

## LITERATURE REVIEW: KAJIAN EFEKTIVITAS PERKEMBANGAN VAKSIN VIRUS DENGUE MASA KINI

Tisa Aulia<sup>1</sup>, Stephanie Natha Niela Harjanti<sup>1</sup>, Abdurrahman Zahid Al-Hadziq<sup>1</sup>, Debie Rizqoh<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Program Studi S1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu, Indonesia

<sup>2</sup> Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu, Indonesia

Email Korespondensi : debierizqoh@unib.ac.id

### ABSTRACT

*Dengue fever is a disease caused by the dengue virus (DENV) which often becomes a problem for public health in the world with approximately 390 million cases of infection. The lack of specific antiviral therapy for DENV is a driving force for the development of a dengue vaccine as a strategy to fight the DENV virus. This review discusses the development of dengue vaccines and makes effectivity comparisons with dengue vaccines that have been developed such as Dengvaxia, TV003/TV005, and DENVax to know the current status of the development of these vaccines.*

**Keywords :** *Dengue fever, Dengue Virus, vaccines, development, effectivity*

### PENDAHULUAN

Dengue virus merupakan salah satu virus anggota dari famili Flaviviridae, genus Flavivirus. Ini adalah virus asam ribonukleat beruntai positif dengan 10.700 basa. Virus ini dikenal dapat menimbulkan demam dengue maupun demam berdarah dengue (DBD). Ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Berdasarkan perbedaan protein struktural dan nonstruktural virusnya, terdapat empat serotipe dari virus dengue yang berbeda secara antigen yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4, yang bersirkulasi di kawasan tropis dan subtropis di seluruh dunia (Nugraheni et al., 2023). DENV ini dapat menyebabkan spektrum penyakit mulai dari infeksi dengue tanpa gejala, demam berdarah (DF), demam berdarah dengue (DHF), hingga sindrom syok dengue (DSS). Virus yang membawa suatu genom RNA rantai tunggal dengan single open reading frame RNA ini diperkirakan telah menjangkiti hampir 3,6 miliar orang dengan 390 juta orang terinfeksi dan 96 juta di antaranya menunjukkan gejala. Di antara 96 juta kasus yang bergejala, 2 juta berakhir dengan infeksi parah, yaitu DBD dan DSS, dan sekitar 21.000 kasus fatal terjadi setiap tahunnya di seluruh dunia. Infeksi virus Dengue pada manusia dapat terjadi lebih dari satu serotipe secara bersama-sama. Kemampuannya untuk membentuk antibodi hanya terjadi pada satu serotipe, sedangkan pada serotipe yang lainnya

sangat rendah sehingga tidak mampu memberikan perlindungan terhadap serotipe tersebut (Murugesan & Manoharan, 2020).

Sampai saat ini, belum ada terapi spesifik dalam pengobatan DBD. Pengendalian vektor yang cukup banyak menyerap biaya juga dirasa belum efektif dikarenakan banyaknya faktor yang turut berpengaruh. Sehingga vaksin Dengue menjadi harapan sebagai salah satu strategi untuk menanggulangi infeksi virus Dengue. Oleh karena itu, tulisan ini menyajikan kajian analisis vaksin dengue di masa sekarang yang diharapkan dapat digunakan peneliti dalam memaksimalkan vaksin dengue di Indonesia.

### **Virologi Virus Dengue**

Dengue virus tersusun dari viral genom, 3 struktural protein (C, M, E) dan tidak kurang 7 non-struktural protein. Adapun organisasi genom dari virus dengue adalah 5'—UTR—C—prM—E—NSI—NS2A—NS2B—NS3—NS4A—NS4B—NS5—UTR—3' (UTR: untranslated region, C: capsid, prM: precursor membrane, E: envelope, NS: non struktural). Genom virus dengue merupakan RNA yang berpolaritas positif, yaitu apabila viral RNA yang telanjang masuk ke dalam suatu sel, maka viral protein dan seringkali viral partikel akan segera diproduksi. Hal ini berbeda dengan virus RNA yang berpolaritas negatif, seperti misalnya virus rabies, yang membutuhkan suatu polymerase untuk membentuk protein virus (Kuhn et al., 2002).

