

Artikel Review

**Penelitian Vaksin Dengue : Tantangan dan Peluang  
Dengue Vaccine Research: Challenges and Opportunities**

Umrohtin, Rina Fajri Nuwarda

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran,

Jl. Raya Bandung, Sumedang Km. 21 Jatinangor 45363 Telp./Fax. (022) 779 6200

[umrohtin@yahoo.co.id](mailto:umrohtin@yahoo.co.id)

**Abstrak**

Demam berdarah merupakan salah satu penyakit yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia khususnya di wilayah tropis dan subtropis. Penyebaran penyakit ini disebabkan oleh virus dengue melalui perantara nyamuk. Angka kejadian penyakit ini terus meningkat selama beberapa dekade terakhir. Upaya dalam pemberantasan penyakit ini telah dilakukan, akan tetapi tidak ada vaksin yang berlisensi yang aman dan efektif untuk mengobati infeksi dengue ini. proses Review ini dilakukan untuk mengetahui perkembangan vaksin dengue saat ini yang dilakukan dengan mencari bahan dari berbagai sumber dengan menggunakan mesin pencari Google di internet. Hasilnya menunjukkan bahwa terdapat beberapa kandidat vaksin yang tengah diuji baik secara klinik maupun preklinik. Akan tetapi terdapat kendala dalam tahap pengembangan vaksin ini diantaranya, patogenesis virus yang belum diketahui secara pasti dan juga kurang adanya model hewan yang cocok untuk digunakan dalam pengujian keamanan dan keefektifan vaksin.

Kata kunci : Demam berdarah, perkembangan, vaksin

**Abstract**

*Dengue fever is a disease that still become a public health problem worldwide, especially in tropical and subtropical regions. The spread of the disease is caused by the dengue virus through the intermediary of mosquitoes. The incidence of this disease continue to rise over the past few decades. Efforts in the fight against this disease have been done, but there is no licensed vaccine which is safe and effective for the treatment of dengue infection. This review discuss about the current dengue vaccine and the references were collected material from various sources using the Google search engine on the internet. The results showed that there are several vaccine candidates being tested both in the clinic and pre-clinic. However, there are obstacles in the stage of development of this vaccine of which, the pathogenesis of the virus is not yet known with certainty and also the lack of suitable animal models used in testing the safety and effectiveness of vaccines.*

Key word : dengue fever, development, vaccines

**Pendahuluan**

Dengue fever atau lebih dikenal dengan Demam Berdarah (DB) merupakan salah satu penyakit yang masih menjadi

masalah kesehatan masyarakat di dunia.

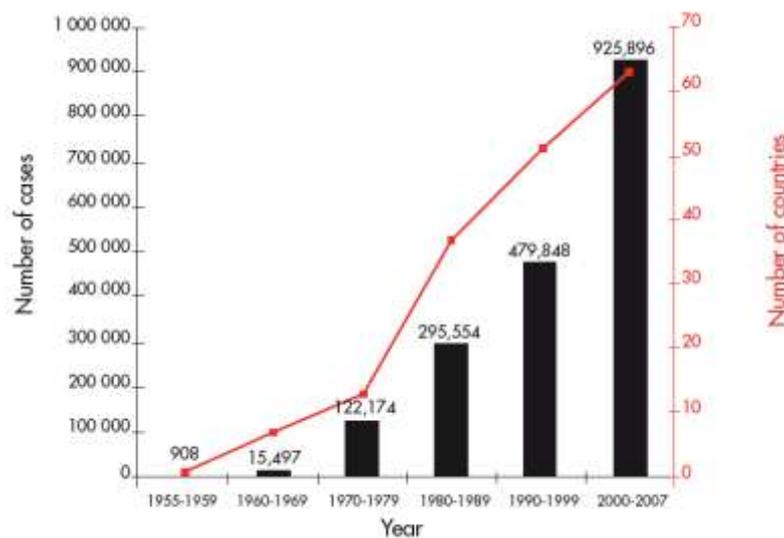
Penyakit ini ditemukan sebagian besar di wilayah tropis dan subtropis, terutama Asia Tenggara. Menurut WHO sejak tahun 1968

hingga tahun 2009 Indonesia merupakan salah satu negara dengan kasus DB tertinggi di Asia Tenggara.<sup>1</sup> Di Indonesia lebih dari 35% dari penduduk tinggal di wilayah perkotaan. Sebanyak 150.000 kasus telah dilaporkan pada tahun 2007 dan merupakan rekor tertinggi yang terjadi di Indonesia, dimana dari 25.000 kasus terjadi di wilayah Jakarta dan Jawa Barat, dengan fatalitas kasus sebesar 1% .<sup>2</sup>

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, angka kejadian demam berdarah pada beberapa daerah di provinsi Jawa Barat tahun 2007 menunjukkan bahwa kasus demam berdarah ini paling banyak terjadi di Kabupaten Bogor hingga mencapai

