

Perkembangan Mutakhir Vaksin Demam Berdarah Dengue

Hilman Zulkifli Amin,¹ Saleha Sungkar²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Abstrak

Demam berdarah dengue (DBD) merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia dengan 100 juta penderita setiap tahunnya. Agar tidak berlanjut, diperlukan upaya pencegahan DBD yang optimal. Selama ini, upaya pencegahan berupa pemberantasan vektor namun belum memberikan hasil yang memuaskan sehingga diperlukan inovasi intervensi berupa vaksin dengue. Perkembangan vaksin dengue telah mengalami kemajuan pesat dalam 10 tahun terakhir. Terdapat empat jenis vaksin yaitu LAV, vaksin chimera, vaksin DNA dengue, dan vaksin DENV terinaktivasi. Vaksin tersebut mampu menghasilkan respons imunitas yang protektif terhadap ke-4 tipe DENV, sehingga efektif untuk mencegah DBD. Uji klinis masih terus dilakukan untuk menyempurnakan vaksin. Pada tahun 2015, LAV akan selesai dan siap dipasarkan. Untuk optimalisasi pencegahan DBD, selain penggunaan vaksin, diperlukan pendekatan terintegrasi berupa pemberantasan vektor, manajemen lingkungan dan kesehatan, penyusunan program pencegahan DBD yang optimal, dan penelitian terkait.

Kata kunci: pencegahan DBD, vaksin dengue

The Recent Development of Dengue Hemorrhagic Fever Vaccine

Abstract

Dengue hemorrhagic fever (DHF) is still a public health problem in the world with 100 million cases every year. To control DHF, an optimal prevention program needs to be developed. For a long time, the prevention program focused mainly on vector controlling, yet it has not given satisfying results. Thus, an innovative intervention needs to be developed for DHF prevention such as in the form of vaccine. The development of dengue vaccine has been very progressive for the past ten years. Four vaccine types have been developed, which are LAV, chimera vaccine, dengue DNA vaccine, and inactivated DENV vaccine. All of the vaccine types successfully give protective immunity response to all four DENV types, hence, effective in preventing DHF. However, clinical studies are still in progress to make it flawless. In 2015, LAV is aimed to be completed and ready to be marketed. To optimize DHF prevention program, there needs to be other integrated approaches such as vector control, environmental and health management, and other researches related to the topic.

Keywords: dengue hemorrhagic fever prevention, dengue vaccine

Pendahuluan

Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue (DENV1-4) dan ditularkan oleh *Aedes aegypti*. Secara umum DBD dipengaruhi oleh *host* (manusia), *agent* (virus dan *Aedes* sp), dan lingkungan. Ketiga faktor tersebut berperan penting dalam endemisitas DBD.¹ Upaya pencegahan yang terus dilakukan hingga saat ini adalah pemberantasan vektor DBD namun belum memberikan hasil yang memuaskan. Oleh karena itu diperlukan inovasi intervensi dalam pencegahan DBD salah satunya berupa vaksin dengue.

Perkembangan vaksin dengue maju pesat dalam 10 tahun terakhir dan telah dilakukan uji coba klinis tahap akhir. Diharapkan dalam 5 tahun ke depan, vaksin dengue telah siap digunakan. Masalah yang masih dihadapi adalah reaksi imunitas vaksin dalam tubuh manusia dan efektivitasnya terhadap ke-4 jenis virus dengue. Dalam makalah ini dipaparkan perkembangan vaksin dengue terkini yang mencakup jenis virus, jenis vaksin, cara kerja, dan respons imun, dan efektivitas vaksin.²

