

Tinjauan Pustaka

POTENSI TILAPIA HEP SIDIN 1-5 (TH1-5) PADA IKAN MUJAIR (*OREOCHROMIS MOSSAMBICUS*) SEBAGAI AGEN ANTIVIRAL, NEUROPROTEKTIF, DAN IMUNOMODULATOR: SOLUSI MUTAKHIR PERMASALAHAN JAPANESE ENCEPHALITIS DI BALI

Mahfira Ramadhania, Rido Maulana, Riyan Sopiyan
Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta
Korespondensi: ridomaulana28@gmail.com

ABSTRAK

Japanese encephalitis virus (JEV) adalah penyebab utama dari wabah epidemik ensefalitis di kawasan Asia. Saat ini belum ditemukan obat antivirus yang efektif dalam menangani permasalahan *Japanese encephalitis* (JE). Penelitian terbaru menemukan bahwa terdapat *antimicrobial peptides* (AMPs) yang memiliki aktivitas biologis meliputi aktivitas antimikroba dan imunomodulator untuk menangani permasalahan JE, yaitu tilapia hepcidin 1-5 (TH1-5). Penelitian terakhir menunjukkan bahwa hepcidin juga mampu diproduksi oleh beberapa spesies ikan. Ikan mujair (*Oreochromis mossambicus*) merupakan spesies yang mengandung TH1-5 dalam jumlah besar sehingga banyak dimanfaatkan oleh peneliti untuk mengatasi permasalahan JE. Aktivitas yang dimiliki oleh TH1-5 dalam menangani masalah JE antara lain: aktivitas antivirus, neuroprotektif, antioksidan, imunomodulator, merangsang pembentukan antibodi anti-JEV, dan aktivitas lain seperti penurunan ekspresi gen yang berhubungan dengan sekresi sitokin-sitokin proinflamasi dan proteksi dari infeksi JEV yang telah diuji secara *in vivo*. Dengan demikian, dengan pemanfaatan yang maksimal dari TH1-5 sebagai *double deal* penatalaksanaan preventif dan kuratif diharapkan dapat meminimalkan insiden kasus JE, mencegah transmisi JE pada turis, dan mewujudkan *safety travelling* di Indonesia, khususnya Bali.

Kata kunci: *Japanese encephalitis virus*, Ikan Mujair (*Oreochromis mossambicus*), antiviral, neuroprotektif, imunomodulator, *Safety Travelling*, Bali.

ABSTRACT

Japanese encephalitis virus (JEV) is a major cause of epidemic encephalitis epidemic in Asia. Current antiviral drugs have not been found effective in dealing with problems of *Japanese encephalitis* (JE). Recent research found that there are antimicrobial peptides (AMPS), which have biological activity including antimicrobial activity and immunomodulatory activities to address the tilapia hepcidin JE 1-5 (TH1-5). TH1-5 have a great potential as an agent that has antimicrobial and immunomodulatory effects of these. Recent research shows that hepcidin also capable of being produced by several species of fish. Tilapia fish (*Oreochromis mossambicus*) is a species of fish that contain TH1-5 in a large number so it is widely used by researchers to overcome the JE problems. TH1-5's activities in dealing with JE included in the preventive and curative, among others: the activity of antiviral, neuroprotective, antioxidant, stimulates formation of anti-JEV, and other activities such as decreased expression of genes associated with secretion of proinflammatory cytokines, and protection from JEV infection has been tested *in vivo*. Thus, TH1-5 can be utilized as a double deal preventive and curative management to minimize the incidence of JE, prevent the transmission of JE in tourists, and realize the safety traveling in Indonesia, especially Bali.

Keywords: *Japanese encephalitis virus*, Mujair fish (*Oreochromis mossambicus*), antiviral, neuroprotective, immunomodulatory, *Safety Travelling*, Bali.

*Dipresentasikan pada Final Lomba Poster Ilmiah Scientific Atmosphere Fakultas Kedokteran Universitas Udayana (UNUD), Bali 2012

PENDAHULUAN

Japanese encephalitis virus (JEV) adalah penyebab utama dari wabah epidemik ensefalitis di kawasan Asia. Virus ini termasuk dalam genus flavivirus dari famili flaviviridae. Terdapat sekitar 35.000-50.000 kasus *Japanese encephalitis* (JE) di Asia dan 10.000 kasus dilaporkan mengalami kematian akibat infeksi JE.⁽¹⁾ Penelitian terakhir berbasis *hospital-surveillans* di Bali pada tahun 2003 menunjukkan bahwa terdapat sekitar 599.120 anak-anak kurang dari 12 tahun yang menderita JE.⁽²⁾ *Culex tritaeniorhynchus* merupakan vektor nyamuk utama dari infeksi JE.⁽³⁾ Nyamuk tersebut meletakkan telurnya di sawah padi dan nyamuk yang menetas akan menjadi vektor dari virus *Japanese encephalitis*.