15,64. Angka kejadian paling besar sebanyak 15.105 orang atau sebesar 51,4% terjadi pada perempuan, sedangkan pada laki – laki sebanyak 14.272 orang atau sebesar 48,6%. Kasus ini lebih banyak terjadi pada kelompok umur >5 tahun yaitu mencapai 26.621 orang (90,6%).<sup>3</sup>

Virus dengue merupakan penyakit yang paling cepat penyebarannya melalui perantara nyamuk. Dalam 50 tahun terakhir penyakit ini mengalami peningkatan sebesar 30 kali lipat dengan penyebaran geografis ke negara – negara baru (grafik.1). Diperkirakan 50 juta orang terinfeksi dengue setiap tahunnya.<sup>2</sup>



**Gambar 1. Grafik rata – rata jumlah kasus DB dan DBD yang dilaporkan pada WHO dan jumlah negara yang melaporkan dengue**

Penyakit Demam Berdarah ini disebabkan adanya penularan virus dengue ke dalam sel host (manusia) melalui gigitan nyamuk yang terinfeksi, pada umumnya yaitu nyamuk *Aedes aegypti* dan *Ae. Albopictus*. Kedua jenis nyamuk ini terdapat hampir di seluruh Indonesia.<sup>4</sup> Virus dengue ini termasuk kedalam famili Flavirindae dan genus Flavivirus, yang terdiri dari 4 serotip virus dengue yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4. Ke empat serotip virus dengue tersebut merupakan agen penyebab Demam Berdarah (DB), Demam Berdarah Dengue (DBD) dan Dengue Shock Syndrome (DSS).<sup>1</sup> Infeksi virus ini dapat menyebabkan gejala klinis yang bervariasi mulai dari asimtomatik atau menyebabkan penyakit demam berdarah (DB) dan demam berdarah dengue (DBD).

<sup>1</sup> Setelah masa inkubasi selama 2-7 hari timbul gejala seperti demam, sakit kepala, mialgia, nyeri tulang, mual dan muntah. Gejala – gejala ini biasanya disertai dengan leukopenia dan trombositopenia.<sup>5</sup>

Sampai saat ini belum ditemukan vaksin yang dapat menangani penyakit

yang disebabkan oleh virus dengue ini. Terapi yang selama ini diberikan hanya bersifat supportif dan simptomatif, yaitu hanya untuk mengatasi gejala yang timbul dan membantu dalam proses penyembuhan.<sup>6</sup> Pencarian vaksin demam berdarah yang sesuai sudah berlangsung selama beberapa puluh tahun terakhir, akan tetapi belum ada vaksin yang mampu mengobati virus dengue ini secara efektif. Vaksin yang ideal untuk penyakit ini harus efektif untuk ke-4 serotip virus dengue (DENV) yaitu DENV-1, -2, -3 dan -4. Beberapa kandidat vaksin yang telah dikembangkan diantaranya, Vaksin virus yang dilemahkan, vaksin virus tidak aktif, vaksin rekombinan chimerik dan vaksin DNA dan Vektor. Akan tetapi, masih terdapat beberapa kendala dalam pengembangan vaksin demam berdarah ini, seperti peran respon imun dan patogenesis virus yang belum diketahui dengan pasti. Kurangnya model yang cocok dalam percobaan pengujian aktivitas vaksin demam berdarah ini juga menjadi salah satu hambatan dalam proses perkembangan vaksin.<sup>7</sup>

Beberapa tahun terakhir, penelitian difokuskan pada penyelidikan tentang korelasi antara serotip virus dengue dengan tingkat keparahan infeksi. Penemuan terbaru menunjukkan bahwa infeksi sekunder oleh DENV-2 berhubungan dengan penyakit demam berdarah berat.<sup>8</sup> Data yang dikumpulkan di Bangkok, Thailand dari tahun 1994 ke tahun 2006 menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara demam berdarah dengan infeksi sekunder. DENV-2 berhubungan dengan penyakit demam berdarah yang parah, DENV-2 dan DENV-3 dua kali lebih mungkin sebagai penyebab demam berdarah dibandingkan dengan DENV-4.<sup>8</sup> Akan tetapi penelitian yang sudah dilakukan belum mampu menghasilkan vaksin yang potensial sampai saat ini.

### **Metode**

#### **Strategi pencarian**

Pencarian bahan dalam review ini diambil dari berbagai referensi seperti artikel atau jurnal penelitian, review jurnal, annual report, text book dan data-data yang diterbitkan oleh WHO dan Depkes RI yang mendukung dan berkaitan dengan

penyakit Dengue Fever, diagnosis, maupun perkembangan obat terbaru, yang diterbitkan dari tahun 2006 - 2016. Pencarian ini dilakukan dengan menggunakan mesin pencari Google di internet dengan kata kunci yang terkait seperti : ‘Demam berdarah’, ‘dengue virus’, ‘perkembangan obat terbaru’, dan ‘vaksin’. Database yang dipublikasikan kemudian dicari dengan menggunakan istilah –istilah tersebut, termasuk PubMed, PLoS, Reaserchgate, WHO dan Depkes RI.

