



Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada
<https://akper-sandikarsa.e-journal.id/JIKSH>
 Vol 10, No, 2, Desember 2019, pp;275-280
 p-ISSN: 2354-6093 dan e-ISSN: 2654-4563
 DOI: 10.35816/jiskh.v10i2.170

LITERATUR REVIEW

RTS, S/AS01 sebagai Vaksin Malaria Generasi Pertama *RTS, S/AS01 as the First Generation of Malaria Vaccine*

Komang Dendi Juliawan

Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Artikel info

Artikel history:

Received; 24 Desember 2019

Revised; 26 Desember 2019

Accepted; 29 Desember 2019

Abstract

Malaria is an infectious disease caused by Plasmodium sp. The treatment for malaria with Artemisinin-based Combination Therapy (ACT) can cause resistance so a new effort is needed to reduce the morbidity of malaria. A better prevention method for preventing malaria is to use vaccines. The RTS, S/AS01 vaccine is the first generation malaria vaccine that has been applied in Ghana, Kenya and Malawi since early 2018. The vaccine consists of circumsporozoite protein antigen and hepatitis B. This vaccine has been shown to provide partial protection to children and has reach efficacy by 80%.

Abstrak.

Malaria merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasite plasmodium sp. Pengobatan penyakit malaria menggunakan Artemisinin-based Combination Therapy (ACT) dapat menyebabkan resistensi sehingga diperlukan upaya baru untuk menurunkan angka kesakitan malaria. Sebuah metode pencegahan yang lebih baik untuk mencegah kejadian malaria adalah menggunakan vaksin. Vaksin RTS, S/AS01 merupakan vaksin malaria generasi pertama yang telah diterapkan di Ghana, Kenya dan Malawi sejak awaltahun 2018. Vaksin tersebut terdiri dari komponen antigen circumsporozoite protein dan hepatitis B. Vaksin ini telah terbukti memberikan perlindungan parsial kepada anak-anak dan memiliki efikasi sebesar 80%.

Keywords:

Malaria;

RTS,S/AS01 Vaccine;

Circumsporozoite protein;

Corresponden author:

Email: km.dendi@gmail.com



artikel dengan akses terbuka dibawah lisensi CC BY -4.0

PENDAHULUAN

Malaria merupakan permasalahan kesehatan yang ada di dunia dan juga di Indonesia. Berdasarkan data dari World Malaria Report, World Health Organization (WHO), terdapat 219 juta kasus malaria yang terjadi di dunia pada tahun 2017. Angka tersebut menunjukkan peningkatan dibandingkan kasus malaria pada tahun 2016, yaitu sebanyak 217 juta kasus. Kasus malaria yang tidak tertangani dengan baik dan benar dapat berujung pada kematian. Angka kematian malaria pada tahun 2017 mencapai 435.000 kasus (WHO, 2018). Malaria masih banyak ditemukan di Indonesia, khususnya di wilayah bagian timur. Angka morbiditas malaria di suatu daerah di Indonesia diukur menggunakan Annual Parasite Incidence (API). Nilai API berasal dari jumlah kasus positif malaria per 1.000 penduduk dalam satu tahun. Angka API Indonesia pada

Komang Dendi Juliawan, RTS,S/AS01 as The First Generation of Malaria Vaccine, JIKSH Vol 10 No 2 Des 2019

tahun 2016 sebesar 0,77. Hal tersebut menunjukkan bahwa Indonesia termasuk negara dengan endemisitas tinggi malaria (Dinkes Provinsi Lampung, 2015). Penyebab infeksi malaria ialah *Plasmodium* sp. Terdapat lima jenis plasmodium yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* dan *Plasmodium knowlesi*. Parasit penyebab malaria dibawa oleh vektor nyamuk *Anopheles* sp (Depkes RI, 2008).