Saat ini belum ditemukan obat antivirus yang efektif dalam menangani permasalahan JE. Pencegahan JE saat ini adalah menggunakan vaksin, tetapi vaksinasi JE dengan tiga kali regimen selama setahun memiliki beberapa kelemahan. Vaksinasi JE yang berasal dari otak tikus dapat menginduksi timbulnya reaksi neurologis yang tidak diinginkan. Selain itu, harganya yang cukup mahal dan interval jadwal pemberian vaksin yang cukup lama menyebabkan *lost follow up* terhadap individu sehingga menyebabkan gagalnya program vaksinasi. Oleh karena itu, perlu dikembangkan pencegahan yang terjangkau, *single-dose*, dan tidak memerlukan jangka waktu pemberian vaksin yang terlalu lama.⁽⁴⁾

Penelitian terbaru menemukan bahwa terdapat *antimicrobial peptides* (AMPs) yang memiliki aktivitas biologis meliputi aktivitas antimikroba dan aktivitas imunomodulator untuk menangani permasalahan JE, yaitu tilapia hepcidin1-5 (TH1-5).⁽⁵⁾ Penelitian

terakhir menunjukkan bahwa hepsidin juga mampu diproduksi oleh beberapa spesies ikan. Ikan mujair (*Oreochromis mossambicus*) merupakan spesies ikan yang mengandung TH1-5 dalam jumlah besar sehingga ikan ini banyak dimanfaatkan oleh peneliti untuk mengatasi permasalahan JE.

Hepsidin yang terdapat pada *Oreochromis mossambicus* memiliki aktivitas antimikroba dan peningkatan ekspresinya pada hati berkaitan dengan adanya infeksi.⁽⁶⁾ Hal tersebut mengindikasikan selain mereka berperan dalam sistem imunitas bawaan, tetapi juga berperan dalam aktivitas antimikroba. TH1-5 yang banyak terkandung di dalam *Oreochromis mossambicus* mampu memodulasi *Socs-6*, *Toll-like receptor-1* (TLR 1), *fIR-7*, *caspase-4*, *interferon* (IFN)- β 1, ATF-3, dan gen responsif yang melindungi dari infeksi JEV. Selain itu, TH1-5 mampu memodulasi ekspresi dari IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, TNF, IFN- γ dan *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1) yang mempengaruhi transkripsi dan translasi virus. Hal tersebut membuktikan bahwa TH1-5 memiliki aktivitas sebagai antiviral, neuroprotektif, anti inflamasi, dan imunomodulator. Hasil ini menjadikan TH1-5 menjadi agen yang menjanjikan untuk mengatasi infeksi JEV. Selain itu, TH1-5 mempunyai efek samping yang minimal dan tidak mengakibatkan kerusakan pada sel lain atau binatang percobaan.

Ikan mujair sendiri sangat mudah didapatkan dikarenakan penyebaran ikan mujair meliputi sebagian besar daerah perairan di Indonesia. Selain itu, pemanfaatan ikan mujair sebagai terapi kuratif dan preventif pada JEdi Indonesia dapat meningkatkan sektor ekonomi bagi masyarakat disamping sektor medis. Hal

ini dibuktikan dengan keuntungan yang dapat diperoleh dari budidaya ikan mujair. Perkiraan analisis keuntungan kotor budidaya ikan mujair di Indonesia adalah sebesar Rp644.160,00 dengan memperhitungkan biaya bibit, sewa kolam, pakan, obat, dan pupuk.⁽⁷⁾

Berdasarkan latar belakang di atas, maka karya tulis ilmiah ini disusun dengan harapan mampu memberikan solusi akan permasalahan JE yang masih menjadi penyakit endemik di Indonesia. Selain itu, para turis yang berasal dari berbagai mancanegara dapat dengan aman melakukan perjalanan ke Indonesia tanpa harus khawatir terjangkit penyakit JE.

