

**REVIEW – STRATEGIES AND CHALLENGES FOR DENGUE VACCINE
DEVELOPMENT**

**REVIEW – STRATEGI DAN TANTANGAN PENGEMBANGAN VAKSIN
DEMAM BERDARAH**

Irma F. Wahongan¹⁾, Elly J. Suoth¹⁾, Irma Antasionasti¹⁾, Fatimawali¹⁾, Trina Tallei²⁾

¹⁾Program Studi Farmasi, FMIPA UNSRAT, Manado 95115

²⁾Program Studi Biologi, FMIPA UNSRAT, Manado 95115

*18101105049@student.unsrat.ac.id

ABSTRACT

Dengue hemorrhagic fever (DHF) is an infectious disease transmitted by the Aedes aegypti and Aedes albopictus mosquitoes that live in tropical and subtropical countries. These disease caused by the dengue virus is divided into 4 serotypes, namely DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4. The research was conducted by searching for data related to the development of the dengue virus vaccine through several references obtained through PubMed, Google scholar, Science direct, and a collection of other journals. The data obtained was then collected and made into an article containing information about the strategies and challenges of developing a dengue virus vaccine. Based on the data obtained, the strategy used in dealing with DHF is the discovery of tetravalent vaccines such as LAV, Chimera vaccine, Subunit vaccine and DNA vaccine. Clinical trials are still being carried out to obtain vaccine candidates capable of triggering an immune response against the four dengue virus serotypes. Based on this, the challenges in developing a tetralavent vaccine are the high cost and the difficulty of finding vaccine candidates that can trigger an immune response against the four serotypes.

Keywords: *Dengue hemorrhagic fever (DHF), Dengue vaccine Vaksin Dengue, Strategies and challenges of dengue vaccine development*

ABSTRAK

Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit menular yang ditransmisikan oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang hidup di negara-negara tropis dan subtropis. Penyakit yang disebabkan oleh virus dengue ini terbagi atas 4 macam serotipe yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4. Penelitian ini dilakukan dengan melakukan penelusuran data-data yang berkaitan dengan pengembangan vaksin dengue virus melalui beberapa referensi yang didapat melalui PubMed, Google scholar, Science direct, dan kumpulan jurnal lainnya. Data yang didapat kemudian dikumpulkan dan dibuat menjadi suatu tulisan yang berisi informasi tentang strategi dan tantangan pengembangan vaksin virus dengue. Berdasarkan data-data yang didapat strategi yang dilakukan dalam menghadapi penyakit DBD adalah dilakukannya penemuan vaksin tetravalent seperti LAV, vaksin Chimera, vaksin Subunit dan vaksin DNA. Uji klinis sampai saat ini masih terus dilakukan untuk mendapatkan kandidat vaksin yang mampu memicu respon imun terhadap keempat serotipe virus dengue. Berdasarkan hal tersebut yang menjadi tantangan dalam pengembangan vaksin tetralaven adalah biaya yang besar dan dan sulitnya menemukan kandidat vaksin dapat memicu respon imun terhadap keempat serotipe tersebut.

Kata Kunci: Demam berdarah dengue (DBD), Virus dengue, Strategi dan Tantangan pengembangan vaksin dengue

PENDAHULUAN

Demam Berdarah Dengue merupakan penyakit endemis yang cenderung meningkat penyebarannya dalam beberapa tahun terakhir. Negara-negara di Asia merupakan negara dengan kasus DBD tertinggi di dunia, salah satu contohnya yaitu Indonesia. Kasus DBD di Indonesia pada tahun 2008 dengan jumlah kasus mencapai 137.469 dan kasus kematian sebanyak 1.187 kasus (Departemen Kesehatan RI, 2010).