Replikasi dimulai dengan DENV masuk dan melakukan pengikatan ke sel target melalui reseptor yang dimediasi oleh endositosis. Kebanyakan studi melaporkan DENV masuk melalui clathrin-mediated receptor. Celah Clathrin-coated berperan sebagai lokasi internalisasi dan virus akan menendositosis melalui celah clathrin tersebut. Setelah clathrin dilepaskan, mekanisme endosom akan dimulai. Penanda yang muncul dalam proses tersebut akan menunjukkan peningkatan Rab5 dengan pH berkisar antara 6,5 mengarah ke maturasi endosom. Endosom yang telah matur akan ditandai oleh Rab 7 dan penurunan pH ke 5,5 yang menyebabkan adanya perubahan konformasi. Perubahan konformasi tersebut menyebabkan adanya penggabungan antara envelope dan sel target. Virus akan dipecahkan dari bentuk terenkapsulasi menuju ke sitoplasma yang akan mengeluarkan isinya. RNA virus yang terdapat didalamnya berperan sebagai templat translasi dan replikasi yang terjadi di organel RE terlihat dari pembentukan konvulsi pada membran RE dan keberadaan protein NS yang menginisiasi kompleks replikasi. Genom yang telah bereplikasi dan translasi mulai terbentuk sebagai partikel virus imatur yang dapat ditemui di organel RE. Virus imatur tersebut akan melewati maturasi jalur furin di TGN dan akan

dieksositisasi dari sel target terinfeksi dan berulang pada sel target lainnya hingga jumlah tujuan tercapai (Nanaware et al., 2021).

### **Respon Imunitas terhadap Virus Dengue**

Saat terinfeksi DENV terdapat respons imun bawaan dan adaptif yang berperan penting sebagai sistem pertahanan. Respons imun bawaan merespons dengan cepat infeksi DENV dan mengaktifkan sistem komplemen. Sistem imun adaptif merupakan sistem imun yang lebih spesifik dan melibatkan komponen seluler dan humoral (Abbas et al., 2012).

DENV menarget beberapa sel sebagai target infeksi seperti sel langerhans, sel dermal, sel dendritik, monosit, limfosit, sel kupffer, makrofag alveolar, dan sel endotel. Sel langerhans, sel dermal, dan sel dendritik merupakan sel target awal infeksi DENV. Setelah DENV inokulasi, reseptor pengenal pola (PRR) seperti reseptor Toll-like (TLR) akan mengenali PAMPs DENV yang kemudian memicu aktivasi berbagai jalur sinyal sehingga menyebabkan produksi molekul sinyal inflamasi seperti sitokin dan kemokin. Sitokin dan kemokin akan menarik sel-sel imun lain ke lokasi infeksi dan mengaktifkan mereka untuk melawan patogen (Nugraheni et al., 2023).

Sitokin IFN- $\gamma$  akan mengaktifkan sel makrofag yang berperan dalam fagositosis. Sitokin TNF- $\alpha$  dihasilkan oleh makrofag, sel dendritik, dan sel T. TNF- $\alpha$  memiliki banyak peran dalam sistem kekebalan tubuh, termasuk respons inflamasi dan pertahanan terhadap infeksi. Salah satu efek dari TNF- $\alpha$  yaitu meningkatkan permeabilitas sel endotel, yang dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah kecil (kapiler) dan vena. Sitokin IL-10 merupakan sitokin anti-inflamasi yang diproduksi oleh sel Th2, sel Treg, sel B, dan makrofag. Sitokin IL-10 berperan mengendalikan respons imun dan peradangan dengan cara menghambat aktivasi dan fungsi sel imun tubuh. MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor) merupakan sitokin pro-inflamasi yang diproduksi oleh sel makrofag, limfosit, dan sel epitelial. MIF memainkan peran penting dalam patogenesis demam berdarah dan juga berperan dalam peningkatan respon inflamasi terhadap infeksi DENV. Kemotokin CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10) dikenal juga sebagai interferon-gamma-induced protein 10 (IP-10) merupakan salah satu anggota keluarga sitokin CXC. CXCL10 dapat meningkatkan resistensi inang terhadap DENV. Kemotokin lain seperti CCL2 dan CCL5 juga berperan dalam sistem kekebalan tubuh dengan menarik sel-sel inflamasi ke tempat infeksi (Harapan et al., 2020).