Upaya untuk menekan angka kesakitan dan kematian malaria dilakukan melalui program pemberantasan malaria yang mencakup diagnosis dini, pengobatan cepat dan tepat, serta surveilans dan pengendalian vektor dalam hal pendidikan masyarakat tentang kesehatan lingkungan. Ketiga hal tersebut ditujukan untuk memutus rantai penularan malaria. Pengobatan yang diberikan adalah pengobatan radikal malaria yang dapat membunuh semua stadium parasite dalam tubuh manusia. Pengobatan anti malaria yang saat ini digunakan dalam program nasional adalah Artemisinin-based Combination Therapy (ACT) dengan derivat artemisinin dan golongan aminokuinolon (Harijanto, 2014). Malaria dapat dicegah dengan menggunakan obat anti malaria sebagai kemoprofilaksis yang menghambat perkembangan stadium hati (pre eritrositik) atau yang membunuh parasit pada stadium aseksual di darah. Profilaksis digunakan saat mengunjungi daerah endemik dan terus dikonsumsi setelah meninggalkan daerah tersebut selama empat minggu. Namun penggunaan kemoprofilaksis dan pengobatan menggunakan obat anti malaria menjadi semakin kompleks karena meningkatnya kejadian resistensi. Maka dari itu perlu adanya pengembangan metode pencegahan yang lebih baik menggunakan vaksin (WHO, 2015). Dewasa ini banyak penelitian yang mengarah pada pengembangan vaksin malaria melihat urgensi dari penyakit malaria yang mematikan. Malaria Vaccine Initiative (MVI) telah meluncurkan vaksin malaria generasi pertama yang diberi nama RTS, S/AS01 pada tahun 2015. WHO bersama dengan Kementerian Kesehatan Ghana, Kenya, dan Malawi mulai menerapkan vaksin tersebut pada tahun 2018 (Malaria Vaccine Initiative, 2017).

Metode

Penelitian ini merupakan studi literature review, dimana peneliti mencari, menggabungkan inti sari serta menganalisis fakta dari beberapa sumber ilmiah yang akurat dan valid. Studi literature menyaji ulang materi yang diterbitkan sebelumnya, dan melaporkan fakta atau analisis baru. Tinjauan literature memberikan ringkasan berupa publikasi terbaik dan paling relevan. Kemudian membandingkan hasil yang disajikan dalam makalah

Hasil Dan Pembahasan

Malaria membunuh sekitar 435.000 orang setiap tahun di seluruh dunia dan menyebabkan penyakit dalam ratusan juta lebih kasus.¹ Meskipun intervensi yang ada telah membantu mengurangi angka kematian akibat malaria, tetapi vaksin yang dapat ditoleransi dengan baik, aman dan efektif dapat menjadi pelengkap dalam pengendalian penyakit malaria (Malaria Vaccine Initiative, 2017). RTS,S diciptakan pada tahun 1987 oleh para ilmuwan yang bekerja di laboratorium *GlaxoSmithKline* (GSK). Perkembangan uji coba tahap klinik awal dilakukan bekerjasama dengan *Walter Reed Army Institute for Research*. Pada Januari 2001, GSK dan PATH's *Malaria Vaccine Initiative* mendapatkan dana hibah dari Bill dan Melinda Gates untuk mengembangkan vaksin RTS,S yang diperuntukkan bagi bayi dan anak-anak yang tinggal di daerah endemis malaria di sub-Sahara Afrika (Malaria Vaccine Initiative, 2016). RTS, S dirancang untuk memicu sistem imun tubuh manusia agar dapat melawan parasit penyebab malaria yaitu *Plasmodium falciparum*, memasuki aliran darah inang melalui gigitan nyamuk dan menginfeksi sel-sel hati. Vaksin ini dirancang untuk mencegah parasit menginfeksi hati, di mana dapat matang, berkembang biak, masuk kembali ke aliran darah, dan menginfeksi sel darah merah, yang dapat menyebabkan berbagai macam gejala klinis (Malaria Vaccine Initiative, 2016).

RTS, S adalah vaksin malaria pertama yang telah dilakukan uji coba klinis fase III. Dalam uji tersebut menunjukkan bahwa RTS,S memberikan perlindungan terhadap malaria pada anak-anak *Komang Dendi Juliawan, RTS,S/AS01 as The First Generation of Malaria Vaccine, JIKSH Vol 10 No 2 Des 2019*