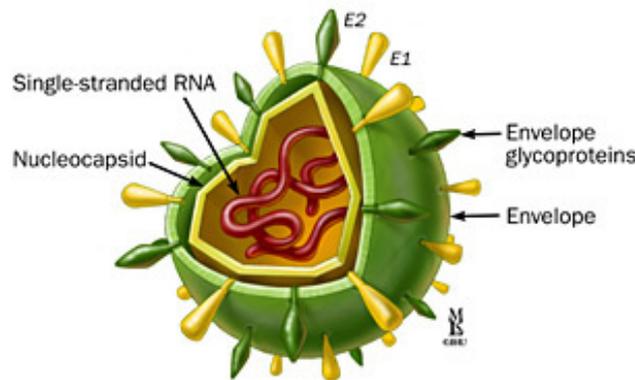
Virus Dengue (DENV)

Struktur dan Genome DENV

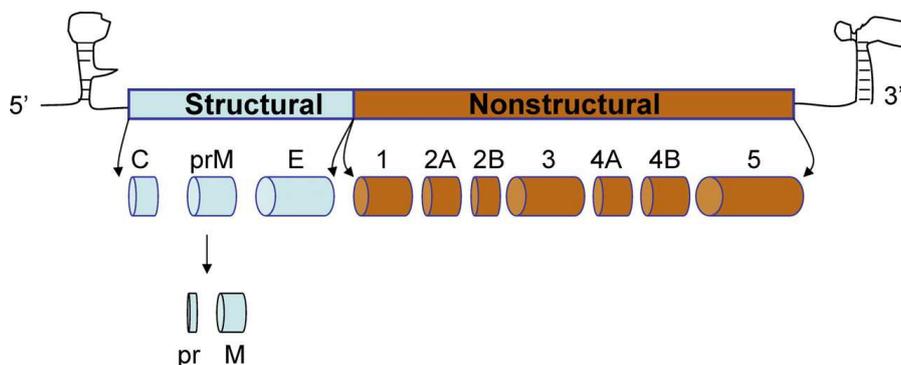
Empat tipe virus dengue (DENV1-4) termasuk dalam genus *flavivirus* dengan family *flaviviridae*.

Setiap virus tersebut terdiri atas pita tunggal *ribonucleic acid* (RNA) dengan panjang 10700 basa.³ Poliprotein tunggal tersebut diproduksi dari satu untai terbuka protein yang diperoleh melalui pembelahan protein dan protease viral. Genome virus mengkode tiga protein struktural (*capsid* [C], *pre-membrane* [preM/M], dan *envelope* [env]), serta tujuh protein non-struktural yaitu (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, dan NS5).⁴ Protein struktural dan non-struktural tersebut mempunyai perannya masing-masing. Glikoprotein env dan protein M yang tidak terglykosilasi berperan dalam membentuk dua lapisan permukaan lipid yang menyelubungi struktur nukleokapsid DENV.⁵ Protein env berperan penting dalam pengikatan reseptor dan penyatuan membran sebagai imunogen utama dalam proses terjadinya infeksi DENV. Protein tersebut juga mempunyai area terbanyak yang bereaksi dengan antibodi penetralisir.⁵ Nukleokapsid dibentuk oleh protein C dan pita RNA tunggal (Gambar 1 dan 2).

Kemiripan struktur antigen ke-4 virus dengue terkait dengan manifestasi penyakit dan dapat bereaksi silang secara aktif.⁵ Melalui mekanisme tersebut dan adanya protein yang dapat menginduksi respons imun tubuh menjadi harapan dalam pengembangan vaksin dengue.



Gambar 1. Struktur Flavivirus⁶



Gambar 2. Protein Flavivirus⁷

Transmisi DENV

DENV terdapat pada siklus transmisi antara monyet/manusia dengan nyamuk. Selanjutnya, manusia mempunyai peran dalam amplifikasi jumlah virus dan siklus transmisinya. *Ae.aegypti* dan *Ae.albopictus* merupakan vektor utama dalam transmisi DENV. Pada orang yang terinfeksi, titer virus di dalam darah dapat mencapai $7 \log_{10}$ PFU/m yang cukup untuk menyebabkan infeksi pada nyamuk yang mengisap darah orang tersebut.⁸