Imunitas seluler merupakan bagian dari sistem imun yang melawan virus dengue dengan menggunakan sel darah putih khusus. Limfosit sel T adalah jenis sel darah putih yang berasal dari

sumsum tulang belakang dan berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh. Sel T CD4+ dan sel T CD8+ merupakan dua jenis sel darah putih berperan dalam imunitas seluler. Sel T Pembantu (CD4+) membantu mengatur respons imun tubuh dengan memproduksi zat-zat kimia yang disebut sitokin. Sitokin memicu produksi antibodi oleh sel B. Sel T Sitotoksik (CD8+) berperan mengenali dan menghancurkan sel yang terinfeksi virus dengan cara menempelkan pada sel yang terinfeksi dan mengeluarkan zat-zat sitotoksik.

Respons imun humoral melawan patogen dengan antibodi. Antibodi adalah protein yang diproduksi oleh sel B sebagai bagian dari sistem kekebalan tubuh. Virus dengue memiliki protein yang memicu produksi antibodi yaitu protein E, protein NS1, protein pra-M. Protein E merupakan protein utama pada permukaan virus. Protein NS1 merupakan protein yang membantu virus bereplikasi. Protein pra-M merupakan protein yang membantu virus masuk ke dalam sel (Harapan et al., 2020).

### **Perkembangan Vaksin Dengue**

Percobaan untuk mengembangkan vaksin dengue telah bermula 70 tahun lalu. Usaha pertama dalam pengembangan adalah menggunakan plasma manusia yang telah terinfeksi digunakan untuk pengembangan pencegahan transmisi virus. Pada tahun 1956, Albert Sabin melakukan percobaan untuk imunisasi menggunakan live-attuated menggunakan virus DENV-1 dan DENV-2 (Marimuthu & Ravinder, 2016).

Virus dengue memiliki empat serotipe berbeda menimbulkan kesulitan perkembangan vaksin dengue. Empat serotipe memiliki kemiripan setidaknya 65% secara genetik, akan tetapi masing-masing serotipe menunjukkan lebih dari 6% pada genetiknya. Infeksi dengan satu serotipe menghasilkan proteksi homotipik yang berlangsung lama yang dapat terjadi peningkatan keparahan saat terinfeksi DENV dengan serotipe yang berbeda (Ma & Cheng, 2022).

Reaksi imunologikal pada infeksi DENV dengan serotipe yang berbeda belum dimengerti sepenuhnya. Respons sistem imun terhadap satu serotipe tidak dapat memberikan proteksi terhadap serotipe lainnya (Wilder-Smith, 2022). Tidak ada hewan percobaan yang dapat digunakan dan mencerminkan respon imun pada manusia juga menunjukkan salah satu hambatan terhadap perkembangan vaksin dengue. Non-Human Primate (NHP) dapat menahan replikasi virus dan menunjukkan respon sistem imun akan tetapi tidak dapat mengembangkan penyakit seperti yang terjadi pada manusia (Akter et al., 2024).

WHO melaporkan angka infeksi dengue terus meningkat dalam dua dekade terakhir. Angka infeksi meningkat dari 505,430 di tahun 2000 menjadi 4.2 juta di tahun 2019 (Ma & Cheng, 2022). Angka yang terus meningkat tersebut menandakan dibutuhkan vaksin dengue sebagai proteksi terhadap virus dengue. Satu-satunya vaksin dengue yang berlisensi adalah Dengvaxia dengan efikasi yang bervariasi pada setiap serotipe dan kelompok usia yang berbeda. Dengvaxia dilaporkan memiliki efikasi yang lebih rendah pada anak kecil dan individual yang belum terinfeksi dengue (WHO, 2018). Dengvaxia dinilai menunjukkan proteksi yang lebih rendah terhadap serotipe DENV-2 jika dibandingkan dengan serotipe lainnya (Foucambert et al., 2022). Sehingga dibutuhkan penelitian lanjutan terkait vaksin dengue yang memiliki tingkat keamanan dan afikasi lebih tinggi.