#### **Kriteria seleksi data**

Bahan yang akan digunakan dalam review ini kemudian dilakukan penyeleksian, penyeleksian ini dilakukan untuk memenuhi kriteria inklusi. Bahan yang masuk dalam kriteria inklusi hanya yang membahas mengenai penyebaran, pemeriksaan penunjang dan pengobatan demam berdarah. Sumber yang digunakan hanya terfokus pada pengobatan demam berdarah dengan menggunakan vaksin dan perkembangannya. Sedangkan untuk kriteria eksklusi yaitu jurnal – jurnal yang diterbitkan dibawah tahun 2006.

**Hasil**

**Tabel 1. Status perkembangan vaksin dengue<sup>9-11</sup>**

Tipe vaksin	Dikembangkan oleh	Kolaborator	Metode	Status
Vaksin dari virus yang dilemahkan	Mahidol University, Thailand	Sanofi Pasteur	strain DV dilemahkan oleh bagian serial dalam sel ginjal anjing primer, sel-sel monyet hijau Afrika, dan sel-sel janin monyet rhesus	Selesai Tahap II, tapi tidak ada pengujian lebih lanjut
	Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR), USA	GlaxoSmithKline (GSK)	Tetralavalen LAV oleh bagian serial dalam sel ginjal anjing	Tahap II
	National Institutes of Health (NIH), National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Laboratory of Infectious Diseases (LID), USA	Biological E, Panacea Biotec, Butantan, Vabiotech	menggunakan reverse genetic termasuk penghapusan 30 nukleotida dalam wilayah 3' yang tidak diterjemahkan pada genom keempat DV strain	Tahap I/II
Vaksin virus hidup chimeric	Center for Disease Control (CDC), USA	Inviragen	Menggunakan gen protein struktural dari DV1, 3 dan 4 ke genom PDK53 DV2 yang dilemahkan. Genom DV2 dilemahkan dengan mengganti sebagian dari struktur batang dan lingkaran 3' dengan Virus West Nile	Tahap I
	Acambis, USA (acquired by Sanofi Pasteur in 2008)	Sanofi Pasteur	Menggunakan strain vaksin Yellow Fever 17D sebagai backbone, dan mengganti urutan coding M dan E protein virus YF dengan urutan DV serotipe	Tahap III

Tipe vaksin	Dikembangkan oleh	Kolaborator	Metode	Status
Vaksin rekombinan hidp, DNA, dan subunit	Naval Medical Research Center, USA		gen DV dimasukkan ke dalam vektor adenovirus non-replikasi (ad5) yang baru. Vektor menghasilkan rekombinan yang mengekspresikan urutan PRM dan E dari DV1, 2, 3, dan 4.	Tahap I
	Hawaii Biotech Inc., USA		Menggunakan amino-terminal yang terpotong, 80% dari E glikoprotein dari masing-masing serotipe DV dan seluruh protein NS1 dari DV2, diformulasikan dalam adjuvant.	preklinik

### Pembahasan

Penyakit demam berdarah ini telah menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia selama 41 terakhir. Terjadi peningkatan persebaran jumlah provinsi dan kabupaten/kota yang endemis demam berdarah dan juga peningkatan kasus penyakit ini, dari 58 kasus pada tahun 1968 menjadi 158.912 kasus pada tahun 2009. Peningkatan dan penyebaran kasus demam berdarah dapat disebabkan oleh perubahan iklim, mobilitas penduduk yang tinggi, perkembangan wilayah perkotaan,

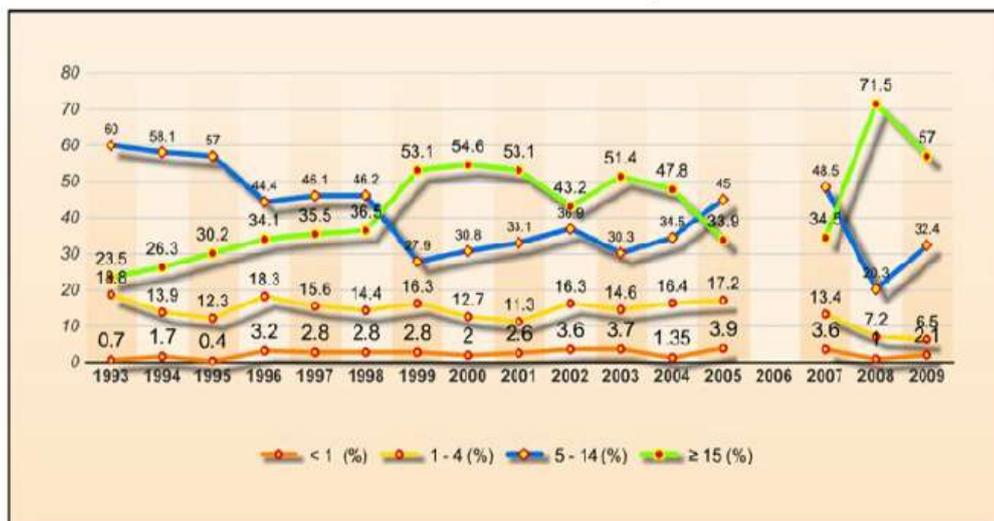
perubahan kepadatan dan distribusi penduduk dan juga faktor epidemiologi lainnya yang masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut.<sup>1</sup> Angka kejadian penyakit demam berdarah pada tahun 2009 paling banyak terjadi di provinsi DKI Jakarta yaitu 313 kasus per 100.000 penduduk dan merupakan kasus tertinggi yang ada di Indonesia. Penyebaran virus menjadi lebih mudah dan luas apabila kepadatan penduduk dan mobilitas penduduk semakin tinggi, dan juga sarana transportasi yang lebih baik dibanding daerah lain.



