-3024.2009.01181.x.