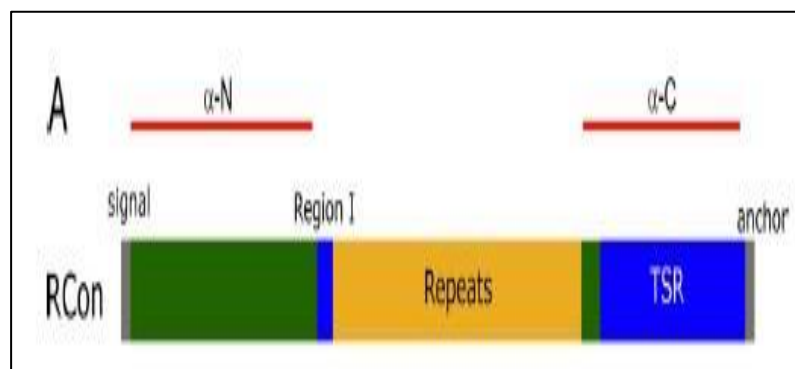
(Malaria Vaccine Initiative, 2016). Uji Klinis fase I dan II menilai keamanan dan efikasi vaksin pada sukarelawan dewasa di Amerika Serikat dan Belgium. Kemudian diikuti oleh orang dewasa, remaja, anak-anak dan bayi di daerah endemis malaria di Afrika. Hasil uji klinis fase I menunjukkan bahwa vaksin RTS,S mampu memberikan perlindungan parsial untuk anak-anak dan bayi di Afrika (Malaria Vaccine Initiative, 2016). Uji klinis fase III dilakukan di Afrika pada Mei 2009 dan berakhir pada awal 2014. Uji coba ini melibatkan 15.459 bayi dan anak-anak di 11 kota di 7 tujuh negara Afrika (Burkina Faso, Gabon, Ghana, Kenya, Malawi, Mozambik, dan Tanzania). Uji klinis ini merupakan uji coba vaksin malaria terbesar yang pernah dilakukan di Afrika (Malaria Vaccine Initiative, 2016). Hasil klinis pada uji coba fase III menunjukkan berkurangnya angka kesakitan malaria pada 50% sampel bayi dan balita umur 5-17 bulan pada vaksinasi pertama. Analisis selanjutnya dilakukan vaksinasi RTS, S kembali setelah 18 bulan dan didapatkan hasil bahwa bayi dan balita yang mengalami kasus klinis malaria berkurang 46%. Hasil tersebut dicapai dengan adanya intervensi malaria seperti penggunaan kelambu tempat tidur dengan insektisida yang digunakan oleh 80% peserta uji coba. Pada seri primer vaksinasi dosis ketiga, kasus malaria berkurang 26%. Dosis keempat RTS,S diberikan setelah 8 bulan dari dosis primer dan kasus malaria berkurang 39%. Pemberian dosis keempat memberikan perlindungan jangka panjang terhadap malaria klinis (Malaria Vaccine Initiative, 2016).

Berdasarkan hasil uji klinis tersebut, vaksin RTS,S aman dan menunjukkan tolerabilitas yang dapat diterima pada orang percobaan. Efek samping umum yang dihasilkan setelah vaksinasi ialah reaksi lokal seperti nyeri dan bengkak. Pada beberapa anak dapat terjadi reaksi demam yang disertai dengan kejang umum tetapi sembuh sepenuhnya dalam waktu tujuh hari. Efek samping yang sangat berat dalam percobaan (membutuhkan rawat inap di rumah sakit) tidak pernah dilaporkan. Hal tersebut akan diikuti selama uji klinis fase IV khususnya untuk kejadian meningitis dan peningkatan faktor resiko terjadinya malaria berat karena beberapa kasus dapat terjadi bertahun-tahun setelah vaksinasi tanpa adanya hubungan yang jelas dengan vaksinasi (Malaria Vaccine Initiative, 2016).

Pada Januari 2016 WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) dan Malaria Policy Advisory Committee (MPAC) akan menguji vaksin ini menggunakan *pilot implementation program*. Pada 24 April 2017, WHO regional officer (WHO/AFRO) mengumumkan bahwa kementerian kesehatan Ghana, Kenya dan Malawi akan bekerjasama dalam *Malaria Vaccine Implementation Programme* (MVIP) melalui pemberian empat dosis RTS,S/AS01 kepada 750.000 anak di Ghana, Kenya dan Malawi. Tiga dosis diberikan pada anak usia 5-9 bulan diikuti dengan dosis ke empat setelah 15-18 bulan kemudian. Oleh sebab itu, pada tahun 2017 status vaksin RTS,S/AS01 memasuki fase empat yaitu fase untuk melihat efektivitas dan efek samping dari vaksin tersebut jika digunakan dalam jangka waktu yang panjang. MVIP ini dimulai pada awal tahun 2018 (Malaria Vaccine Initiative, 2016; Malaria Vaccine Initiative, 2017).