Sumber : Ditjen PP & PL Depkes RI, 2009

**Gambar 1. Angka Insiden Demam Berdarah per 100.000 Penduduk di Indonesia Tahun 1968-2009**

Kasus demam berdarah pada kelompok usia  $\geq 15$  tahun Depkes RI, kelompok umur mengalami pergeseran dari tahun 1993 – 2009. Pada tahun 1993 sampai tahun 1998 kelompok umur terbesar kasus demam berdarah terjadi pada usia  $< 15$  tahun, sedangkan pada tahun 1999 – 2009 cenderung terjadi pada kelompok usia  $\geq 15$  tahun (Depkes RI, 2010). Berdasarkan penelitian yang dilakukan angka kejadian demam berdarah di daerah Jawa Barat tahun 2007 juga mengalami pergeseran, penyakit ini lebih banyak menyerang kelompok usia diatas  $\geq 5$  tahun.<sup>3</sup>



Sumber : Ditjen PP & PL Depkes RI, 2009

**Gambar 2. Presentase Kasus Demam Berdarah Berdasarkan Kelompok Umur Tahun 1993 - 2009**

### Patogenesis virus dengue

Patogenesis terjadinya demam berdarah hingga saat ini belum diketahui secara pasti. Bagaimanapun juga, beberapa hipotesis mengenai patogenesis virus dengue ini telah dikemukakan, tetapi sebagian besar menganut *the secondary heterologous infection hypothesis*, yang mengatakan bahwa demam berdarah yang terjadi pada seseorang diakibatkan karena infeksi berulang dari virus dengue yang berbeda dengan virus pada infeksi pertama.

<sup>4</sup> Patogenesis virus dan imunopatogenesis memberikan peran yang signifikan dalam manifestasi klinis utama pada demam berdarah seperti perdarahan, trombositopenia, kebocoran plasma dan gangguan organ.

### Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan laboratorium ini perlu dilakukan untuk diagnosis dini infeksi virus dengue. Pemeriksaan ini meliputi pemeriksaan isolasi virus dan pemeriksaan serologi. pemeriksaan isolasi virus dilakukan dengan deteksi virus (dengan kultur sel, immunofluorescence), dan deteksi asam nukleat virus dengan real-

time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Sedangkan pemeriksaan serologi dengan deteksi antigen virus (dengan metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) dan deteksi antibodi anti-dengue virus (dengan metode hemagglutination inhibition (HI)).<sup>12,13</sup> Pemeriksaan yang saat ini banyak digunakan adalah pemeriksaan serologi, yaitu dengan mendeteksi IgM dan IgG-anti dengue.

Salah satu metode pemeriksaan terbaru yang sedang berkembang adalah pemeriksaan antigen spesifik virus dengue, yaitu antigen nonstructural protein 1 (NS1). Baru – baru ini, tersedia kit secara komersial yang telah dikembangkan untuk mendeteksi infeksi dengue ini dengan cepat, kit ini dirancang berdasarkan prinsip deteksi antigen NS1 dan/atau anti-dengue antibodi pada darah pasien yang dicurigai.<sup>12,13</sup> Penelitian terbaru yang dilakukan adalah diagnosis dini dengan menggunakan SD Dengue Duo rapid test kit, dengan menggunakan kit ini dapat mendeteksi NS1 dan IgM/IgG dalam darah yang terinfeksi dalam satu waktu, sehingga

metode ini dapat digunakan untuk diagnosis infeksi demam berdarah akut karena memiliki sensitifitas dan spesififikasi yang tinggi yaitu sebesar 88.65% dan 98.75%.<sup>14</sup>

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa antigen virus dengue Nonstruktural 1 (NS1) merupakan sebuah glikoprotein yang dihasilkan oleh kedua membran yang terkait dan dikeluarkan dengan jumlah yang banyak dalam serum pasien pada tahap awal infeksi virus dengue dan muncul pada antara hari ke 0 dan hari ke 9 (dengan hari 0 merupakan hari pertama terjadinya demam), sedangkan IgM belum muncul pada fase awal tersebut.<sup>15</sup> Pada tahun 2006 Dussart melakukan penelitian mengenai evaluasi Enzyme Immunoassay untuk mendeteksi virus dengue dengan menggunakan Platelia Dengue NS1 Ag kits dan didapatkan sensitifitasnya sebesar 88.7% dan spesifitasnya 100%.<sup>15</sup>