Penyakit yang disebabkan oleh virus dengue ini terbagi atas 4 macam serotipe yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4 berdasarkan materi genetiknya (Russel dan Nisalak, 1967). Materi genetik dari virus ini tersusun atas molekul RNA untai tunggal positif yang mengandung 11.000 basa yang terdiri dari 3 protein struktural *Core protein* (C), *Membrane associated protein* (prM, M), dan *Envelope protein* (E) dan 7 protein non-struktural yang mengkodekan protein NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, dan NS5 (Meiranty dan Beivy, 2015). Perbedaan serotipe ini menyebabkan infeksi terhadap salah satu serotipe tidak membentuk antibodi yang kuat untuk infeksi virus dengue dengan serotipe lainnya (Dewi Murbawati *et al.*, 2014).

Sampai saat ini pengobatan DBD hanya bersifat suportif, belum ditemukan antivirus yang spesifik untuk penyakit ini. Adapun langkah yang sering dilakukan untuk mengatasi masalah ini ialah dengan mengendalikan vektor nyamuk. Vaksinasi merupakan salah satu strategi untuk mengatasi infeksi dengue yang dapat menyebabkan kematian. Akan tetapi, vaksin untuk salah satu serotipe virus dengue tidak memberikan perlindungan yang efektif terhadap infeksi dengan serotipe lainnya. Oleh sebab itu, dibutuhkan vaksin ideal yang dapat memicu antibodi terhadap infeksi dengue dengan serotipe yang berbeda-beda.

Sampai sekarang ini, usaha untuk pengembangan vaksin untuk virus dengue terus dilakukan. Pengembangan vaksin dengue dalam beberapa tahun terakhir mengalami kemajuan pesat dan sedang dalam tahap uji klinis terakhir (Amin dan Saleha, 2013). Strategi penemuan

vaksin virus dengue yang sedang dikembangkan saat ini ialah vaksin subunit atau vaksin protein rekombinan. Akan tetapi, yang menjadi kendala utama dalam pengembangan vaksin yaitu sulitnya mendapatkan vaksin yang efektif dalam memberikan perlindungan terhadap keempat serotipe virus dengue (Kitchener *et al.*, 2006).

Review artikel ini merupakan penelitian deskriptif yang bertujuan untuk untuk mengumpulkan berbagai macam literatur (jurnal, artikel dan buku) mengenai strategi dan tantangan dalam pengembangan vaksin protein rekombinan penyakit demam berdarah untuk menjadi acuan atau literatur dalam mengembangkan vaksin dengue.

METODOLOGI PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu melakukan penelusuran data-data penelitian yang berkaitan dengan pengembangan vaksin dengue virus melalui beberapa referensi yang didapat melalui PubMed, Google scholar, dan kumpulan jurnal lainnya. Data yang didapat kemudian dikumpulkan dan dibuat menjadi suatu tulisan yang berisi informasi tentang strategi dan tantangan pengembangan vaksin virus dengue.

PEMBAHASAN

1. Demam Berdarah Dengue (DBD)

Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit menular yang ditransmisikan oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang hidup di negara-negara tropis dan subtropis (Tang dan Ooi, 2012). Penyakit ini disebabkan oleh virus *dengue* dalam genus *Flavivirus* keluarga *Flaviviridae* (Herdady dan Resmi, 2018). Manifestasi klinis yang timbul akibat adanya infeksi virus dengue ini sangat bervariasi, mulai dari infeksi tanpa gejala (asimtomatik), Demam dengue (DD), Demam berdarah dengue (DBD) serta Demam dengue yang disertai renjatan (DSS) yang dapat berakibat fatal (Candra, 2010). Penyakit ini menyerang anak-anak hingga orang dewasa dengan gejala yang ringan hingga berpotensi menimbulkan syok dan kematian (Guha dan Schimmer, 2009).

Gejala demam berdarah biasa muncul setelah masa inkubasi virus (sekitar 3-10 hari) dan tingkat keparahannya bervariasi (Chan dan Johansson, 2012). Gejalanya antara lain demam, pusing, ruam, sakit perut, muntah, dehidrasi, perdarahan mukosa, peningkatan hematokrit, mengantuk, pembengkakan hati, dan demam berdarah berat (dengue berat) (Guerdan, 2010). Demam berdarah menyebabkan dua jenis infeksi: infeksi primer di mana seseorang pertama kali terinfeksi virus dengue dan infeksi sekunder di mana orang yang sama terinfeksi dengan serotipe virus dengue yang berbeda.