ANALISIS DAN SINTESIS

Hepcidin

Hepcidin pertama kali ditemukan pada tahun 2000 pada urin manusia dan serum oleh seorang ilmuwan bernama Tomas Ganz. Hepcidin menekan penyerapan besi di usus serta pemindahannya di plasenta dan juga pembebasan besi dari makrofag melalui interaksi dengan feroprotein. Jika kadar besi plasma tinggi, sintesis hepcidin meningkat, begitupun sebaliknya. Protein ini dapat berperan penting dalam hemokromatis dan juga pada anemia defisiensi besi.⁽⁹⁾

Regulasi hepcidin pada tubuh manusia dipengaruhi oleh tiga mekanisme, yaitu inflamasi, asupan besi yang menginduksi produksi hepcidin, dan aktivitas eritropoiesis yang menekan produksi hepcidin. Pada inflamasi, terjadi peningkatan IL-6 yang kemudian akan meningkatkan *hepcidin promoter* yang pada akhirnya akan meningkatkan produksi hepcidin.⁽¹⁰⁾ Regulasi hepcidin via asupan besi dimediasi oleh

reseptor pada permukaan hepatosit, yaitu HFE dan hemojuvelin yang mekanismenya belum dapat diketahui secara pasti.⁽¹¹⁾ Mekanisme terakhir adalah regulasi hepcidin melalui aktivitas eritropoiesis. Saat ini mekanisme ini belum dapat dijelaskan secara terperinci, tetapi sejauh yang dapat dimengerti adalah penurunan produksi hepcidin mampu meningkatkan aktivitas eritropoiesis melalui sinyal yang belum teridentifikasi yang berasal dari sumsum tulang.⁽¹²⁾

Banyak penelitian telah dilakukan untuk mengetahui aktivitas antimikroba yang dimiliki hepcidin serta sumber hepcidin lain yang potensial. Sampai saat ini, telah diketahui bahwa ikan merupakan sumber hepcidin yang paling potensial. Sama seperti sifat hepcidin pada umumnya, hepcidin yang terdapat pada ikan memiliki aktivitas antimikroba dan peningkatan ekspresinya pada hati berkaitan dengan adanya infeksi serta diinduksi pula oleh peningkatan Fe.^(6,13) Hal tersebut mengindikasikan bahwa selain mereka berperan dalam sistem imunitas bawaan, tetapi juga berperan dalam aktivitas antimikroba.⁽¹⁴⁾

Hepcidin telah banyak diidentifikasi di banyak ikan (*Perciformes*, *Cypriniformes*, *Siluriformes*, *Oreochromis*, *Gadiformes*, dan *Salmoniformes*). Struktur gen dan sekuens gen hepcidin telah ditemukan pada ikan dan mamalia. Gen hepcidin pada ikan terdiri atas tiga ekson yang dipisahkan oleh dua intron dan disandikan dalam sebuah *prepropeptide* yang terdiri atas sinyal peptida yang tinggi. Hepcidin pada ikan dibagi menjadi dua kluster dengan menggunakan analisis filogenetik.⁽¹⁵⁾ Sebagian besar hepcidin pada ikan diekspresikan di hati, tetapi ekspresi hepcidin pada ikan juga dapat ditemukan pada limfa,

ginjal bagian anterior, darah pada ginjal, esofagus, perut, usus, jantung, otot, gonad, insang, dan kulit. Pada ikan, ekspresi hepsidin diinduksi oleh bakteri, inflamasi, vaksinasi, dan poly:C (*double-stranded RNA molecule*). Pada ikan mujair (*Oreochromis mossambicus*), hepsidin diekspresikan dalam tiga bentuk, yaitu TH2-3 dengan sebuah amino-terminal (sekuens Q-S-HL-S-L), TH1-5, dan TH2-2. TH1-5 berperan aktif dalam melawan infeksi bakteri gram positif. TH2-3 berperan aktif dalam melawan infeksi bakteri gram negatif. Adapun TH2-2 adalah bentuk hepcidin yang tidak aktif.⁽¹⁶⁾

Isolasi TH1-5 dari Ikan Mujair

Ikan mujair (*Oreochromis mossambicus*) diperoleh dari tambak ikan air tawar. Ikan diinjeksi melalui intra-peritoneal dengan 20 µg LPS (lipopolisakarida) dalam 100 µL larutan fisiologis *saline* steril. Sampel jaringan diambil dari hati, limpa, ginjal, usus, otak, jantung, insang, lambung, dan otot ikan kemudian disimpan secara terpisah dan dibekukan segera dalam nitrogen cair pada suhu -80° C. Ekspresi dari mRNA tilapia hepcidindi jaringan, lipopolisakarida, dan asam poliinosinik-polisitidilik (poly I:poly C) ditentukan dengan perbandingan transkripsi-balik (*reverse-transcription*) dari *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Rantai RNA ditranskripsi terbalik ke DNA komplemennya (*complementary DNA*, atau cDNA) dengan menggunakan enzim *reverse transcriptase* sehingga cDNA teramplifikasi. Proses PCR dilakukan melalui beberapa siklus yaitu pada suhu 60,8° C selama dua menit, 95,8° C selama 10 menit diikuti dengan 40 siklus denaturasi pada suhu 95,8°C.⁽¹⁷⁾ Hasil dari analisis distribusi jaringan menunjukkan

ekspresi mRNA TH1-5 yang tinggi di hati dan ginjal. Analisis imunohistokimia dengan antiserum poliklonal TH1-5 (menggunakan antibodi poliklonal kelinci) menunjukkan bahwa peptida ini terlokalisasi di limpa dan ginjal.⁽¹⁸⁾

