ISSN: 2089-9084 ISM, VOL.1 NO.1, JANUARI-APRIL, HAL.29-35

POTENSI VAKSIN *PLASMODIUM FALCIPARUM* FASE PRA-ERITROSITER RTS,S SEBAGAI IMUNOPROFILAKSIS PADA PELANCONG

[1]Parera, M., dan [1]Tiala, M.E.
[1]Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
*(*adelinealin@yahoo.de*)*

ABSTRAK

Malaria menyebabkan sekitar 350-500 juta infeksi pada manusia dengan sekitar satu hingga tiga juta kematian per tahun di seluruh dunia. Malaria pada pelancong tejadi sekitar 30.000 kasus impor setiap tahun di negara-negara industri non-endemis. Salah satu upaya pencegahan terbaik yang dapat dilakukan pada infeksi ini adalah dengan cara vaksinasi. Vaksinasi pra-eritrositer RTS,S dari permukaan sporozoit *Plasmodium falciparum* terus dikembangkan untuk mencapai efikasi yang memuaskan. RTS,S diharapkan dapat diberikan bagi orang yang bertempat tinggal di daerah endemis maupun bagi pelancong yang hendak berpergian ke daerah endemis malaria. RTS,S dikombinasikan dengan sistem adjuvan untuk meningkatkan respon imun. Hasil uji klinis fase 2b RTS,S/AS02 menunjukkan hasil yang menjanjikan. Fase 3 uji klinis RTS,S/AS01 yang mulai dilakukan pada tahun 2009 telah melaporkan hasil pertama uji klinis pada akhir tahun 2011. Efikasi yang dicapai oleh RTS,S/AS02 dalam mengurangi risiko malaria pada anak menunjukkan angka 62%. Efikasi RTS,S/AS01 sebesar 55,8% terhadap kasus infeksi malaria baru pada kelompok anak usia 5-17 bulan. Pada kelompok yang menggabungkan kedua kelompok usia yaitu, 5-17 bulan dan 6-12 minggu, Efikasi vaksin RTS,S/AS01 terhadap malaria berat pada kelompok usia yang digabungkan ini adalah 34,8%. Efikasi RTS,S/AS01 dinilai menjanjikan dan akan dikembangkan untuk di masa mendatang sebagau imunoprofilaksis pada pelancong.

Kata kunci: vaksin, Plasmodium falciparum, pra-eritrositer, RTS,S, imunoprofilaksis, pelancong.

PENDAHULUAN

Penyakit malaria merupakan penyakit yang memberikan morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi di dunia. Penyakit ini telah dikenal sejak 3000 namun masih menjadi masalah utama kesehatan masyarakat di beberapa negara tropis yaitu di sebagian besar Afrika, Amerika Latin, Asia Tenggara (Thailand dan Indonesia).[1] WHO melaporkan dalam tahun 2009 masih terdapat 225 juta penderita malaria dengan angka kematian 781.000. Lebih dari 100 negara berada pada area dengan resiko transmisi malaria, dan negara-negara tersebut disinggahi lebih dari 125 juta wisatawan internasional setiap tahun. Lebih dari 10.000 kasus malaria dilaporkan terjadi pada wisatawan internasional tiap tahun.[2] Setiap tahunnya, jutaan penduduk AS berpergian ke negara-negara di mana terdapat transmisi malaria. Sekitar 1.500 kasus malaria terdiagnosa pada penduduk AS.[3]

Malaria muncul sebagai masalah kesehatan masyarakat di lebih dari 100 negara karena banyak faktor diantaranya konflik antar penduduk, migrasi, perubahan iklim dan lingkungan, sistem pelayanan kesehatan yang kurang baik, serta timbulnya galur parasit malaria yang resisten terhadap obat antimalaria dan galur nyamuk Anopheles yang resisten terhadap insektisida.[4] Timbulnya resistensi tersebut menimbulkan masalah besar pada program penanggulangan malaria. Di samping itu juga karena belum adanya vaksin malaria yang ideal.[5]

Vaksin mengandung mikroba utuh atau sebagian, atau racun mikroba, diolah sedemikian rupa agar bisa merangsang respons imun tubuh tanpa menyebabkan penyakit. Saat tubuh menemukan patogen dari mikroba di dalam vaksin yang diterima oleh tubuh sebelumnya, sel ingatan telah siap sedia sehingga sistem imun dapat langsung memberi perlawanan.[4,6] Pengembangan vaksin malaria yang terus dilakukan menghasilkan vaksin fase pre-eritrosit RTS,S sebagai vaksin terbaru melawan *P. falciparum.* RTS,S yang difusikan bersama ajuvan hepatitis B tersebut telah diuji pada populasi di daerah endemis malaria.[7]