### **Pengobatan Demam Berdarah**

Sampai saat ini virus dengue masih menjadi masalah dengan tingkat keprihatinan yang tinggi. Hal ini dikarenakan belum adanya vaksin yang

berlisensi untuk memberikan perlindungan terhadap ke empat serotip virus dengue.<sup>2</sup> Terapi yang selama ini diberikan hanya bersifat suportif dan simtomatif, yaitu hanya untuk mengatasi gejala yang timbul dan membantu dalam proses penyembuhan.<sup>6</sup>

Pencarian vaksin demam berdarah yang sesuai sudah berlangsung selama beberapa puluh tahun terakhir, akan tetapi belum ada vaksin yang mampu mengobati virus dengue ini secara efektif.<sup>2</sup> Pengembangan vaksin yang ideal masih mendapat banyak tantangan. Vaksin yang dihasilkan harus bisa memberikan perlindungan terhadap ke empat serotip virus dengue tetapi tanpa risiko potensi peningkatan keparahan penyakit. Vaksin juga harus memberikan keseimbangan antara tingkat imunogenitas dengan penurunan patogenesis virus dengue. imunogenitas yang muncul akibat induksi vaksin harus sedemikian rupa menghasilkan antibodi yang tinggi sehingga cukup untuk memberikan perlindungan menyeluruh terhadap ke empat serotip tersebut. Sehingga

dibutuhkan penelitian dan pemahaman lebih lanjut mengenai patogenesis virus dengue ini untuk dapat menghasilkan vaksin yang potensial.

Tantangan lain dalam pengembangan vaksin ini adalah kurang cocoknya model hewan dalam pengujian vaksin. Tikus merupakan hewan yang paling banyak digunakan sebagai model percobaan, akan tetapi isolat virus dengue dari manusia pada tikus tidak dapat bereplikasi dengan baik dan tidak menunjukkan tanda-tanda penyakit demam berdarah seperti yang terjadi pada manusia. Sampai saat ini, mayoritas model hewan

### **Vaksin virus yang dilemahkan**

Vaksin virus yang dilemahkan berisi virus lemah yang masih dapat menginduksi respon imun adaptif untuk kedua protein baik struktural dan nonstruktural. Replikasi virus hidup yang dilemahkan harus dibatasi untuk menghindari efek patologis. Beberapa penelitian berhasil menghasilkan vaksin dari virus hidup yang dilemahkan. Akan tetapi pencarian vaksin dengue dari virus yang dilemahkan ini lebih sulit dipahami.

yang ada tidak dianggap ideal untuk mempelajari infeksi dengue.<sup>16</sup> Beberapa kemajuan telah dilakukan terhadap model hewan yaitu dengan menggunakan pendekatan infeksi intercerebral, transplantasi tikus chimeric dengan sel manusia, tikus immunocompromised, dan tikus imunokompeten. Selain itu, model primata non-manusia telah terbukti secara historis menjadi yang paling tepat untuk pengembangan vaksin manusia. Saat ini, perkembangan vaksin demam berdarah ini beberapa telah diuji baik itu secara preklinis maupun secara klinis pada manusia.

Kandidat vaksin yang digunakan telah mencapai uji klinis pada anak – anak sekolah di Thailand, hasilnya terdapat 134 kasus virologi dengue dikonfirmasi terjadi pada saat pengujian dengan nilai efikasi sebesar 30,2% dan terjadi keempat serotip yang berbeda. Vaksin dengue ini setelah dosis pertama mengalami toleransi yang baik, akan tetapi tidak menunjukkan profil keamanan selama 2 tahun penelitian.<sup>17</sup> penelitian lain juga menunjukkan bahwa

vaksin yang diujikan menunjukkan, bahwa tidak semua relawan serokonversi untuk keempat serotip virus dengue dan beberapa menunjukkan reaktogenisitas yang tidak dapat diterima, sehingga pengujian klinik lebih lanjut dihentikan.<sup>18</sup> Meskipun pengembangan kandidat vaksin tidak berhasil, akan tetapi telah dilakukan pembaharuan untuk kemajuan dalam mengembangkan vaksin dengue hidup tetravalen yang dilemahkan.<sup>2</sup>

Formulasi baru dalam studi tahap II menunjukkan hasil yang aman dan imunogenik, namun untuk kebutuhan perlindungan perlu dievaluasi lebih lanjut.<sup>19</sup> Akan tetapi penelitian lebih lanjut ini tertunda dikarenakan kompleksitas manufaktur dan penentuan dosis optimal vaksin.<sup>19</sup> The US National Institutes of Health memperkenalkan era baru penelitian vaksin demam berdarah dengan teknologi mutagenesis langsung. Genom virus dengue mudah diubah secara genetik, sehingga menghasilkan varian virus yang dilemahkan dan telah diuji pada flavivirus-naif orang dewasa di Amerika.