Transmisi DENV lainnya ialah secara transovarial. Pada nyamuk yang rentan terinfeksi, tempat pertama replikasi virus ialah usus. Selanjutnya virus dilepaskan dari sel usus ke seluruh tubuh nyamuk dan mencapai kelenjar liur. Virus juga dapat menyebar ke ovarium nyamuk sehingga dapat terjadi transmisi virus ke dalam telur sehingga generasi nyamuk selanjutnya dapat menularkan virus ke manusia melalui gigitannya.⁹

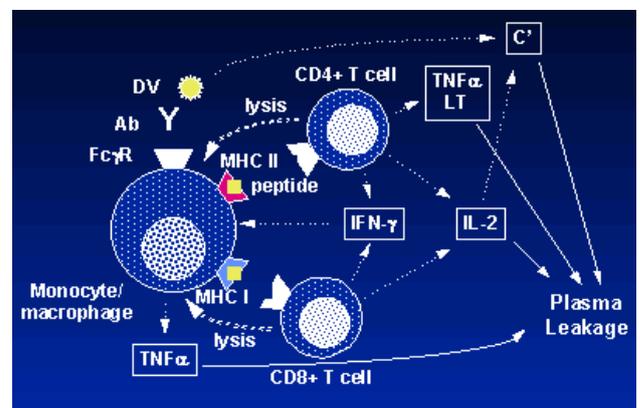
Respons Imun terhadap DENV dan Patogenesis DBD

Protein env yang terletak di bagian luar virion, merupakan target utama respons antibodi terhadap DENV. Antibodi terhadap protein env (antibodi anti-env) mampu menghambat pengikatan virus pada sel dan menetralkan infeksi virus. Antibodi anti-env tersebut menunjukkan tingkat reaksi silang yang berbeda terhadap masing-masing tipe virus. Pengikatan antibodi terhadap virus pada epitop yang bersifat tidak menetralkan maupun pada konsentrasi di bawah ambang netralisasi, dapat meningkatkan ikatan virion dengan sel monosit melalui reseptor permukaan sel Ig. Fenomena tersebut dikenal dengan *antibody-dependent enhancement of infection* (ADE). ADE diduga berperan dalam korelasi titer viremia yang tinggi dan keparahan penyakit. Hal itu sesuai dengan studi yang menyatakan bahwa anak yang baru lahir dapat mengalami DBD pada saat infeksi pertama, karena telah memiliki antibodi terhadap DENV transplasenta dari ibunya yang telah memiliki imunitas terhadap DENV. Meskipun demikian, tingginya titer virus pada infeksi primer maupun sekunder yang ringan, menunjukkan faktor-faktor lain yang berperan yaitu pembentukan kompleks imun melalui aktivasi komplemen serta sekresi sitokin dan kemokin.¹⁰

Protein NS1, walaupun bukan komponen virion, juga menjadi target utama respons antibodi terhadap DENV. Permukaan sel yang terinfeksi akan mengekspresikan NS1 lalu mensekresikannya ke sirkulasi. Antibodi terhadap NS1 dapat memicu lisis

sel yang telah terinfeksi melalui aktivasi komplemen yang membuktikan perlindungan antibodi terhadap infeksi DENV. Hal serupa juga tampak pada protein preM, namun perlindungan dan relevansinya pada proses imunitas alamiah masih belum jelas.¹¹