Circumsporozoite protein merupakan salah satu *Sporozoite Surface Protein* (SSP) yang berperan dalam proses invasi parasit pada fase eritrositik. Ketika *Anopheles sp.* terinfeksi melepaskan sporozoit ke kulit mamalia pada saat menggigit untuk menyari makan, sporozoit akan bergerak aktif menuju dermis dan menembus pembuluh darah. Sporozoit yang beredar di pembuluh darah kemudian akan masuk ke sel-sel hati dengan melintasi *barrier* sinusoid. *Circumsporozoite protein* membentuk lapisan padat pada permukaan protein yang menyerang sel hepatosit sebagai interaksi awal. Terminal C pada CSP dapat secara spesifik berikatan dengan sel hepatosit (Gandhi *et al*, 2014; Coppi *et al*, 2011).

Secara genetik, lokasi gen CSP terletak pada kromosom ketiga dari empat belas kromosom yang dimiliki oleh *Plasmodium*. CSP memiliki panjang basa 1194 bp yang terdiri dari tiga komponen, yaitu terminal N yang berikatan dengan membran proteoglikan heparin sulfat, empat regio pengulangan asam amino, dan terminal C yang mengandung *trhombospondin-like type I repeat* (TSR). Regio pengulangan membentuk struktur seperti batang dengan panjang 21-25 nm dan lebar ,5 nm. *Circumsporozoite protein* meyerupai *glycosylphosphatidylinositol*, protein batang fleksibel yang menempel pada permukaan sporozoit (Plessmeyer *et al*, 2009).



Gambar 1. Morfologi Circumsporozoite Protein

Perkembangan vaksin RTS,S/AS01 difokuskan pada pusat regio pengulangan asam amino yang mengandung imunodominan epitop sel B. Namun konstruksi vaksin mengalami perkembangan yang cepat hingga menggabungkan region pengulangan asam amino dengan terminal C yang mengandung TSR, epitop sel B dan epitop sel T. Epitop-epitop tersebut tidak hanya bersifat imunogenik, melainkan dapat membentuk antibodi yang menghambat invasi sporozoit (Plessmeyer *et al*, 2009).

Circumsporozoite protein memiliki *protein sequence* sebagai berikut:

MMRKLAILSVSFLFVEALFQEQCYGSSSNTRVNLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGKQENWYSLKKN
SRSLGENDDGNNNGDNGREGKDEKDRDGNNEDNEKLRKPKHKKQPGDGNPDPNANPNVDPNA
NPVDPNANPNVDPNANPNVDPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNAN
NPANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNAN
NPANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNAN
ANNAVKNNNNEEPPSKHIEQYLKKIQNSLSTEWSPCSVTGNGIQVRIKPGSANKPKDELDPNDENAN
CKMEKCSSVFNNVNSSIGLIMVLSFLFLN (Viola, 2017).

Pengulangan NANP yang ada pada regio pengulangan CSP merupakan target antibodi protektif. Epitop T1 pada daerah pengulangan minor terdiri dari pengulangan NANPNVDP, yang pada awalnya diidentifikasi oleh sel CD4⁺ manusia yang di immunisasi radiasi dengan sporozoit *Plasmodium falciparum*. Beberapa epitop sel CD4⁺ dan CD8⁺ yang telah diidentifikasi di daerah terminal C dikenali oleh molekul HLA kelas II. CD4⁺ tersebut disebut juga sebagai epitop T atau T2. Epitop T dapat diidentifikasi pada asam amino 326-345 menggunakan klon sel T CD4⁺ yang berasal dari orang yang telah diimmunisasi radiasi dan vektor yang terinfeksi *Plasmodium falciparum* (Tucker *et al*, 2016).

Orang yang diimmunisasi menggunakan vaksin RTS, S/AS01 akan membentuk antibodi yang berfokus pada regio pengulangan sehingga terbentuk regio imunodominan protein. Namun pada orang dewasa yang tinggal di daerah endemik dan secara natural mendapat gigitan vector terinfeksi dapat kebal dari penyakit malaria karena telah memiliki tingkat antibodi yang tinggi terhadap terminal C dan regio non-berulang lainnya. Individu yang tidak diimmunisasi dengan vaksin RTS,S/ AS01 mendapat perlindungan yang bergantung dari sel CD4⁺ dan CD8⁺ terhadap

terminal C *Plasmodium falciparum*. Secara keseluruhan, efikasi protektif dari vaksin RTS, S/AS01 dapat memberikan perlindungan parsial pada manusia sebesar 30-50%, maka dari itu jelas terdapat ruang untuk perbaikan vaksin RTS, S/ AS01 (Tucker *et al*, 2016).