Potensi Ikan Mujair(*Oreochromis mossambicus*) dalam Sektor Ekonomi

Dengan memanfaatkan TH1-5 yang terdapat pada *Oreochromis mossambicus*, disamping dapat memberikan solusi kuratif dan profilaksis pada *Japanese encephalitis*, diharapkan juga dapat meningkatkan sektor ekonomi masyarakat luas di Indonesia. Dengan demikian, pemanfaatan ikan ini dapat memberikan dua keuntungan, yaitu keuntungan dari sektor medis dan keuntungan dari sektor ekonomi. Keuntungan dari sektor ekonomi dapat berasal dari budidaya ikan mujair dan penjualan ikan mujair. Dengan mempertimbangkan biaya bibit, sewa kolam, pakan, obat hama, dan pupuk, keuntungan budidaya ikan mujair per bulan dapat mencapai Rp644.160,00.⁽⁷⁾

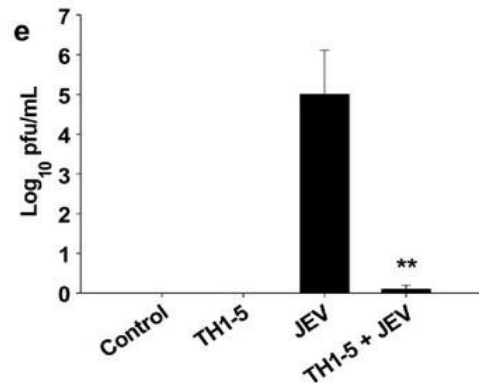
Indonesia memiliki perairan yang terdiri dari sungai, rawa, danau alam dan buatan yang hampir mendekati 13 juta ha. Hal tersebut merupakan potensi alam yang sangat baik bagi pengembangan usaha perikanan khususnya ikan mujair di Indonesia. Di samping, itu, banyak potensi lain yang bermanfaat seperti penelitian dalam bidang medis yang menggunakan ikan mujair. Oleh karena itu, budidaya ikan mujair diharapkan dapat meningkatkan perekonomian masyarakat dan TH1-5 yang terkandung dalam ikan mujair tersebut dapat bermanfaat dalam sektor medis khususnya untuk menanggulangi masalah *Japanese encephalitis* di Indonesia.

TH1-5 sebagai Terapi Kuratif dan Preventif JE

TH1-5 lebih dikenal sebagai antibakteri terutama bakteri gram positif. TH1-5 juga memiliki aktivitas lain yang menguntungkan dalam mengatasi masalah JE yang disebabkan oleh virus. Aktivitas TH1-5 sebagai terapi kuratif dan preventif JE antara lain sebagai antivirus, neuroprotektif, merangsang pembentukan antibodi anti JEV, dan aktivitas lain seperti penurunan ekspresi gen yang berhubungan dengan sekresi sitokin-sitokin proinflamasi, dan proteksi dari infeksi JEV yang telah diuji secara *in vivo*.⁽¹⁹⁾

Aktivitas antivirus yang dimiliki TH1-5 telah dibuktikan oleh para peneliti di Taiwan. Pada penelitian tersebut otak binatang percobaan yang telah diinfeksi oleh JEV mengandung banyak *positive cell* yang merupakan protein spesifik JEV. Hal ini menandakan aktivitas aktif dari virus. Untuk mengamati perubahan yang terjadi, 200 µg/mL TH1-5 diinjeksi ke dalam binatang percobaan yang sebelumnya telah diinfeksi JEV. Hasil dari pengamatan tersebut didapatkan penurunan jumlah *positive cell* dalam otak binatang percobaan. Hasil ini membuktikan bahwa TH1-5 mampu menghapus ekspresi protein virus. Penelitian lain dilakukan melalui percobaan *in vivo* dengan mengukur titer virus. Hasilnya, terdapat penurunan titer virus yang signifikan pasca pemberian TH1-5 (**Gambar 1**). Bukti lain yang didapatkan terkait dengan aktivitas antivirus TH1-5 terlihat dari penurunan *viral load* dan replikasi virus di otak, penurunan kematian neuron, dan penurunan inflamasi sekunder yang biasanya mengikuti infeksi JEV.⁽¹⁹⁾ Aktivitas antivirus yang dimiliki TH1-5 ini bisa dimanfaatkan sebagai terapi kuratif