MALARIA

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit Plasmodium yang menyerang sel darah merah atau eritrosit.[8] Gejala utama infeksi

malaria adalah demam yang diduga berhubungan dengan proses skizogoni (pecahnya merozoit/skizon) dan terbentuknya sitokin dan atau toksik lainnya. Gejala klasik malaria ditemukan pada penderita yang berasal dari daerah endemis malaria atau belum mempunyai kekebalan atau baru menderita malaria. Gejala klasik ini disebut trias malaria, terdiri dari tiga stadium berurutan, yaitu: menggigil (15-60 menit), demam (2-6 jam), berkeringat (2-4 jam).[4,8,9]

Plasmodium mempunyai dua pejamu yaitu manusia dan nyamuk Anopheles. Siklus aseksual di dalam pejamu manusia dikenal sebagai skizogoni, sedangkan siklus aseksual yang membentuk sporozoit di dalam nyamuk sebagai sporogoni. Sporozoit yang aktif dilepaskan ke dalam darah manusia saat nyamuk Anopheles yang ludahnya mengandung parasit menggigit manusia. Sporozoit yang mencapai hati akan melekat dan menyerang sel hati melalui pengikatan reseptor hepatosit. Sporozoit masuk ke sel parenkim hati dan memperbanyak diri secara aseksual. Dalam 40-48 jam, merozoit dapat ditemukan pada sel hati. Pada *Plasmodium ovale* dan *Plasmodium vivax,* sebagian sporozoit tidak tumbuh dan tetap tidur (*dormant*) yang disebut hipnozoit. Hipnozoit dapat berlangsung bertahun-tahun sehingga pada suatu saat dapat aktif dan terjadilah relaps. Merozoit akan masuk ke dalam eritrosit, tampak sebagai kromatin kecil yang dikelilingi oleh sedikit sitoplasma yang mempunyai bentuk cincin, disebut trofozoit. Trofozoit membentuk skizon muda dan setelah matang, membelah menjadi merozoit. Setelah proses pembelahan, eritrosit hancur, merozoit, pigmen, dan sel sisa akan keluar dan berada di dalam plasma. Di dalam eritrosit, parasit akan berkembang biak sehingga menimbulkan kerusakan eritrosit dan mengalami lisis. Beberapa merozoit tidak membentuk skizon tetapi memulai dengan bagian gametogoni, yaitu membentuk mikro dan makrogametosis (stadium seksual). Anopheles menggigit orang yang terinfeksi tersebut dan mencerna eritrosit yang berisi parasit. Parasit mencapai lambung nyamuk, mikro dan makrogametosis berkembang menjadi mikro dan makrogamet yang akan membentuk zigot yang disebut ookinet. Ookinet menembus dinding lambung Anopheles, membentuk ookista yang membentuk banyak sporozoit. Sporozoit akan masuk dalam kelenjar ludah Anopheles. Saat Anopheles tersebut menggigit manusia maka daur hidup Plasmodium kembali berlangsung.[4,8]

Patogenesis Molekuler Plasmodium falciparum

Dari lima spesies Plasmodium yang sekarang dikenal, *Plasmodium falciparum,* merupakan spesies yang banyak diteliti karena banyak menyebabkan angka kesakitan dan kematian pada manusia. Selama perkembangan di dalam sel darah merah, *P. falciparum* mengekspor berbagai jenis protein pada permukaan sel darah merah terinfeksi. Protein ini dapat mempengaruhi imun manusia melalui mekanisme variasi antigen. Selain itu, sel darah merah yang terinfeksi tersebut dapat melekat (*cytoadhesion*) pada reseptor sel-sel endothelial tubuh sehingga terhindar dari mekanisme *clearance* pada system imun pejamu. Penelitian serologis menunjukkan bahwa secara umum, imunitas terhadap malaria terbentuk secara lambat karena parasit memiliki variasi antigen yang sangat besar. Usaha pencarian vaksin malaria belum menunjukkan hasil yang optimal. Keanekaragaman antigen *P. falciparum,* respons imun pejamu yang tidak bersifat protektif, serta timbulnya strain parasit yang resisten terhadap obat, menyulitkan upaya penemuan vaksin yang efektif. Jumlah gen yang terdapat dalam kromosom *P. falciparum* adalah sebanyak 5.300 gen yang mengkode berbagai protein. Seperti halnya organisme lain, *P. falciparum* memiliki famili gen yang bersifat sangat variabel, diantaranya *var, rif/rifin (repetitive interspersed family),* dan *stevor (subtelomeric variable open reading frame)*, secara berurutan mengkode *P. falciparum erythrocyte membrane protein-1* (PfEMP-1). PfEMP-1 disandi oleh sekitar 59 jenis gen var yang berbeda. PfEMP-1 merupakan antigen yang terekspresi dalam berbagai tipe sebagai suatu cara parasit untuk tetap fleksibel dalam melekat (adhesi) pada berbagai macam sel endotel tubuh manusia. Protein PfEMP-1 merupakan target antibodi yang bersifat protektif. Namun karena gen *var* memliki kemampuan untuk melakukan perubahan (*switching*) sekitar 2% per generasi, hal ini menyulitkan usaha penemuan vaksin terhadap malaria. Hingga kini, mekanisme yang mendasari *switching* antigen belum sepenuhnya jelas.[4]