Demam berdarah dengue merupakan salah satu penyakit yang ditularkan oleh nyamuk yang muncul secara global. Insiden kasus DBD dalam lima dekade terakhir telah meningkat 30 kali lipat. Kasus DBD sampai saat ini endemik di 128 negara berkembang dengan resiko infeksi dengue sekitar 3,97 miliar orang setiap tahunnya (Bhatt *et al.*, 2013). Indonesia merupakan salah satu negara endemik DBD, dimana seluruh provinsi di Indonesia positif terjangkit infeksi DBD. Massifnya penyebaran DBD ini dapat terjadi karena perubahan distribusi penduduk, mobilitas penduduk yang tinggi dan urbanisasi penduduk (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

Teori Hipotesis *antibody dengue enhancement* (ADE) menyatakan bahwa apabila seseorang memiliki antibodi spesifik terhadap serotipe dengue tertentu maka infeksi akibat serotipe tersebut dapat dicegah. Namun sebaliknya, jika seseorang gagal menetralkan infeksi tersebut maka dapat penyakit DBD dengan infeksi yang berat (Wahala dan de Silva, 2011).

2. Virus Dengue

Virus dengue merupakan virus RNA untai tunggal genus *Flavivirus* yang dapat menyebabkan penyakit demam berdarah (Adnan *et al.*, 2020). Virus ini berukuran sekitar 50 nanometer (nm) yang terdiri atas komponen materi genetik virus berupa asam ribonukleat atau RNA untai tunggal dengan panjang basa nukleotidanya kurang lebih 10.700 (Simmons *et al.*, 2012). RNA dari virus dengue ditranslasikan menjadi satu poliprotein yang mengkodekan protein struktural yang terdiri atas *Core protein* (C), *Membrane associated protein*

(prM, M), dan *Envelope protein* (E) dan tujuh protein non struktural (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, dan NS5) (Khetarpal dan Ira, 2016). Protein struktural virus dengue berfokus pada perlekatan virus dengue ke sel inang, sedangkan protein non struktural terlibat dalam proses replikasi virus ke dalam sel (Meiranty dan Beivy, 2015).

Protein E pada virus dengue merupakan antigen utama pada virion dengue yang terpapar serta dapat membentuk antibodi yang memberikan kekebalan selama infeksi alami. Protein E dari keempat serotipe DENV memiliki kesamaan asam amino 60-70% dan terglykosilasi pada Asn-67 dan Asn-153. Residu ini ditemukan memiliki peran penting dalam perlekatan reseptor dan masuknya virus ke dalam sel. Protein E terdiri dari daerah transmembran dan ektodomain yang terbagi menjadi tiga domain struktural/fungsional yaitu ED I, ED II dan ED III (Modis *et al.*, 2005).

3. Strategi Pengembangan Vaksin Dengue

Vaksin merupakan agen biologis yang dapat meningkatkan sistem imunitas tubuh manusia melawan virus. Pengembangan vaksin dengue merupakan salah satu langkah terbaik untuk membrantas penyebaran virus dengue. Dalam 60 tahun terakhir, telah banyak upaya peneliti untuk mengembangkan vaksin dengue, namun realisasi optimal pengembangan vaksin yang ditemukan hanya sekitar 10 tahun. Meskipun vaksin belum dikomersialkan, namun ada beberapa vaksin yang telah mencapai uji klinis tahap akhir dan sudah dipasarkan yaitu vaksin Dengvaxia. Dengvaxia merupakan vaksin dengue yang dikembangkan oleh sebuah perusahaan farmasi yaitu Sanofi-Pasteur. Vaksin ini berisi tetravalent virus dengue (DENV 1-4) yang dilemahkan (Guraikhoo *et al.*, 2000). Dengvaxia disetujui oleh WHO dan FDA pada tahun 2015 berdasarkan uji klinis fase 3 yaitu CYD14 yang dilakukan di Asia dan uji klinis CYD15 di Amerika Latin. Berdasarkan hasil studi kedua uji klinis ini melibatkan lebih dari 30.000 peserta balita hingga remaja. Kemanjuran vaksin yang didapat diukur satu tahun setelah

pemberian lengkap vaksin adalah 59,2% (Capeding *et al.*, 2014; Villar *et al.*, 2015). Dengvaxia dapat memicu respon imun tubuh, akan tetapi terhadap orang seronegatif dengue beresiko lebih tinggi terkena penyakit parah karena mengandung virus hidup yang dilemahkan sehingga ada kemungkinan virus bereplikasi