### **Vaksin Rekombinan Chimeric**

The US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mengembangkan vaksin dengue chimeric tetravale dengan memasukan DENV-1, -3 dan -4 prM dan gen E ke dalam cDNA komponen DEN-2 yang dilemahkan dari vaksin virus hidup yang dilemahkan dari Universitas Sanofi Pasteur.<sup>19,20</sup> Hasil penelitian yang dilakukan pada kandidat vaksin demam berdarah fase IIb menunjukkan untuk pertama kalinya bahwa vaksin bersifat aman dan berkhasiat dalam melawan demam berdarah. Kandidat vaksin ini bersifat imunogenik untuk keempat serotip virus dengue dan mungkin memberikan perlindungan perlawanan terhadap virus dengue serotipe 1, 3, dan 4.<sup>20</sup> Kandidat vaksin ini dalam tahap perkembangan efikasi fase III. Karena tidak adanya korelasi perlindungan, sehingga diperlukan uji efikasi dalam skala besar untuk membuktikan khasiat vaksin dan membangun database keamanan yang kuat dalam melawan penyakit demam berdarah.<sup>21</sup>

### **Vaksin Virus Tidak Aktif**

Vaksin dari virus yang tidak aktif memiliki dua kelebihan dibandingkan dengan vaksin virus hidup, yaitu tidak ada kemungkinan kembalinya virulensi dari virus sehingga lebih aman dan juga relatif mudah merangsang respon imun tubuh yang seimbang (untuk vaksin tetraavalen). Namun terdapat tantangan dalam mengembangkan vaksin ini, seperti kurangnya kekebalan protein Nonstruktural dan kurangnya persyaratan adjuvan untuk meningkatkan imunogenitas. Vaksin virus yang tidak aktif menunjukkan hanya sebagian genom virus dengue yang mengkode protein struktural. Dalam konteks imun dan immunopatologi demam berdarah, peningkatan antibodi tidak sepenuhnya memberikan perlindungan, bahkan dapat menyebabkan pemecahan infeksi atau meningkatkan infeksi dari virus dengue tipe liar dan juga kebutuhan adjuvant diperlukan untuk meningkatkan imunogenitas. Salah satu adjuvan yaitu AS04 masih dalam tahap pengembangan yang akan dimasukkan dalam vaksin berlisensi untuk manusia.<sup>22</sup>

#### **Vaksin DNA dan Vektor**

Baru-baru ini vaksin vektor yang menggunakan teknologi DNA rekombinan telah dilakukan uji coba pada hewan percobaan. Vaksin DNA memiliki keuntungan yaitu dapat merangsang pengolahan antigen intraseluler untuk kekebalan adaptif yang stabil (virus tidak bisa kembali ke fenotipe patogen) dan pembuatannya mudah. Vaksin DNA tidak memiliki komplikasi yang berhubungan dengan replikasi virus hidup, akan tetap permasalahannya terletak pada saat formulasi penggabungan monovalen menjadi bentuk vaksin tetraavalen, sehingga menginduksi kompetisi serotipe virus atau dominasi. Kerugian dari vaksin DNA adalah imunogenitas yang rendah pada host manusia setelah divaksinasi. Sehingga kemampuan vaksin DNA diragukan jika digunakan dalam pembuatan vaksin. Yang menjadi perhatian dalam pembuatan vaksin DNA ini adalah jika hanya protein struktural yang tergabung dalam vaksin, memungkinkan terjadinya kegagalan dalam menginduksi kekebalan terhadap protein non-struktural DENV pada manusia. Sehingga diperlukan adjuvan

yang dapat meningkatkan induksi sistem imun.<sup>23</sup>

### Vaksin DNA

Pengembangan vaksin dengue terbaru dengan menggunakan metode DNA *shuffling* dan *screening* yang menghasilkan antigen rekombinan dengue tunggal yang mampu memunculkan respon imun tetravalen.<sup>24</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Apt et al pada tahun 2006 menghasilkan 7 chimera baru yang mengandung urutan fragmen dari keempat virus dengue. Antigen E dapat dikenali oleh keempat serotip dengue pada antisera tikus spesifik dan juga pada panel IgG plasman manusia penderita demam berdarah. Masing-masing klon chimeric yang diinduksi dapat menetralkan antibodi terhadap keempat serotipe virus dengue pada tikus, ketika divaksinasi dengan DNA plasmid.<sup>24</sup>

Semua sequencing chimera memiliki pola urutan rekombinan yang berbeda dari keempat protein parenteral. Sehingga dapat dikatakan respon imun multivalen yang didapat dari rekombinan DNA *Shuffle* juga akan berbeda – beda.