Malaria pada Pelancong

Angka kejadian malaria pada pelancong semakin meningkat, seperti dilaporkan di Inggris, kasus malaria impor semakin meningkat dari tahun ke tahun, dengan rata-rata setiap tahun ada 10 kasus kematian akibat malaria sepulangnya dari daerah endemis. Di Amerika Serikat, dilaporkan kira-kira 1.500 kasus malaria setiap tahunnya meningkat akibat malaria impor. Laporan dari WHO memperkirakan terdapat 30.000 kasus malaria impor setiap tahun di negara-negara industri non-endemis.[4] Pelancong mempunyai risiko yang besar terinfeksi malaria saat berkunjung ke daerah endemis malaria. Perhatian khusus diberikan untuk menjalankan strategi pencegahan yang efektif pada pelancong. Daerah dengan risiko tertinggi bagi para pelancong diantaranya adalah Afrika Barat dan Oseania.

Pada daerah dengan transmisi yang tinggi, kemoprofilaksis harus dilakukan walaupun pelancong berada di daerah tersebut dalam waktu singkat. Daerah dengan risiko sedang terinfeksi malaria yaitu bagian lain dari Afrika, Asia Tenggara, Amerika Selatan. Daerah dengan risiko rendah terinfeksi malaria yaitu Amerika Tengah dan bagian lain dari Asia.[8,10] Akomodasi, aktivitas, durasi dari kunjungan merupakan faktor penting yang harus diperkirakan dan direncanakan sebelumnya. Sebagai contoh, pelancong yang tinggal di hotel dengan fasilitas *air conditioning* (AC) memiliki risiko yang lebih rendah daripada *backpackers.* Anopheles paling aktif mentransmisi parasit dengan menggigit manusia pada malam hari. Pelancong harus mempertimbangkan rencana saat hendak melakukan aktivitas di luar pada malam hari. Jangka waktu kunjungan juga berpengaruh terhadap risiko infeksi malaria. Kunjungan jangka pendek adalah kurang dari tiga minggu sementara kunjungan jangka panjang adalah selama tiga minggu. Tinggal di tempat endemis malaria dalam jangka waktu lama meningkatkan risiko terinfeksi malaria.[4,8,10]

Vaksin Malaria

Pengembangan vaksin malaria pada saat ini ditujukan untuk dua kelompok besar. Yang pertama kepada populasi di daerah endemis malaria, dan yang kedua ditujukan untuk pelancong dari negara non-endemis yang berkunjung ke negara endemis.[11] Prinsip vaksinasi adalah membuat seseorang yang tidak pernah terpapar Plasmodium menjadi imun dengan cara memaparkannya pada *Plasmodium* yang dilemahkan. Dalam hal ini sporozoit adalah bentuk yang terpenting karena sesuai dengan bentuk *Plasmodium* yang dimasukkan nyamuk ke dalam tubuh manusia. Konsep ini sudah dicoba pada tahun 1970-an dengan melemahkan sporozoit lewat radiasi, namun kendala perbedaan spesies Plasmodium yang amat bervariasi membuat konsep ini tidak terlalu berkembang pada saat itu. Dewasa ini, permasalahan utama adalah resistensi parasit yang berkembang dengan cepat. Selain pada fase sporozoit, ada kemungkinan konsep vaksin bekerja pada tahap lain dalam siklus hidup *Plasmodium.* Secara teoritis setiap tahap perkembangan *Plasmodium* dalam tubuh manusia dapat dibuatkan vaksin. Vaksin pra-eritrositer (hepatik) dibuat berdasarkan konsep penghambatan pelepasan trofozoit dari skizon hati, yaitu dengan menginduksi limfosit T sitotoksik untuk merusak sel-sel hati yang terinfeksi. Vaksin eritrositer diharapkan dapat menghambat multiplikasi trofozoit yang dilepaskan skizon hati atau mencegah invasi trofozoit menuju eritrosit. Ada pula konsep pembuatan vaksin yang mampu mencegah perlekatan eritrosit ke dinding pembuluh darah. Fase seksual juga dapat dijadikan dasar pengembangan vaksin. Fase ini tidak berperan imunologis pada manusia, namun berperan dalam mencegah penularan lebih lanjut lewat nyamuk. Vaksin malaria yang efektif harus tepat sasaran yakni mampu mengatasi parasit pada berbagai macam stadium perkembangannya, menghasilkan respon imun humoral dan selular, dan mengaktifkan sel memori.[4,5]

Beberapa kandidat vaksin yang pernah diuji sampai saat ini antara lain:[5]