Selain dengvaxia, ada beberapa vaksin dengue yang hingga saat ini masih dalam tahap uji klinis yaitu *Live Attenuated Vaccine* (LAV), vaksin Chimera, vaksin Subunit dan vaksin DNA.

a. *Live Attenuated Vaccine* (LAV)

LAV merupakan vaksin berisi virus yang dilemahkan dan ekonomis karena pengembangannya yang terjangkau. Vaksin ini dikembangkan secara terpisah di Mahidol University di Thailand dan Walter Reed Research Army Institut di Amerika dengan cara membiakkan sel tertentu secara berulang sehingga dapat melumpuhkan daya infeksi dan tetap menjaga sifat imunogeniknya (Konishi, 2011). Para peneliti Universitas Mahidol Thailand dan Institut Walter Reed Research Amerika menggunakan metode serial passage virus dengue pada sel *Primary Dog Kidney* (PDK) (Bhamarapavati dan Sutee, 2000). Kedua vaksin yang dikembangkan ini menunjukkan tingkat kekebalan yang tinggi terhadap keempat serotipe DENV dalam pemberian 2-3 dosis, akan tetapi potensi replikasi virus dalam kombinasi vaksin ini perlu dipertimbangkan mengingat bahwa kemungkinan adanya ketidak seimbangan dalam respon imun tubuh dapat memperburuk penyakit (Stephenson, 2005). LAV hingga saat ini masih dalam tahap uji klinis dan akan siap dipasarkan sesuai dengan rekomendasi WHO.

b. Vaksin Chimera

Vaksin Chimera sama seperti tetravalent live attenuated vaccine yaitu vaksin dari virus hidup yang dilemahkan (*attenuated*) (Marbawati dan Tri, 2014). Vaksin dengue chimeric dirancang menggunakan dua pendekatan yaitu (1) flavivirus lain yang

dilemahkan dan (2) strain DENV yang dilemahkan (chimera intertypic). Contoh vaksin chimera DENV yang dibuat dengan flavivirus lain adalah vaksin *chimeric yellow fever-dengue* (CYD) yang dikembangkan oleh Sanofi Pasteur dan dilisensikan dengan merek dagang “Dengvaxia” (Khetarpal dan Ira, 2016). Vaksin ini mengandung prM dan E dari strain LAV demam kuning yang dilemahkan 17D yang telah diganti dengan gen yang sesuai dari DENV karena respons humoral terhadap protein struktural dengue bertanggung jawab atas sistem imunitas protektif selama infeksi dan dengan demikian chimera ini akan menghasilkan respons imun protektif dalam vaksin (Guraikhoo *et al.*, 2000). Pemilihan YF 17D sebagai kandidat vaksin dikarenakan telah teruji keamanannya dan virus yellow fever ini berkerabat dekat dengan virus dengue (Marbawati dan Tri, 2014).

Hasil uji klinis ChimeriVax menunjukkan bahwa vaksin ini dapat menginduksi antibodi proteksi terhadap keempat serotipe virus dengue tanpa menimbulkan efek samping yang serius. Uji klinis yang dilakukan untuk membandingkan tingkat keamanan toleransi dan imunogenik kandidat vaksin ChimeriVax Dengue-2 dan vaksin YF terbukti aman dan imunogenik (Marbawati dan Tri, 2014). Uji klinis fase I sampai saat ini masih dilakukan. Pengembangan vaksin Chimera diharapkan dapat menghasilkan vaksin yang ideal, namun kemungkinan rekombinasi genetik dengan virus yang bersifat virulen masih dapat terjadi karena virus yang digunakan dalam pengembangan vaksin ini sangat lemah jika dibandingkan dengan virus dengue (Amin dan Saleha, 2013).