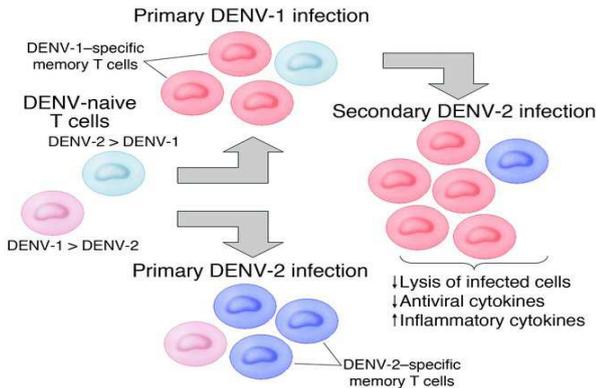
Respons sel T CD4 dan CD8 juga tampak terhadap stimulasi berbagai antigen protein. Sel T yang bereaksi terhadap DENV memiliki kemampuan yang bervariasi dalam mengenali tipe DENV tergantung tingkat homolog epitopnya. Sel T selanjutnya memproduksi interferon gamma, TNF-alfa, TNF-beta, dan kemokin lainnya termasuk *macrophage inhibitory protein*.¹⁸ Selain itu, respons sel T dalam hubungannya dengan infeksi DENV sekunder menunjukkan asosiasi TNF-alfa dengan antigen DENV serta keparahan penyakit pada infeksi selanjutnya (gambar 3). Peran spesifik yang terkait keparahan DBD juga ditunjukkan oleh sitokin lain seperti IL-12 dan IL-8. IL-12 meningkatkan respons sel T helper (Th)1. Bila IL-12 tidak ada, maka akan terjadi peningkatan respons sel Th2. IL-12 dalam rangkaian aktivasi dengan Th1, berasosiasi dengan penyakit yang lebih ringan sehingga IL-12 dipostulasikan mempunyai asosiasi dengan klirens virus, proses penyembuhan inang, dan proteksi infeksi virus IL-8 mempunyai asosiasi dengan peningkatan tingkat keparahan penyakit.¹²



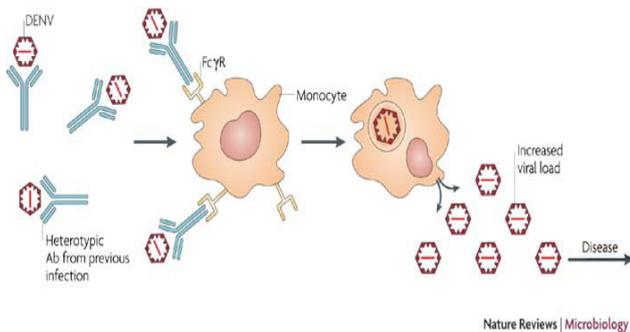
Gambar 3. Respons Sistem Imunitas terhadap DBD

Respons imun memiliki asosiasi langsung pada patogenesis DBD yaitu melalui prinsip imunologi berupa respons heterolog terkait infeksi DENV sekunder. DENV yang mengakibatkan infeksi sekunder selalu mempunyai tipe yang berbeda dari virus pada infeksi primernya sehingga antibodi dan limfosit T memori yang terstimulasi oleh infeksi primer menghadapi antigen yang mempunyai sekuens yang berbeda dibandingkan sebelumnya. Sekuens yang berbeda membuat ikatan antibodi yang sebelumnya telah ada melalui stimulasi infeksi primer, menjadi

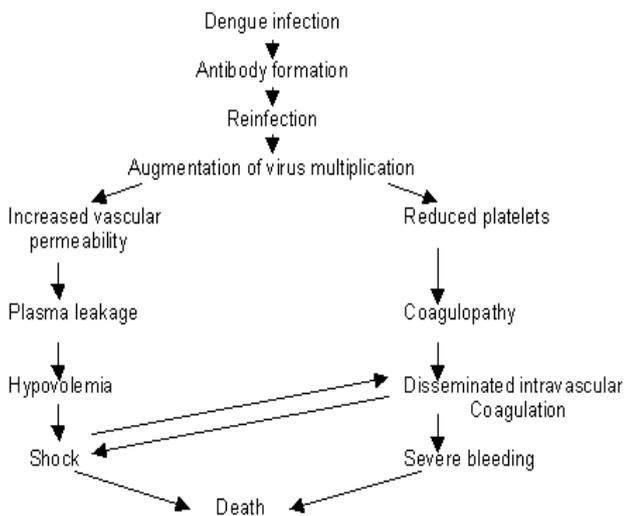
lebih lemah terhadap DENV sekunder. Interaksi tersebut mengakibatkan terjadinya ADE (Gambar 4 dan 5). Respons imun heterolog itulah yang mengakibatkan perubahan keseimbangan fungsi protektif dan patologi antibodi. Oleh karena itu, dapat terjadi inflamasi berlebihan akibat respons antibodi berupa sekresi sitokin pro-inflamasi atau reaksi silang dengan endotelium vaskular yang mengakibatkan progresivitas DBD berupa kebocoran plasma dengan gejala klinis berupa syok.