1. SPf66 adalah kandidat vaksin yang dikembangkan pada tahun 1987 dengan menggunakan antigen permukaan sporozoit dan merozoit *P. falciparum.* Uji klinik vaksin ini gagal pada fase 3, dimana efektivitasnya turun dari 75% menjadi 60%.
2. CSP adalah vaksin terhadap *P. falciparum*yang menggunakan rekombinan terhadap komposisi protein permukaan sporozoit (*cicrumsporozoite* protein) yang berikatan dengan toksin *Pseudomonas aeruginosa*. Uji klinik vaksin ini gagal pada fase 1, karena efek proteksinya tidak terlalu kuat.
3. Vaksin multiphase NYVAC-Pf7 (kombinasikan 7 antigen *P. falciparum*) vaksin ini mengandung CSP dan PfSSP2 (antigen permukaan sporozoit) yang berfungsi protektif pada fase sporozoit. Uji klinik vaksin ini gagal memicu terbentuknya antibodi protektif pada manusia.

Saat ini sedang dikembangkan tiga produk calon vaksin malaria di masa mendatang yaitu: [5,11]

1. Pf SPZ adalah kandidat vaksin yang menggunakan sel utuh *P. falciparum* yang dilemahkan dengan radiasi sebagai pemicu respon imunitas.
2. RTS,S adalah vaksin rekombinan mengandung protein permukaan *P. falciparum* dari fase pra-eritrositik yang digabungkan dengan antigen permukaan virus hepatitis B sehingga diharapkan imunogenitasnya meningkat. Hasil uji efektivitas vaksin ini cukup baik terutama pada anak-anak.
3. PvRII (*P. vivax region II) merupakan kandidat vaksin yang ditujukan untuk mengikat protein reseptor untuk P.vivax yaitu antigen Duffy.*

Vaksin Pra-Eritrositer *Plasmodium falciparum* RTS,S

Vaksin malaria RTS,S diciptakan pada tahun 1987 oleh seorang ilmuwan yang bekerja di laboratorium Glaxo Smith Kline Biological. Perkembangan awal dan uji klinis klinis vaksin RTS,S adalah bagian berkelanjutan yang merupakan kerjasama dari GSK Bio dan The United States Walter Reed Army

Institute of Research.[12,13] RTS,S merupakan vaksin rekombinan yang mengandung protein permukaan sporozoit *P.falciparum* dari fase pra-eritrositer yang digabungkan dengan antigen permukaan virus hepatitis B sebagai *adjuvant system* sehingga diharapkan imunogenisitasnya meningkat.[12] Substansi aktif pada vaksin malaria RTS,S adalah antigen rekombinan yang diekspresikan pada *Saccharomyces cerevisiae* berkode RTS,S. Antigen RTS,S terdiri dari dua protein, RTS dan S. RTS adalah poplipeptida hibrid terdiri dari *circumsporozoite protein* (CSP), antigen permukaan sporozoit *P. falciparum* strain NF54, difusikan pada akhir amino-terminal protein S virus hepatitis B. S membentuk permukaan antigen virus Hepatitis.[13] RTS,S diformulasikan dengan *adjuvant system* AS02 atau AS01. Sistem adjuvan dimaksudkan untuk meningkatkan respon imun.[14,15] AS02 adalah kombinasi dari emulsi minyak-dalam-air (*oil-in-water*) dengan *monophosphoryl lipid A* (MPL) dan *Quillaria saponaria*-21 (QS-21). QS-21 adalah sebuah imunostimulan yang merupakan hasil ekstraksi kulit kayu *Quillaria saponaria*, yaitu pohon di Amerika Selatan. AS01 memiliki imunostimulan yang sama dengan AS02 yaitu MPL dan QS-21. Namun AS01 dikembangkan dengan formulasi alternatif berbasis kombinasi liposom. AS01 merupakan suspensi cairan liposom dengan dua komponen imunostimulan yaitu MPL dan QS-21.[13,15]

RTS,S awalnya diujicobakan pada orang dewasa sehat di Amerika Serikat dan Belgia pada tahun 1992. Kemudian dilakukan uji klinis pertama di Afrika pada orang dewasa di Gambia. Pada Januari 2001, GSK dan PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI) memulai kerjasama untuk mengembangkan vaksin RTS,S dengan bantuan dana dari Bill dan Melinda Gates. Uji klinis fase 2a dilakukan pada tahun 2001 pada orang dewasa. Fase 2b dilakukan pada bayi dan anak-anak di Afrika.[12,13] Tahun 2004, hasil uji klinis fase 2 pada anak yang tinggal di daerah endemis malaria di sub-Sahara Afrika telah dilaporkan. Selanjutnya, uji klinis fase 2b juga dilakukan pada anak usia 5-17 bulan yang tinggal di Kenya dan Tanzania.[13]