c. Vaksin Subunit

Vaksin subunit merupakan vaksin yang umumnya menggunakan bagian tertentu virus berupa envelope dan protein non structural (NS1). Protein ini dibuat melalui ekspresi protein *envelope* agar dapat memicu respons imun yang baik (Amin dan Saleha, 2013). Vaksin ini

memiliki keuntungan yaitu mempunyai sifat rendahnya gejala atau efek samping yang ditimbulkan karena vaksin jenis ini tidak menggunakan bagian utuh dari virus. Sedangkan, untuk kelemahan dari vaksin jenis ini yaitu lebih mahal dari vaksin LAV dan kurang mampu mencetuskan respon imun seluler (Paisal dan Subangkit, 2013).

d. Vaksin DNA

Vaksin DNA dirancang dengan menyisipkan beberapa gen virus ke dalam vektor plasmid, kemudian dikemas dengan DNA lain yang bersifat antigenik. Vaksin ini terdiri atas vektor plasmid yang mengandung gen (s) yang mengkode antigen. Begitu plasmid memasuki sel inang, ia akan mengkodekan antigen yang akhirnya akan berikatan dengan molekul MHC I dan ditampilkan di permukaan sel untuk menginduksi respon imun sitotoksik (Khetarpal dan Ira, 2016). Vaksin DNA menggunakan protein struktural gen prM dan E virus yang dimasukkan ke dalam plasmid sebagai vektor. Plasmid selanjutnya diinjeksikan ke dalam kulit atau otot. Untuk mengespresikan protein prM dan protein E untuk pembentukan antibodi (Paisal dan Subangkit, 2013).

4. Tantangan dalam Pengembangan Vaksin Dengue

Pengembangan vaksin dengue masih terus dilakukan sampai saat ini akan tetapi dalam perkembangannya masih memiliki banyak kendala. Patogenesis dari demam berdarah belum diketahui secara pasti selain teori ADE yang terlibat secara langsung dalam infeksi DBD (Amin dan Saleha, 2013). Berdasarkan teori ADE seseorang yang terinfeksi virus dengue untuk pertama kalinya memiliki antibodi spesifik terhadap serotipe dengue tersebut. Namun sebaliknya, apabila seseorang terinfeksi virus dengue kedua kalinya dengan serotipe berbeda maka dapat menyebabkan infeksi DBD yang lebih berat. Hal tersebut mendorong para peneliti untuk merancang vaksin tetravalent yang mampu membentuk antibodi untuk keempat serotipe virus dengue. Pengembangan vaksin tetravalent

ini memerlukan biaya yang besar dan keamanan vaksin juga perlu dipertimbangkan agar tidak menimbulkan ketidakseimbangan respons imun (Rajapakse et al., 2012)

Virus bertahan hidup dengan cara mengelabui sel inang. Virus mengelabui sel inang dengan cara bermutasi. Mutasi virus yang terus terjadi menjadi salah satu tantangan dalam pengembangan vaksin.

KESIMPULAN

Strategi pengembangan vaksin yang sedang dikembangkan sampai saat ini yaitu vaksin LAV, vaksin chimera, vaksin subunit dan vaksin DNA. Uji klinis masih terus dilakukan untuk mendapatkan kandidat vaksin yang mampu memicu respon imun terhadap keempat serotipe virus dengue. Pengembangan vaksin tetravalent membutuhkan biaya yang besar dan diharapkan tidak menimbulkan reaksi silang.

SARAN

Perlu dilakukan studi lebih lanjut untuk mendapatkan data-data terbaru dalam pengembangan vaksin virus dengue.