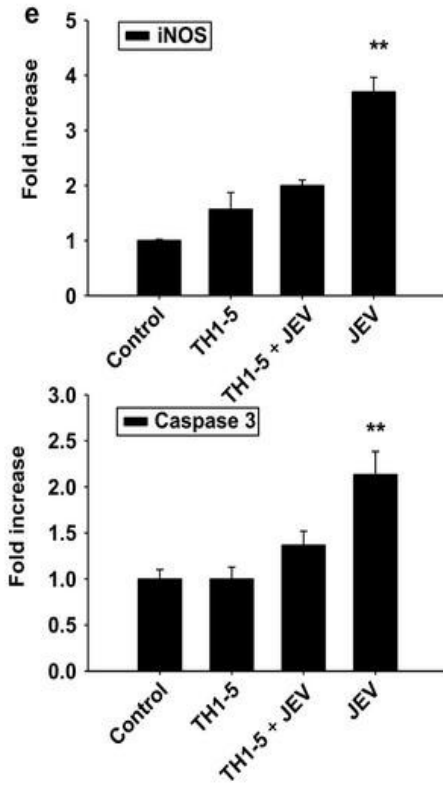
bagi penderita *Japanese encephalitis*. Hal ini memungkinkan pengaplikasian TH1-5 sebagai terapi kuratif untuk penderita *Japanese encephalitis*.



Gambar 1. Penurunan titer JEV setelah pemberian TH1-5 ** (Huang *et al.*, 2011)

Infeksi JEV selalu disertai oleh apoptosis dari neuron.⁽²⁰⁾ Hal ini bisa dijadikan sebagai hal penting lain yang harus diperhatikan sehubungan dengan penanganan infeksi JE. Dalam kinerjanya, TH1-5 mampu menyelamatkan integritas neuron setelah terjadi penurunan gliosis yang diakibatkan oleh infeksi JEV. Aktivitas tersebut berkaitan dengan efek neuroprotektif yang dimiliki oleh TH1-5. Saat terjadi infeksi JE terjadi peningkatan ekspresi protease aktif. Percobaan yang dilakukan membuktikan bahwa injeksi TH1-5 mampu menurunkan ekspresi *caspase-3* aktif sehingga TH1-5 dapat memberikan efek neuroprotektif (**Gambar 2**) Efek lain yang berkaitan dengan sifat neuroprotektif yang dimiliki oleh TH1-5 berhubungan dengan aktivitas antioksidatif yang dimiliki oleh TH1-5. Dari hasil penelitian didapatkan peningkatan ekspresi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) pada binatang percobaan yang diinfeksi oleh JEV. Namun, ekspresi iNOS mampu diturunkan dengan pemberian TH1-5 sehingga hal ini

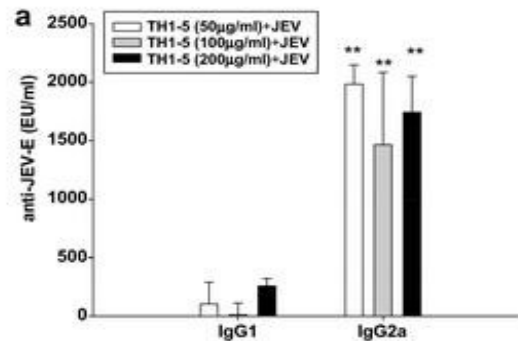
membuktikan bahwa TH1-5 juga memiliki aktivitas antioksidatif yang membantu aktivitas neuroprotektif TH1-5 (**Gambar 2**).⁽¹⁹⁾ Aktivitas TH1-5 seperti ini memungkinkan penggunaan TH1-5 sebagai agen profilaksis untuk mencegah infeksi JEV.