Uji klinis RTS,S/AS02 fase 2b dilakukan di area pedesaan di Taninga dan Ilha Josina Machel Mozambique dari bulan Juni 2005 sampai Desember 2007. Uji klinis dilakukan dengan memantau keamanan vaksin, imunogenitas, dan efikasi RTS,S/AS02 pada bayi usia 10, 14, 18 minggu. RTS,S/AS02 diberikan bersamaan dengan program vaksinasi nasional Afrika yaitu saat pemberian vaksin *diphteri, tetanus, perthusis* (DTP) atau *Haemophilus influenza b* (Hib) pada usia 8, 12, 16 minggu. Dari total 255 bayi berusia 6-12 minggu yang disaring, 214 anak menjadi partisipan dan secara acak menerima vaksin RTS,S/AS02 dan vaksin kontrol hepatitis B, *EngerixB*. Uji klinis diselesaikan pada 27 Desember 2007 saat partisipan terakhir menyelesaikan *follow-up* selama 14 bulan.[12]

Hasil uji klinis fase 2b di Mozambique dipublikasikan pada *The Lancet* dan *New England Journal of Medicine* pada tahun 2007 dan 2008.[12] Fase 2b di Mozambique menunjukkan RTS,S menurunkan setengah risiko malaria pada anak-anak yang tinggal sub-Saharan Afrika dengan kemampuan proteksi vaksin selama 45 bulan.[14] Uji klinis pada anak usia 5-17 bulan yang tinggal di Kenya dan Tanzania menunjukkan bahwa RTS,S/AS02 aman sebagai vaksin dan mengurangi risiko malaria sampai 39% setelah *follow up* selama 12 bulan. Hasil uji klinis di Gabon, Ghana, dan Tanzania pada bayi usia 6-10 minggu menunjukkan RTS,S/AS02 aman sebagai vaksin saat diberikan bersama dengan program imunisasi nasional Afrika yaitu *Expanded Program Immunisation* (EPI).[12]

Pada bulan Mei 2009, dimulailah uji klinis fase 3 RTS,S/AS01 dalam skala besar. Uji klinis tersebut melibatkan sebelas tempat di tujuh negara Afrika yaitu Burkina Faso, Gabon, Ghana, Kenya, Malawi, Mozambique, dan Tanzania. Pendataan atau pendaftaran selesai dilakukan pada Januari 2011 dengan total 15.460 partisipan.[16] Hasil dari uji klinis fase 3 pada bayi berusia 5-17 bulan selesai pada akhir tahun 2011. Hasil kedua dari fase 3 yaitu pada bayi berusia 6-12 bulan akan dilaporkan pada akhir tahun 2012. Hasil akhir fase 3 akan dilaporkan pada akhir tahun 2014. WHO mengindikasikan akan merekomendasi RTS,S/AS01 sebagai vaksin malaria pada awal tahun 2015 jika hasil akhir fase 3 teruji unggul.[12,17] Uji klinis pertama dari fase 3 untuk mengevaluasi imunitas yang timbul serta keamanan RTS,S/AS01. Fase 3 dilakukan pada bayi dan anak-anak dengan alasan angka kesakitan dan kematian yang tinggi akibat malaria pada usia tersebut. Total 15. 460 partisipan bayi dan anak-anak dibagi menjadi dua kelompok usia 5-17 bulan berjumlah 8.923 anak dan usia 6-12 minggu berjumlah 6.537 bayi. Setiap kelompok usia dibagi menjadi tiga kelompok studi yaitu: anak yang menerima tiga dosis vaksin dengan interval satu bulan dan juga akan menerima *booster* pada 18 bulan setelah dosis ketiga, anak yang menerima vaksin RTS,S/AS01 tanpa *booster*, dan grup kontrol yang menerima vaksin pembanding non-malaria. Vaksin pembanding adalah vaksin rabies (*VeroRab,Sanofi-Pasteur*) pada anak usia 5-17 bulan dan vaksin konjugat meningokokus *serogroup C (Menjugate, Novartis)* untuk bayi usia 6-12 minggu. Semua vaksin diberikan secara intramuskular.[18] Uji klinis vaksin dilakukan dengan tiga jadwal vaksinasi (0 dan 1 bulan, 0, 1 dan 2 bulan, 0, 1 dan 7 bulan) pada anak berusia 5-17 bulan di dua tempat penelitian di Ghana.[17] Hasil dari uji klinis fase 3 pada bayi berusia 5-17 bulan

selesai pada akhir tahun 2011 menunjukkan bahwa respon sel T yang lebih tinggi didapatkan pada jadwal vaksinasi saat usia 0, 1, 7 bulan daripada saat usia 0, 1 atau 0, 1, 2 bulan. RTS,S/AS01 menghasilkan respon sel T yang lebih tinggi daripada RTS,S/AS02 saat dilakukan pada jadwal vaksinasi anak usia 0, 1, 7 bulan. Hasil fase 3 ini mendukung pengevaluasian RTS,S/AS01 lebih lanjut sebagai vaksin malaria.[16,17,19]