Simpulan Dan Saran

Malaria adalah penyakit infeksi tropis yang disebabkan oleh parasit Plasmodium sp. Dan ditularkan ke manusia melalui vektor nyamuk Anopheles sp. Malaria merupakan salah satu penyakit mematikan di dunia. Masalah penting yang berkaitan dengan pengobatan malaria adalah kejadian resistensi obat yang semakin meningkat. Untuk mengatasi masalah tersebut diperlukan adanya suatu inovasi untuk menurunkan angka kesakitan malaria yaitu dengan menggunakan vaksin. Kandidat terbesar vaksin malaria dibuat dari antigen circumsporozoite protein yang ada pada stadium sporozoit Plasmodium. Setelah dilakukan penelitian dan uji klinis selama bertahun-tahun, vaksin malaria generasi pertama resmi diterapkan pada awal tahun 2018 di beberapa wilayah endemis malaria di Afrika. Vaksin tersebut diberi nama RTS, S/AS01. Penggunaan vaksin RTS, S/AS01 untuk mencegah kejadian malaria merupakan sebuah pendekatan yang menjanjikan mengingat angka resistensi obat yang meningkat. Vaksin ini memiliki efikasi sebesar 80% untuk pencegahan invasi parasit pada stadium pre-eritrositik.

Daftar Rujukan

- Coppi A, Natarajan R, Pradel G, Bennett BL, James AR, Roggero MA, et al. 2011. The malaria circumsporozoite protein has two functional domains, each with distinct roles as sporozoites journey from mosquito to mammalian host. *Journal of experimental medicine* [internet]. [disitasi tanggal 14 Desember 2019]. Tersedia dari: <http://jem.rupress.org>.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008. Pedoman penatalaksanaan kasus malaria di Indonesia. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dinas Kesehatan Pemerintah Provinsi Lampung. 2015. Profil kesehatan Provinsi Lampung tahun 2015. Bandar Lampung: Dinas Kesehatan Pemerintah Provinsi Lampung.
- Gandhi K, Thera MA, Coulibaly D, Traore K, Guindo AB, Ouattara A, et al. 2014. Variation in the circumsporozoite protein of plasmodium falciparum: vaccine development implications. *PLOS ONE*. 9(7):1-9
- Harijanto PN. Malaria. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF. 2014. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing.
- Malaria Vaccine Initiative. 2017. First-generation vaccine [internet]. PATH-MVI. [Diakses tanggal 14 Desember 2019]. Tersedia dari: <http://www.malariavaccine.org>.
- Malaria Vaccine Initiative. 2017. Our research and development strategy [internet]. PATH-MVI. [Diakses tanggal 14 Desember 2019]. Tersedia dari: <http://www.malariavaccine.org>.
- Malaria Vaccine Initiative. 2016. Fact sheet: RTS, S malaria vaccine candidate (Mosquirix™) [internet]. PATH-MVI. [Diakses tanggal 14 Desember 2019]. Tersedia dari: <http://www.malariavaccine.org>.
- Malaria Vaccine Initiative. 2018. RTS,S frequently asked questions (FAQs) [internet]. PATH-MVI. [Diakses tanggal 14 Desember 2019]. Tersedia dari: <https://www.malariavaccine.org>.
- Plessmeyer ML, Reiter K, Shimp LR, Kotova S, Smith PD, Hurt DE, et al. 2009. Structure of the Plasmodium falciparum circumsporozoite protein, a leading malaria vaccine candidate. *JBC Papers in Press*. 284(39):26951–26963.
- Tucker K, Noe AR, Kotraiah V, Phares TW, Tsuji M, Nardin EH, et al. 2016. Pre-erythrocytic vaccine candidates in malaria. *INTECH*. 335-364.
- Vaccine Investigation and Online Information Network (VIOLA). 2017. Protective antigens: CS from p. falciparum [internet]. VIOLA; [Diakses tanggal 14 Desember 2019]. Tersedia dari: <http://www.violinet.org>.

World Health Organization. 2015. Guidelines for the treatment of malaria. 3rd Edition. Italy: WHO Library Cataloguing Data.

World Health Organization. 2018. World malaria report 2018. Switzerland: WHO Library Cataloguing Data.