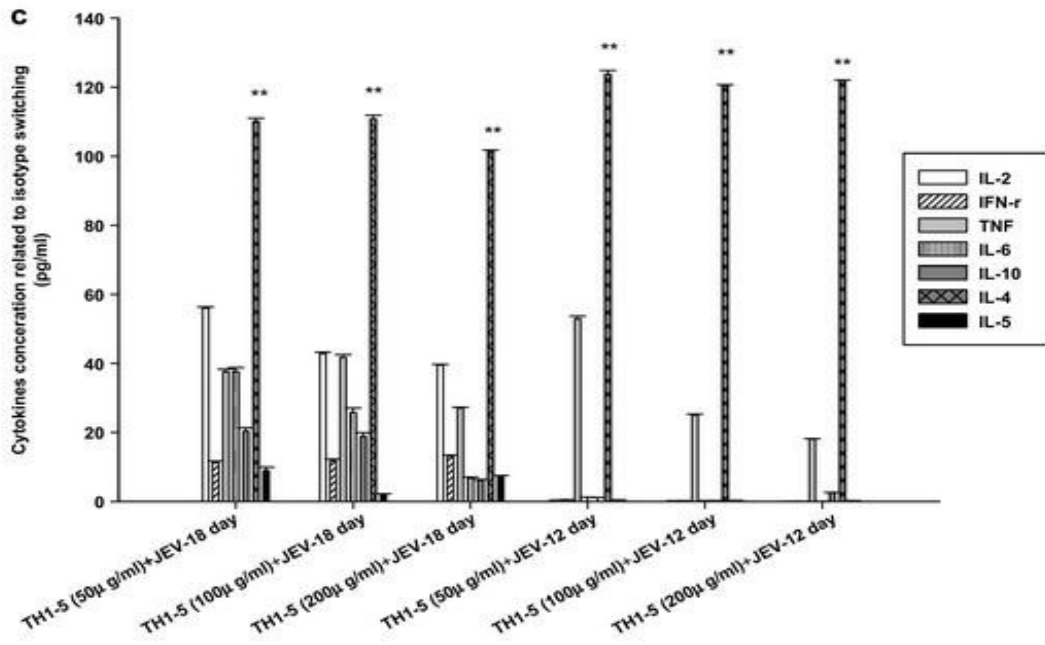
Gambar 2. TH1-5 menurunkan ekspresi protein caspase-3 dan iNOS (Huang *et al.*, 2011)

Aktivitas lain dari TH1-5 yang sangat penting terutama dalam hal preventif adalah aktivitas imunomodulator yang mampu dilakukan oleh TH1-5. Peneliti yang sama melakukan percobaan untuk mengetahui efek imunomodulator yang dimiliki oleh TH1-5. Hasilnya bahwa TH1-5 mampu merangsang imunitas baik pada infeksi primer maupun infeksi sekunder dari JEV serta mampu menginduksi respon selular dan humoral. Pada penelitian tersebut ditemukan

peningkatan produksi IgG2a setelah dilakukan injeksi TH1-5 terhadap binatang percobaan yang telah diinfeksi JEV sebelumnya (**Gambar 3**). Hal ini menandakan bahwa TH1-5 mengaktifasi sel T helper 1 (Th1) untuk merespon infeksi JEV. Aktivasi sel Th1 ini terjadi pada hari ke-4, sedangkan pada hari ke 18-21 terjadi peningkatan sekresi IL-4 yang mengindikasikan terjadinya aktivasi dari sel T helper 2 (Th2) (**Gambar 4**). Aktivasi sel Th2 berperan dalam pembentukan imunitas adaptif.⁽¹⁹⁾ Penelitian lain dilakukan secara invitro untuk mengetahui produksi antibodi anti-JEV. Hasilnya, terjadi peningkatan antibodi pada serum terutama pada dosis 200µg/mL TH1-5 + JEV. Penelitian lain membuktikan bahwa *survival rate* tikus pada infeksi sekunder JEV dengan injeksi TH1-5 mencapai 100% pada dosis 200µg/mL. Hal ini diduga disebabkan karena pada dosis yang ideal JEV akan diinaktivasi oleh TH1-5 sehingga secara tidak langsung tubuh disediakan antigen untuk pembentukan antibodi sehingga mampu melindungi tubuh dari infeksi sekunder JEV.⁽¹⁹⁾ Aktivitas imunomodulator seperti ini bisa dimanfaatkan dalam upaya preventif sebagai usaha penanganan masalah JE.



Gambar 3. Peningkatan produksi IgG2a setelah pemberian TH1-5 (Huang *et al.*, 2011)



Gambar 4. Peningkatan sekresi IL-4 setelah pemberian TH1-5 (Huang *et al.*, 2011)

Efek lain yang dihasilkan dan mendukung pengaplikasian TH1-5 sebagai solusi permasalahan JE adalah penurunan gen yang berhubungan dengan sekresi sitokin-sitokin proinflamasi dan proteksi infeksi JEV *in vivo*. TH1-5 terbukti dapat menurunkan ekspresi gen-gen yang berperan dalam produksi sitokin proinflamasi seperti STAT 1, STAT 2, IFN β 1, MX1, IFN α 5, IL-6. Akibatnya TH1-5 mampu menghambat secara efektif sitokin-sitokin proinflamasi. Upaya lain yang dilakukan oleh TH1-5 adalah pencegahan peningkatan aktivasi mikroglial akibat infeksi JEV karena jika peningkatan ini tidak dicegah, maka akan mempengaruhi patogenesis JEV sehingga akan mencetuskan kerusakan lebih lanjut

bagi organ lain. Dengan demikian, aktivitas TH1-5 akan mencegah penyakit neurodegeneratif akibat infeksi JEV.⁽¹⁹⁾ Uji toksisitas telah dilakukan dengan menginjeksi tikus dengan TH1-5. Hasilnya adalah tidak

ditemukan efek toksik pada tikus sehingga penggunaannya aman.