Mekanisme Kerja Vaksin Pra-Eritrositer *Plasmodium falciparum* RTS,S

RTS,S merupakan vaksin rekombinan yang mengandung protein permukaan sporozoit *P.falciparum* dari fase pra-eritrositer yang digabungkan dengan antigen permukaan virus hepatitis B sebagai *adjuvant system* sehingga diharapkan imunogenisitasnya meningkat.[17] Penambahan *adjuvant system* (AS) bertujuan untuk meningkatkan respon imun. RTS,S diformulasikan dengan adjuvan berbasis liposom AS01 atau adjuvan berbasis *oil-in-water* AS02 dan antigen spesifik sirkumsporozoit *P. falciparum* yang dikombinasikan dengan imunostimulan yaitu MPL dan QS-21.[11] RTS,S didesain untuk mencegah parasit menginfeksi, melakukan pematangan dan multiplikasi di hati, serta memasuki aliran darah dan menyerang eritrosit. RTS,S bertujuan memicu sistem imun yaitu menstimulasi respon kekebalan tubuh untuk melakukan pertahanan melawan parasit *P. falciparum*.[12]

Adanya memori imunologik dan transfer imunitas lewat serum atau immunoglobulin diduga berperan pada proses pembentukan kekebalan pada malaria. Vaksin malaria bekerja membuat seseorang yang tidak pernah terpapar Plasmodium menjadi imun dengan cara memaparkannya pada Plasmodium yang dilemahkan. Sporozoit adalah bentuk terpenting karena sesuai dengan bentuk Plasmodium yang dimasukkan oleh nyamuk ke dalam tubuh manusia. Dengan vaksin RTS,S digabungkan dengan antigen permukaan virus hepatitis B, orang yang tidak pernah terpapar Plasmodium dipaparkan dengan protein permukaan sporozoit *P. falciparum.* Vaksin pra-eritrositer dibuat berdasarkan konsep penghambatan pelepasan tropozoit dari skizon hati, yaitu dengan menginduksi limfosit T sitotoksik untuk merusak sel-sel hati yang terinfeksi. Adanya infeksi sporozoit akan merangsang sel T helper, dalam hal ini Th-1 untuk mensekresi limfokin yaitu interferon-gamma (IFN-γ) dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α). Sekresi kedua limfokin ini akan mengaktifkan makrofag, dan makrofag akan menghasilkan nitrogen oksida dan senyawa lain untuk membunuh parasit.[5]

Efikasi Vaksin Pra-Eritrositer *Plasmodium falciparum* RTS,S

Hasil uji klinis fase 2b di Mozambique Afrika pada anak usia 1-4 tahun menunjukkan bahwa RTS,S/AS02 aman digunakan, imunogenik, dan mengurangi risiko infeksi *Plasmodium falciparum*, malaria ringan, dan malaria berat. Efikasi vaksin atau v*accine efficacy* (VE) RTS,S/AS02 terhadap malaria adalah 65.9% pada akhir *follow-up* yang berlangsung selama 6 bulan.[12] Uji klinis selanjutnya pada bayi di Tanzania, menunjukkan hasil yang sama dengan efikasi vaksin 65.2%. Uji klinis pada anak usia 5-17 bulan yang tinggal di Kenya dan Tanzania menunjukkan bahwa RTS,S/AS02 aman sebagai vaksin dan mengurangi risiko malaria sampai 39% setelah *follow up* selama 12 bulan. Hasil uji klinis di Gabon, Ghana, dan Tanzania pada bayi usia 6-10 minggu menunjukkan RTS,S/AS02 aman sebagai vaksin saat diberikan bersama dengan program imunisasi nasional Afrika yaitu *Expanded Program Immunisation* (EPI). Efikasi RTS,S/AS02 dalam mengurangi risiko malaria pada anak yang baru-baru ini dipublikasikan menunjukkan angka 62% setelah *follow up* selama 12 bulan.[12,20]

Hasil pertama uji klinis fase 3 pada 6.000 anak pada kelompok usia lebih tua yaitu 5-17 bulan, selama 12 bulan *follow-up*, insidensi terhadap kasus infeksi malaria baru adalah 0.44 setiap anak per tahun pada grup penerima RTS,S/AS01 dan 0.83 setiap anak per tahun pada grup penerima vaksin kontrol. Hal tersebut menghasilkan efikasi vaksin sebesar 55,8% terhadap kasus infeksi malaria baru. Efikasi vaksin terhadap gejala klinis adalah sebesar 55,1%. Kejadian malaria berat yang merupakan infeksi baru terjadi pada 57 anak dari total 2.830 anak (2%) pada grup penerima RTS,S/AS01 dan 56 anak dari total 1.466 anak (3,8%) pada grup penerima vaksin kontrol. Efikasi vaksin terhadap kejadian malaria berat yang merupakan infeksi baru adalah sebesar 47,3%. Hasil pertama uji fase 3 pada suatu kelompok dengan usia yang digabungkan, kejadian malaria berat yang merupakan infeksi baru terjadi pada 149 anak dari total 8.597 anak (1,7%) pada grup penerima vaksin RTS,S/AS01 dan 116 anak dari total 4.364 anak (2,7%) pada grup penerima vaksin kontrol. Hasil uji efikasi vaksin ini cukup baik. Efikasi vaksin terhadap malaria berat pada kelompok usia yang digabungkan ini adalah 34,8%. Efikasi vaksin pada anak-anak ditemukan sebesar 53% untuk adjuvan AS01 dan 65.2% untuk adjuvan AS02.[11,20]