DAFTAR PUSTAKA

- Adnan, Muhammad, Nuhamunada, Matin, Hidayati, Lisna, and Wijayanti, Nastiti. 2020. In silico vaccine design against dengue virus type 2 envelope glycoprotein. *Hayati Journal of Biosciences*, **27(3)**: 228–240.
- Amin, H.Z., dan Saleha, S. 2013. Perkembangan Mutakhir Vaksin Demam Berdarah. *eJKI*, **1(3)**.
- Bhamarapravati, N., dan Sutee Y.2000. Live attenuated tetravalent dengue vaccine. *Vaccine*, **26(18)**: 44-7.
- Bhatt, S., Peter, W.G., Oliver, J. B., Jane, P. M., Andrew, W.F., Cathrine, L.M. 2013. The global distribution and burden of dengue. *Nature*, **496(7446)**: 504–5077
- Capeding, M.R., Tran, N.H., Hadinegoro, S.R.S., Ismail, Chotpitayasunondh, T., Chua, M.N. 2014. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a

- phase 3, randomised, observer-masked, placebocontrolled trial. *The Lancet*, **384** (9951):1358–65.
- Guy, B., Mellanie, S., dan Jean, L. 2010. Development of sanofi pasteur tetravalent dengue vaccine. *Human Vaccines*, **6**(9): 696-705.
- Kementrian Kesehatan RI. 2010. Data kasus DBD per bulan di Indonesia tahun 2010, 2009, dan 2008. Jakarta : Departemen Kesehatan RI.
- Konishi, E. 2011. Issues related to recent dengue vaccine development. *Tropi Medi and Health*, **39**(4):63-71.
- Marbawati, Dewi dan Tri Wijayanti. 2014. Vaksin dengue, tantangan, perkembangan dan strategi. *BALABA*, **10**(01): 39-46.
- Guirakhoo, F., Weltzin, R., Chambers, T.J., Zhang, Z.-X., Soike, K., Ratterree, M. 2000. Recombinant Chimeric Yellow Fever-Dengue Type 2 Virus Is Immunogenic and Protective in Nonhuman Primates. *Journal of Virology*, **74**(12):5477– 85.
- Khetarpal, Niyati dan Ira Khanna. 2016. Review article dengue fever: causes, complication and vaccine strategies. *Journal of Immunology Research*.
- Kitchener S, Nissen M, Nasveld P, Forrat R, Yoksan S, Lang J, Saluzzo JF. 2006. Immunogenicity and safety of two liveattenuated tetravalent dengue vaccine formulations in healthy Australian adults. *Vaccine*, **24**(9):1238-41.
- Modis, Y., Steven, O., David, C., and Stephen C. H. 2005. Variable surface epitopes in the crystal structure of dengue virus type 3 envelope glycoprotein. *Journal of Virology*, **79**(2):1223–1231
- Meiranty, C. Pangerapan dan Beivy J. Kolondam. 2015. Peran gen struktural, gen non structural dan untranslated region dalam virus dengue. *Jurnal Biomedik*, **7**(2).
- Paisal dan Subangkit. 2013. Strategi pengembangan vaksin dengue. *Kajian*.
- Rajapakse, S., Rodrigo, C., dan Rajapakse, A. 2012. Treatment of dengue fever. *Infection and Drug Resistance*, **103**:103–12.
- Russell PK, Nisalak A.1967. Dengue virus identification by the plaque reduction neutralization test. *J Immunol*, **99**(2):91-6.
- Stephenson, JR. 2005. Understanding dengue pathogenesis: implications for vaccine design. *Bull World Health Organ*, **83**:308-14.
- Simmons, P., Farrar, J., Nguyen, V., and Wills, B. 2012. Dengue. *New Eng J Med*, **366**(15):1423-32.
- Tang, K.F. and Ooi, E.E. 2012. Diagnosis of dengue: an update. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, **10**(8):895–907
- Villar, L., Dayan, G.H., Arredondo-García, J.L., Rivera, D.M., Cunha, R., Deseda, C. 2015. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. *New England Journal of Medicine*, **372**(2):113–123.
- Wilder, S.A., Hombach, J., Ferguson, N., Selgelid, M., O'Brien, K., Vannice, K. 2018. Deliberations of the strategic advisory group of experts on immunization on the use of CYD-TDV dengue vaccine. *Lancet Infect Dis*, **3099**(18):3049.