### **Vaksin Dengvaxia**

Pengembangan vaksin dengue jenis ini dilakukan oleh National Institutes of Health (NIH), Universitas St. Louis, dan Acambis Inc, dan kemudian dilisensikan oleh Sanofi Pasteur pada awal tahun 2000-an. Vaksin ini dikembangkan dengan teknologi chimeriVax. Teknologi ini menggabungkan virus demam kuning 17D (YFV) yang sudah dilemahkan dengan virus dengue (DENV). vaksin ini menggunakan virus demam kuning yang dilemahkan sebagai dasar. Gen prM dan E dari virus demam kuning diganti dengan gen yang sama dari empat serotipe virus dengue. Gabungan dari virus ini menghasilkan empat jenis virus baru yang masing-masing virus melindungi 1 dari 4 tipe DENV. Vaksin ini dibuat dari virus dengue yang dilemahkan. Vaksin ini memicu produksi antibodi terhadap keempat tipe DENV (Khetarpal & Khanna, 2016). Dengvaxia menimbulkan respons antibodi yang akan menghasilkan hasil tes positif berdasarkan tes netralisasi resuksi plak (Laydon et al., 2021). Namun, penerapan imunisasi masih terbatas pada program kesehatan masyarakat subnasional di dua negara, Brazil dan Filipina. Rendahnya serapan vaksin dipicu oleh kekhawatiran akan peningkatan risiko demam berdarah parah pada individu yang seronegatif terhadap demam berdarah dan keterjangkauan vaksin.

Beberapa penelitian terkait efektifitas vaksin telah dilaksanakan, seperti penelitian klinik yang dilakukan di wilayah Asia Pasifik dan Amerika latin menggunakan vaksin CYD14 dan 15. Kedua penelitian tersebut mencapai titik akhir efektifitas primer (usia 2–16 tahun, setelah tiga suntikan, selama bulan pengawasan aktif 13–25) dengan efektifitas pada CYD14 sebesar 56,5% (43,8–66,4) dan CYD15 sebesar 60,8% (52,0–68,0); titik akhir efektifitas studi gabungan (CYD14 + 15) adalah 59,2% (52,3–65,0). Efektivitas vaksin pada populasi yang sama sejak suntikan pertama (bulan 0–25) sangat mirip.

Jika digabungkan berdasarkan penelitian, efikasi spesifik tipe DENV paling besar terjadi pada DENV-4 [76,9% (69,5–82,6)], diikuti oleh DENV-3 [71,6% (63,0–78,3)] dan DENV-1 [54,7 (45,4–62,3)] , dengan kemanjuran terendah terhadap DENV-2 [43,0% (29,4–53,9%)]. Efektivitas terhadap demam berdarah yang dirawat di rumah sakit karena salah satu jenis DENV setelah suntikan pertama (bulan 0–25) adalah 67,4% (50,6–78,7) untuk CYD14 dan 80,3% (64,7–89,5) untuk CYD15, dengan gabungan efektivitas sebesar 72,7% ( 62.3–80.3). Efektivitas melawan demam berdarah parah setelah suntikan pertama lebih tinggi pada CYD15 [95,5% (68,8–99,9)] dibandingkan CYD14 [70,0% (35,7–86,6)], dan kemanjuran gabungannya adalah 79,1% (60,0–89,0) (Thomas & Yoon, 2019).

### **Vaksin TV003/TV005**

Vaksin jenis ini dikembangkan pada tahun 1996 di Laboratorium Penyakit Menular (LID) dari Institut Nasional Alergi dan Penyakit Menular (NIAID) dengan tujuan untuk membuat vaksin virus dengue yang aman dan efektif. Vaksin ini dibuat dari virus dengue (DENV) yang dilemahkan, virus tersebut dilemahkan dengan cara menghapus sebagian kecil gennya. Vaksin jenis ini tetravalen yaitu melindungi dari keempat tipe DENV. Uji coba pada hewan menunjukkan bahwa vaksin ini dapat melindungi dari virus dengue (Foucambert et al., 2022).