Vaksin Pra-Eritrositer *Plasmodium falciparum* RTS,S pada Pelancong

Salah satu tujuan pengembangan vaksin adalah untuk memproteksi tentara yang akan menjalankan misi

di daerah endemis. Hasil uji klinis RTS,S fase 2a, 2b, dan 3 menunjukkan hasil yang positif dan menjanjikan untuk masa depan RTS,S. Namun dalam waktu dekat, kemoprofilaksis dilihat lebih menjajikan sebagai pencegahan. Tujuan utama dari vaksin pada pelancong adalah proteksi level tinggi melawan infeksi. Vaksin yang diberikan tentunya harus mempunyai efek tersebut 4-6 minggu sebelum bepergian yaitu pada saat injeksi vaksin. Penggunaan vaksin RTS,S pada pelancong sebagai imunoprofilaksis untuk menggantikan kemoprofilaksis dinilai belum bisa dilakukan dalam waktu dekat. Efikasi RTS,S dari hasil uji klinis yang telah dilakukan dengan rata-rata 50% belum cukup tinggi untuk diaplikasikan pada pelancong. Tingkat proteksi vaksin pada pelancong harus mencapai angka minimum 60%. RTS,S generasi pertama menjanjikan dan memberikan proteksi pada populasi di daerah endemik. Populasi non-imun yang akan mendapatkan manfaat dari generasi pertama vaksin malaria ini adalah pelancong jangka panjang atau tentara yang berada di daerah endemis. Hasil terakhir uji klinis fase 3 akan keluar pada tahun 2014. Efikasi RTS,S akan ditinjau lagi, termasuk juga jika terjadi kematian dan malaria berat. Sekarang ini, vaksin pra-eritrositer RTS,S dilihat bukan merupakan satu-satunya strategi dalam pengeliminasian lokal parasit pada daerah hiperendemis, RTS,S lebih berkemampuan memproteksi pada efikasi yang tinggi dan daerah yang mempunyai risiko malaria lebih rendah.[21]

METODE

Penyusunan tulisan ini menggunakan metode deskriptif. Data diperoleh dari berbagai kepustakaan berupa *text book*, jurnal maupun artikel kesehatan. Untuk memudahkan analisis dan sintesis data maka dibuat suatu alur yaitu pemilihan latar belakang dilanjtkan dengan pencarian data. Pencarian data dibagi menjadi dua yaitu sumber primer dan sekunder. Sumber primer yaitu text book dan jurnal. Sumber sekunder yaitu artikel kesehatan. Dari data yang diperoleh kemudian dirangkum dalam pembahasan lalu dilakukan analisis dan sintesis. Yang terakhir, dilakukan penarikan kesimpulan berdasarkan pembahasan yang dilakukan.

HASIL

Seperti yang kita ketahui, RTS,S merupakan vaksin rekombinan yang mengandung protein permukaan sporozoit *Plasmodium falciparum* dari fase pra-eritrositer yang digabungkan dengan antigen permukaan virus hepatitis B sebagai *adjuvant system*.[12,13] Diketahui *P. falciparum* merupakan penyebab malaria berat. *P. falciparum* memiliki family gen yang variabel diantaranya *var, rif, stevor*. Gen var mempunyai kemampuan untuk melakukan *switching* sekitar 2% per generasi, hal ini menyulitkan usaha penemuan vaksin terhadap malaria.[4] RTS,S yang merupakan vaksin fase pra-eritrositer menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk dipakai di daerah endemis. RTS,S bekerja mengurangi jumlah parasit yang keluar dari sel hati ke dalam darah atau dengan menunda fase eritrositer dengan memanjangkan waktu respon imun.[21] Uji klinis terus dilakukan untuk melihat efikasi vaksin. Fase 2a dilakukan pada orang dewasa. Fase 2b dan 3 dilakukan pada anak-anak. Uji klinis fase 2a, 2b, dan 3 menunjukkan hasil yang cukup baik. Efikasi yang dicapai pada uji klinis menunjukkan hasil yang baik.[19]