Semua aktivitas antimikroba dan sifat-sifat yang dimiliki oleh TH1-5 bisa dimanfaatkan sebagai solusi permasalahan terkait *Japanese encephalitis*. Sifat antivirusnya dapat dimanfaatkan sebagai terapi kuratif, sedangkan sifat neuroprotektif dan imunomodulator bisa dimanfaatkan sebagai usaha preventif. Selain itu, efek penurunan ekspresi gen yang terkait sekresi sitokin-sitokin proinflamasi serta aktivitas proteksi yang dilakukan TH1-5 terhadap infeksi JEV akan menambah nilai positif penggunaan TH1-5.

Rencana Pemanfaatan TH1-5 untuk Mewujudkan *Safety Travelling* di Bali

Indonesia sebagai negara agraris dan maritim tidak dapat lepas dari industri pertanian maupun perikanan. Komoditas ikan air tawar maupun laut Indonesia juga sangat melimpah sehingga sangat potensial untuk

dikembangkan selain sebagai bahan pangan. Masalahnya adalah selama irigasi persawahan masih ada, transmisi JE oleh nyamuk *Culex tritaeniorhyncus* juga dapat terus berkembang. Kasus JE yang tidak ditangani dengan baik pada saat musim tertentu dapat menimbulkan kasus luar biasa atau wabah JE di Bali yang dapat menyebabkan keluarnya *travel warning* dari negara lain. Selain itu, ikan mujair (*Oreochromis mossambicus*) yang siklus reproduksinya cepat dapat berkembang biak dan menyebabkan ledakan populasi apabila tidak dimanfaatkan secara maksimal. Oleh karena itu, pemanfaatan ikan mujair yang mengandung TH1-5 sebagai terapi JE sangat potensial dalam mengatasi permasalahan tersebut.

TH1-5 dapat digunakan sebagai upaya preventif maupun kuratif dalam penatalaksanaan JE. Implementasinya, tindakan preventif dilakukan dengan pemberian vaksin tilapia hepcidin pada anak maupun orang dewasa serta turis domestik dan mancanegara sebelum melakukan kunjungan ke Bali yang merupakan daerah endemis. Vaksin tilapia TH1-5 JE diberikan secara intraperitoneal (IP) sebanyak 200µg. Vaksin TH1-5 ini juga dapat mengatasi masalah vaksinasi JE yang selama ini ditemukan karena vaksin ini mempunyai harga yang cukup mahal dan harus diberikan dalam tiga kali regimen sehingga menyebabkan kegagalan *follow up* vaksinasi.

Selain sebagai upaya preventif, TH1-5 dapat berperan sebagai agen antiviral, dan bersifat neuroprotektif sehingga berfungsi sebagai terapi kuratif yang efektif dalam mengatasi infeksi JE serta mencegah komplikasi yang dapat muncul akibat infeksi. Terapi TH1-5

diberikan dengan dosis yang sama seperti vaksin, yaitu secara IP sebanyak 200µg.

Sebagai rencana jangka panjang, pemerintah atau lembaga kesehatan dapat bekerja sama dengan pengusaha ikan mujair dalam memproduksi TH1-5. Terdapat dua opsi dalam pelaksanaannya. Pertama, dengan membudidayakan ikan atau melakukan kerjasama dengan pengusaha ikan dengan cara hanya mengambil hati dan ginjal ikan mujair, kemudian dagingnya dapat diolah oleh industri makanan olahan dan industri lainnya. Keuntungannya adalah sampel yang didapat lebih banyak meskipun opsi ini memerlukan modal yang lebih banyak. Kedua, hati dan ginjal dapat diperoleh dari limbah hasil olahan mujair di industri makanan yang menggunakan mujair. Pada opsi ini, modal yang diperlukan akan lebih sedikit namun pengumpulan sampel juga akan lebih sulit.