### **TAK-003 (DENVax)**

Vaksin jenis ini dikembangkan pada tahun 1980-an oleh Universitas Mahidol di Bangkok, Thailand. Vaksin ini dibuat dari vaksin virus dengue (DENV) yang dilemahkan dengan cara dibiakkan di laboratorium berkali-kali. Vaksin ini dibuat dengan menggabungkan gen dari beberapa virus dengue dan tetravalen. Vaksin TAK-003 merupakan vaksin dengue yang masih dalam tahap uji klinis. Vaksin TAK-003 ini memanfaatkan respons imun adaptif yaitu pada saat tubuh menerima vaksin ini maka sistem kekebalan tubuh akan mengenali virus yang dilemahkan dan kemudian menghasilkan antibodi. Sehingga jika dimasa depan tubuh terpapar virus dengue maka sistem imun tubuh yang memiliki memori tentang DENV akan mengenali dan mengeluarkan antibodi untuk melawan virus (Foucambert et al., 2022).

## **KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil telaah yang telah dilakukan, salah satu vaksin yang paling maju dalam pengembangan untuk virus dengue adalah Dengvaxia, yang dikembangkan oleh Sanofi Pasteur. Dengvaxia adalah vaksin tetravalen, yang berarti dapat melindungi terhadap keempat jenis virus

dengue. Namun pengembangan vaksin Dengue masih perlu dilaksanakan karena vaksin yang ada terbukti masih memiliki efektifitas yang masih rendah dan memiliki beberapa keterbatasan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2012). *Cellular and Molecular Immunology* (7th ed.). Elsevier Saunders.
- Akter, R., Tasneem, F., Das, S., Soma, M. A., Georgakopoulos-Soares, I., Juthi, R. T., & Sazed, S. A. (2024). Approaches of dengue control: vaccine strategies and future aspects. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 15). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1362780>
- Foucambert, P., Esbrand, F. D., Zafar, S., Panthangi, V., Cyril Kurupp, A. R., Raju, A., Luthra, G., Shahbaz, M., Almatooq, H., & Khan, S. (2022). Efficacy of Dengue Vaccines in the Prevention of Severe Dengue in Children: A Systematic Review. *Cureus*, 14(9), e28916. <https://doi.org/10.7759/cureus.28916>
- Harapan, H., Michie, A., Sasmono, R. T., & Imrie, A. (2020). Dengue: A Minireview. *Viruses*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/v12080829>
- Khetarpal, N., & Khanna, I. (2016). Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies. *Journal of Immunology Research*, 2016, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2016/6803098>
- Kuhn, R. J., Zhang, W., Rossmann, M. G., Pletnev, S. V., Corver, J., Lenches, E., Jones, C. T., Mukhopadhyay, S., Chipman, P. R., Strauss, E. G., Baker, T. S., & Strauss, J. H. (2002). Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell*, 108(5), 717–725. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00660-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00660-8)
- Laydon, D. J., Dorigatti, I., Hinsley, W. R., Nedjati-Gilani, G., Coudeville, L., & Ferguson, N. M. (2021). Efficacy profile of the CYD-TDV dengue vaccine revealed by Bayesian survival analysis of individual-level phase III data. *ELife*, 10. <https://doi.org/10.7554/eLife.65131>
- Ma, E., & Cheng, G. (2022). Host immunity and vaccine development against Dengue virus. *Infectious Medicine*, 1(1), 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.imj.2021.12.003>
- Marimuthu, P., & Ravinder, J. R. (2016). Trends in clinical trials of dengue vaccine. *Perspectives in Clinical Research*, 7(4), 161–164. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.192035>
- Murugesan, A., & Manoharan, M. (2020). Dengue Virus. In *Emerging and Reemerging Viral Pathogens* (pp. 281–359). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819400-3.00016-8>
- Nanaware, N., Banerjee, A., Mullick Bagchi, S., Bagchi, P., & Mukherjee, A. (2021). Dengue Virus Infection: A Tale of Viral Exploitations and Host Responses. *Viruses*, 13(10). <https://doi.org/10.3390/v13101967>
- Nugraheni, E., Rizqoh, D., & Sundari, M. (2023). Manifestasi Klinis Demam Berdarah Dengue (DBD). *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan : Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*, 10(3), 267–274. <https://doi.org/10.32539/jkk.v10i3.21425>
- Thomas, S. J., & Yoon, I. K. (2019). A review of Dengvaxia®: development to deployment. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 15(10), 2295–2314. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1658503>
- Wilder-Smith, A. (2022). Dengue vaccine development: challenges and prospects. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 35(5), 390–396. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000871>