Belum ada pengetahuan yang dapat memprediksi mengenai struktur protein dan lokasi epitop dari imunogenik ini. Data penelitian menunjukkan bahwa DNA *shuffling* dan *screening* pada antigen yang telah dipilih dapat menginduksi sel B dan sel T terhadap keempat serotip virus dengue. Metode DNA *shuffling* dan *screening* merupakan pendekatan yang efisien untuk membuat antigen chimeric yang dapat menginduksi respon imun multivalen. Akan tetapi perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, karena hasil DNA *shuffling* yang dihasilkan memungkinkan membentuk struktur konformasi baru yang menginduksi antibodi *crossreacting* yang melawan konformasi epitop dari keempat serotip virus dengue.<sup>24</sup>

Penelitian lain mengenai vaksin dengue telah dilakukan secara klinik tahap 1, DNA virus dengue serotip-1 (DENV-1) telah dilakukan evaluasi terhadap sukarelawan dengan negatif *flavivirus* yang diberikan tiga dosis yang berbeda, yaitu pada hari ke-0 , 1 bulan dan 5 bulan. Hasilnya menunjukkan bahwa 41,6% pada kelompok dosis tinggi dan tidak ada

satupun dari kelompok dosis rendah yang dikembangkan terdeteksi dapat menentralkan antibodi.<sup>25</sup>

### **Vaksin Vektor**

Poxvirus rekombinan dan adenovirus dari protein asing telah dibuktikan untuk dapat menginduksi respon humoral dan seluler yang kuat terhadap berbagai patogen pada manusia. Beberapa vektor virus hidup seperti adenovirus alphavirus, dan virus vaccinia yang dirancang untuk bekerja langsung terhadap sel host dan protein E DENV dalam tahap evaluasi sebagai kandidat vaksin demam berdarah.<sup>18,25</sup> Selain itu juga, protein rekombinan E dari rasi dan sel serangga, virus dan juga vaksin dengue virus tengah dalam pendekatan studi praklinis.<sup>27,28</sup>

### **Kesimpulan**

Penyakit demam berdarah merupakan penyakit yang masih menjadi masalah kesehatan di dunia. Sampai saat ini belum ditemukan vaksin berlisensi yang aman dan efektif untuk virus dengue. Beberapa kandidat vaksin telah dalam

tahap pengembangan, seperti vaksin virus yang dilemahkan, vaksin virus tidak aktif, vaksin rekombinan chimeric dan vaksin DNA dan vektor. Masing – masing kandidat belum dapat menunjukkan profil keamanan yang baik. Diperlukan pengetahuan yang lebih mengenai patogenesis virus dan juga peran imunogenitas untuk dapat menghasilkan vaksin yang aman dan efektif, sehingga penelitian vaksin yang sudah dilakukan dapat dievaluasi dan dilanjutkan ke tahap selanjutnya untuk dapat dijadikan vaksin yang berlisensi.

### **Ucapan Terimakasih**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah mendukung dalam proses penulisan artikel *review* ini sehingga dapat terselesaikan dengan baik.

### **Daftar Pustaka**

1. Depkes RI. Buletin Jendela Epidemiologi. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2010.

2. WHO. Dengue Guidelines For Diagnosis, Treatment, Prevention And Control. Geneva : World Health Organization; 2009.
3. Hakim, Lukman dan Dedi Setiadi. Hubungan Faktor Penularan Dengan Kesakitan Demam Berdarah Dengue (Analisis Lanjut Data Riskesdas 2007 Di Jawa Barat. Jurnal Ekologi Kesehatan 12. 2013; (1) : 25 – 33
4. Sukohar A. Demam Berdarah Dengue (DBD). Medula; 2014 2(2)
5. Kurane I. Dengue Hemorrhagic Fever with Spesial Emphasis on Immunopathogenesis. Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Disease. 2007; 30: 329-40.
6. Andriani, Ni Wayan Elan., Heedy Tjitrosantoso dan Paulina V.Y Yamlean. Kajian Penatalaksanaan Terapi Pengobatan Demam Berdarah Dengue (DBD) Pada Penderita Anak yang Menjalani Perawatan Di RSUP Prof. Dr. R.D Kandou Tahun 2013. PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT . 2014; 3(2) : 2302 - 2493
7. Cassetti, M. Cristina., Anna Durbinb., Eva Harrisc., Rebeca Rico-Hessed., John Roehrig. et al. Report of an NIAID Workshop on Dengue Animal Models. Vaccine. 2010; 28(26): 4229–4234
8. Fried JR, Gibbons RV, Kalayanarooj S, Thomas SJ, Srikiatkachorn A, Yoon IK, et al. Serotype-specific differences in the risk of dengue hemorrhagic fever: an analysis of data collected in Bangkok, Thailand from 1994 to 2006. PLoS Negl Trop Dis. 2010; 4(3):e617.
9. Whitehead SS, Blaney JE, Durbin AP, Murphy BR. Prospects for a dengue virus