Sebagai tambahan, *standard operating procedure* keimigrasian Bali dapat menganjurkan pemberian vaksin JE pada turis yang berkunjung ke Bali dan menetap selama minimal dua minggu. Vaksin diberikan tiga minggu sebelum keberangkatan ke Bali. Dengan pemanfaatan yang maksimal dari TH1-5 sebagai *double deal* penatalaksanaan preventif dan kuratif, diharapkan dapat meminimalkan insiden kasus JE, mencegah transmisi JE pada turis, dan mewujudkan *safety travelling* di Indonesia khususnya Bali.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis ucapkan kepada pembimbing karya tulis, yaitu dr. Anwar Wardy Warongan, Sp.S, DFM(K) dan Dekan Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta, dr. Toha Muhaimin, M.Sc.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hua, Rong, Chen, Na-Sha. 2010. Identification and characterization of a virus-specific continuous B-cell epitope on the PrM/M protein of Japanese Encephalitis Virus: potential application in the detection of antibodies to distinguish Japanese Encephalitis Virus infection from West Nile Virus and Dengue Virus infections. *Virology Journal* :PubMed.
2. Zhang, Wei, Ding, Tianbing.2010.Identification of a Mutated BHK-21 Cell Line That Became Less Susceptible to Japanese Encephalitis Virus Infection. *Virology Journal* : PubMed
3. Komang Kari,dkk.2006.A hospital-based surveillance for Japanese encephalitis in Bali, Indonesia.Biomed Central Ltd: Seoul
4. Wiwanitkit, Viroj. 2009. Development of a vaccine to prevent Japanese encephalitis: a brief review. Thailand: Dovepress, *International Journal of General Medicine*
5. Nuang, Hang, Rajanbabu, Venugopal,dkk.2011.Modulated of the immune related gene responses to Protect Mice Against Japanese Encephalitis Virus Using Antimicrobial Peptide, Tilapia Hecpidin (TH1-5).Marine Research Station : Taiwan
6. Shike, H., Lauth, X., Westerman, M.E., Ostland, V.E., Carlberg, J.M., Van Olt, J.C., Shimizu, C., Bulet, P., Burns, J.C., 2002. *Bass hepcidin is a novel antimicrobial peptide induced by bacterial challenge*. *European Journal of Biochemistry* 269, 2232–2237
7. Menegristek Bidang Pendayagunaan dan Pemasyarakatan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi.2000.Budidaya Ikan Mujair (*Oreochromis mossambicus*). Bappenas : Jakarta.
8. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T (March 2001). "*Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver*". *J. Biol. Chem.* **276** (11): 7806–10.
9. Murray, Robert K; dkk.2009. *Biokimia Harper Edisi 27*.Jakarta : EGC
10. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, Bogdanos D, Tsimirika K, MacFarlane J, Goldberg YP, Sakellaropoulos N, Ganz T, Nemeth E: *Hepcidin in iron overload disorders*.*Blood* 105: 4103–4105, 2005
11. Lin L, Valore EV, Nemeth E, Goodnough JB, Gabayan V, Ganz T: *Iron transferrin regulates hepcidin synthesis in primary hepatocyte culture through hemojuvelin and BMP2/4*. *Blood*110: 2182–2189, 2007
12. Vokurka M, Krijt J, Sulc K, Necas E: *Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis*.*Physiol Res* 55: 667–674, 2006
13. Hu, X., Camusb, A.C., Aono, S., Morrison, E.E., Dennis, J., Nusbaum, K.E., Judd, R.L., Shi,J., 2007. *Channel catfish hepcidin expression in infection and anemia*. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 30, 55–69.

14. Wang, Ke Jian; et al., 2009 ; *Hepcidin gene expression induced in the developmental stages of fish upon exposure to Benzo[a]pyrene (BaP)*. Marine Environmental Research 67. 159–165
15. Douglas, S. E., J. W. Gallant, R. S. Liebscher, A. Dacanay, and S. C. M. Tsoi. 2003. Identification and expression analysis of hepcidin-like antimicrobial peptides in bony fish. *Developmental & Comparative Immunology* 27:589-601.
16. Huang, P. H., J. Y. Chen, and C. M. Kuo. 2007. Three different hepcidins from tilapia, *Oreochromis mossambicus*: Analysis of their expressions and biological functions. *Molecular Immunology* 44:1922-1934.
17. Wang, Ke-Jian et al. 2008. *Cloning and expression of a hepcidin gene from a marine fish (Pseudosciaena crocea) and the antimicrobial activity of its synthetic peptide*. Xiamen: State Key Laboratory of Marine Environmental Science, College of Oceanography and Environmental Science, Xiamen University, China
18. Huang, Pao-Hsian; Chen, Jyh-Yih; Kuo, Ching-Ming. 2006. *Three Different Hepcidins from Tilapia, Oreochromis mossambicus: Analysis of Their Expressions and Biological Functions*. Taiwan: Marine Research Station, Institute of Cellular and Organismic Biology, Academia Sinica.
19. Huang, Han-Ning et al., 2011, *Modulation of the Immune-Related Gene Responses to Protect Mice Against Japanese Encephalitis Virus Using the Antimicrobial Peptide, Tilapia Hepcidin 1-5*, Institute of cellular and Organism Biology, Academia Sinica, Nanking, Taipei 115, Taiwan
20. Mishra, MK et al., 2007, *Neuroprotection Coferred by Astrocytes is insufficient to Protect Animals from Succumbing to Japanese Encephalitis*. *Neurochem Int* ; 448: 196-9.