Bagaimana jika RTS,S diberikan pada pelancong? Penggunaan vaksin RTS,S pada pelancong sebagai imunoprofilaksis untuk menggantikan kemoprofilaksis dinilai belum bisa dilakukan dalam waktu dekat. Saat ini, vaksin pra-eritrositer RTS,S bukan merupakan satu-satunya strategi dalam pengeliminasian lokal parasit pada daerah hiperendemis. RTS,S dinilai belum mempunyai sifat proteksi yang baik terhadap pelancong non-imun yang akan berpergian ke daerah endemis. RTS,S lebih berkemampuan memproteksi pada efikasi yang tinggi, dengan minimum efikasi mencapai 60%. RTS,S generasi pertama dengan efikasi sekitar 50% dari hasil uji klinis yang ada cukup menjanjikan dan memberikan proteksi pada populasi di daerah endemik. Populasi non-imun yang akan mendapatkan manfaat dari generasi pertama vaksin malaria ini adalah pelancong jangka panjang atau tentara yang berada di daerah endemis. RTS,S harus dikembangkan lagi supaya mendapatkan nilai efikasi yang lebih tinggi dan memiliki nilai proteksi tinggi terhadap *Plasmodium falciparum* yang menyebabkan malaria berat di daerah endemis. Efikasi RTS,S akan ditinjau lagi, termasuk juga jika terjadi kematian dan malaria berat.[21]

SIMPULAN

RTS,S/AS01 adalah vaksin yang aman, imunogenik, dan merupakan vaksin pra-eritrositer pertama yang menunjukkan proteksi yang signifikan terhadap infeksi alami *Plasmodium falciparum*. RTS,S didesain untuk mencegah parasit menginfeksi, melakukan pematangan dan multiplikasi di hati, serta memasuki aliran darah dan menyerang eritrosit. Hasil pertama uji klinis fase 3 menunjukkan efikasi vaksin terhadap malaria berat pada kelompok usia yang digabungkan, yaitu usia 5-17 bulan dan 6-12 minggu, sebesar 34,8%. Peninjauan terhadap RTS,S terus dilakukan dan juga dikembangkan bagi para pelancong.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zulkarnain, Iskandar. 1995. Malaria. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
2. Profil Malaria: http://www.who.int, diakses 26 November 2011.
3. http://www.dpd.cdc.gov, diakses pada tanggal 26 November 2011.
4. Harijanto P. N, Nugroho Agung, Gunawan Carta A. 2009. Malaria dari Molekuler ke Klinis Edisi II. Jakarta: EGC.
5. Syaifudin Mukh, Tetriana D, Derlina, Nurhayati S. 2009. Respon Imun sebagai Faktor Penting dalam Pengembangan Vaksin Malaria dengan Iradiasi. BATAN. Depok.
6. Rengganis, Iris. 2006. Perlukah Imunisasi Dewasa. Cermin Dunia Kedokteran No. 152.
7. White, Nicholas J. 2011. A Vaccine for Malaria: http://www.nejm.org, diakses 22 November 2011.
8. Malaria: http://www.emedicine.medscape.com, diakses 23 November 2011.
9. Chapter 7: Malaria. International Travel and Health 2011.
10. Recommendations for Immigrants from Malaria-Endemic Countries Planning to Return "Home" to Visit Friends and Relatives: http://www.emedicine.mesdscape.com, diakses pada 17 November 2011.
11. Medicine, 2011. First Result of Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine in African Children, The New England Journal of Medicine, University of Tubingen, Germany: http://www.nejm.org, diakses pada 17 November 2011.
12. GlaxoSmithKline Biologicals. Fact Sheet: RTS,S Malaria Vaccine Candidate: http://www.gsk.com, diakses pada 8 Desember 2011.
13. GlaxoSmithKline Biologicals. Oktober 2009. RTS,S/AS01 Candidate Malaria Vaccine Summary for the SAGE meeting: http://www.gsk.com, diakses pada 8 Desember 2011.
14. Aide, Pedro., Aponte, John., Renom, Montse. November 2010. Safety, Immunogenicity and Duration of Protection of the RTS,S/AS02D Malaria Vaccine: One Year Follow-Up of a Randomized Controlled Phase I/IIb Trial: http://www.plosone.org, diakses pada 8 Desember 2011.
15. Garcon, Natalie. Adjuvant System Next Stage of Rational Vaccine Design: http://www.pharmafocusasia.com, diakses pada 5 Januari 2012.
16. RTS,S Malaria Vaccine Candidate: http://www.malariavaccine.org, diakses pada 12 Desember 2011.
17. T cell responses to the RTS,S/AS01(E) and RTS,S/AS02(D) malaria candidate vaccines administered according to different schedules to Ghanaian Children: http://emedicine.medscape.com, diakses pada 13 November 2011.
18. Collins, William E., Barnwell, John W. 2008. A Hopeful Beginning for Malaria Vaccines: http:///www.nejm.org, diakses pada 27 November 2011.
19. GlaxoSmithKline Biologicals. Fact Sheet: Phase III safety and efficacy trial of the RTS,S malaria vaccine candidate: http://www.gsk.com, diakses pada 8 Desember 2011.
20. Efficacy of RTS,S/AS01E Vaccine against Malariain Children 5 to 17 Months of Age: http://www.nejm.org, diakses pada 27 November 2011.
21. Genton, Blaise. 2008. Malaria Vaccines: A Toy for Travelers or a Tool for Eradication?: http://www.emedicine.medscape.com, diakses pada 13 November 2011.