- vaccine. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(7):518–28.
10. Hombach J. Vaccines against dengue: a review of current candidate vaccines at advanced development stages. *Rev Panam Salud Pública* 2007;21(4):254–60.
11. Letson GW, Singhasivanon P, Fernandez E, Abeysinghe N, Amador JJ, Margolis HS, et al. Dengue vaccine trial guidelines and role of large-scale, post proof-of-concept demonstration projects in bringing a dengue vaccine to use in dengue endemic areas. *Hum Vaccin.* 2010;6(10):30–7.
12. Blacksell, Stuart D., Mammen P. Mammen., Jr.,d, Souligasack Thongpaseutha., Robert V. Gibbonsd., Richard G. Jarmand. et al. Evaluation of the Panbio dengue virus nonstructural 1 antigen detection and immunoglobulin M antibody enzyme-linked immunosorbent assays for the diagnosis of acute dengue infections in Laos. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2008; 60:43–49.
13. Sekaran, Shamala Devi., Ew Cheng Lan., Kanthesh Basalingappa Mahesawarappa., Ramapraba Appanna., and Geetha Subramaniam. Evaluation of a Dengue NS1 capture ELISA assay for the rapid detection of Dengue. *J Infect Developing Countries.* 2007; 1(2): 182-188.
14. Wang, Seok Mui and Shamala Devi Sekaran. Early Diagnosis of Dengue Infection Using a Commercial Dengue Duo Rapid Test Kit for the Detection of NS1, IGM, and IGG. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010; 83(3): 690–695.
15. Dussart, Philippe., Bhety Labeau., Gise le Lagathu., Philippe Louis., Marcio R. T. Nunes. et al. Evaluation of an

- Enzyme Immunoassay for Detection of Dengue Virus NS1 Antigen in Human Serum. *Clinical And Vaccine Immunology*. 2006; 13(11): 1185–1189.
16. Yauch LE, Shresta S. Mouse models of dengue virus infection and disease. *Antiviral Res.* 2008; 80(2):87–93.
17. Sabchareon, A., Wallace, D., Sirivichayakul, C., Limkittikul, K., Chanthavanich, P., Suvannadabba, S. et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2012; 380: 1559–1567.
18. Sanchez, V., Gimenez, S., Tomlinson, B., Chan, P., Thomas, G., Forrat, R. et al. Innate and adaptive cellular immunity in flavivirus-naïve human recipients of a live-attenuated dengue serotype 3 vaccine produced in Vero cells (VDV3). *Vaccine*. 2006; 24: 4914–4926.
19. Thomas, S., Eckels, K., Carletti, I., De La, Barrera, R., Dessy, F., Fernandez, S. et al. A phase II, randomized, safety and immunogenicity study of a re-derived, live-attenuated dengue virus vaccine in healthy adults. *Am J Trop Med Hyg*. 2013; 88: 73–88.
20. Huang, C., Kinney, R., Livengood, J., Bolling, B., Arguello, J., Luy, B. et al. Genetic and phenotypic characterization of manufacturing seeds for a tetravalent dengue vaccine (Denvax). *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7: e2243.
21. Wallace, D., Canouet, V., Garbes, P. and Wartel, T. Challenges in the clinical development of a dengue

- vaccine. *Curr Opin Virol.* 2013; 3: 352–356.
22. Didierlaurent, Arnaud M., Sandra Morel., Laurence Lockman., Sandra L. Giannini., Michel Bisteau. . et al. AS04, an Alumunium Salt-and TLR4 Agoinst-Based Adjuvan System, Induces a Transient Localized Innate Immune Response Leading to Enhanced Adaptive Immunity. *The Journal of Immunology.* 2009; 183:6186-6197.
23. Raviprakash, K., Apt, D., Brinkman, A., Skinner, C., Yang, S., Dawes, G. et al. A chimeric tetravalent dengue DNA vaccine elicits neutralizing antibody to all four virus serotypes in rhesus macaques. *Virology.* 2006; 353: 166–173.
24. Apt, D., Raviprakash, K., Brinkman, A., Semyonov, A., Yang, S., Skinner, C. et al. Tetravalent neutralizing antibody response against four dengue serotypes by a single chimeric dengue envelope antigen. *Vaccine.* 2006; 24: 335–344.
25. Beckett, C., Tjaden, J., Burgess, T., Danko, J., Tamminga, C., Simmons, M. et al. Evaluation of a prototype dengue-1 DNA vaccine in a phase 1 clinical trial. *Vaccine.* 2011; 29: 960–968.
26. Halstead, S. and Thomas, S. Dengue Vaccines. In: Plotkin, S., Orenstein, W. and Offit, P. (eds). *Dengue Vaccines.* China: Elsevier; 2013.
27. Arora, U., Tyagi, P., Swaminathan, S. and Khanna, N. Virus-like particles displaying envelope domain III of dengue virus type 2 induce virus-specific antibody response in mice. *Vaccine.* 2013; 31: 873–878.
28. Mani, S., Tripathi, L., Raut, R., Tyagi, P., Arora, U., Barman,

T. et al. *Pichia pastoris*-  
expressed dengue 2 envelope  
forms virus-like particles  
without pre-membrane protein

and induces high titer  
neutralizing antibodies. *PLoS*  
*One*. 2013; 8.