Gambar 4. Skema Imunitas Heterolog



Gambar 5. Respons Antibodi Heterolog¹⁶



Gambar 6. Perjalanan Penyakit DBD

Teori lain mengenai patogenesis DBD yang sedikit berbeda dengan teori heterolog terkait dengan studi yang menemukan bahwa keparahan DBD bergantung pada sel Th yang bekerja. Tingkat keparahan DBD akan meningkat bila Th2 yang bekerja dan tingkat keparahan menurun bila Th1 yang aktif. Mekanisme kerja kedua sel Th diawali dengan DENV yang berreplikasi di dalam makrofag dan menginduksi sel T CD4+ untuk memproduksi sitokin spesial yaitu *human cytotoxic factor* (hCF). Sitokin itu selanjutnya akan menginduksi makrofag untuk memproduksi radikal bebas, nitrit, oksigen reaktif, dan peroksinitrit. Radikal bebas selain menghancurkan sel target melalui apoptosis, juga meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi IL-1beta, TNF-alfa, IL-8, dan hidrogen peroksida dalam makrofag. Perubahan relatif IL-12 dan TGF-beta mengakibatkan pergeseran aktivasi dari Th1 menjadi Th2. Hal tersebut, ditambah dengan kombinasi kerja histamin, radikal bebas, sitokin pro-inflamasi, dan produk komplemen meningkatkan permeabilitas vaskular yang akan mengarah pada kebocoran plasma. Kunci rangkaian mekanisme tersebut ialah hCF, namun yang mengaturnya adalah autoantibodi hCF. Pada pasien dengan demam dengue ringan, kadar autoantibodi hCF ditemukan tinggi sedangkan pada pasien DBD ditemukan kadar autoantibodi tersebut sangat rendah yang menandakan bahwa autoantibodi hCF dapat menekan kinerja hCF. Terkait teori patogenesis DBD itu, studi lebih lanjut belum dilakukan sehingga masih menjadi pertanyaan dalam menentukan target vaksin apakah dengan target sitokin atau DENV. Vaksin dengan target sitokin ditemukan efektif pada beberapa penyakit namun tidak menutup kemungkinan pada pengembangan vaksin terhadap hCF.¹⁸ Sementara itu vaksin dengue sudah memasuki tahap akhir uji klinis dengan hasil yang memuaskan pada berbagai studi in vitro melalui berbagai macam formulasi vaksin.

Vaksin Dengue

Selama 60 tahun terakhir, telah banyak usaha yang dilakukan peneliti untuk mengembangkan vaksin dengue namun pencapaian optimal dari pengembangan tersebut baru sekitar 10 tahun ini. Meskipun hingga sekarang vaksin tersebut belum dipasarkan, terdapat vaksin yang telah sampai pada uji klinis tahap akhir yang memberikan harapan besar dalam pencegahan DBD. Harapan tersebut tercermin pada uji awal pre-klinis saat dilakukan evaluasi efektivitas vaksin dengan melihat kemampuannya untuk menstimulasi antibodi penetralisir dan mengurangi viremia. Pengurangan

viremia, tidak hanya berasosiasi dengan berkurangnya keparahan penyakit seseorang, tetapi juga terkait dengan berkurangnya efisiensi transmisi virus yang selanjutnya berkontribusi dalam penurunan jumlah infeksi.¹⁹

Bukti epidemiologis menunjukkan bahwa orang yang telah terinfeksi salah satu tipe DENV, akan terlindungi dari tipe tersebut pada infeksi selanjutnya (infeksi homolog). Oleh karena itu, imunitas humoral maupun seluler yang merespons antigen virus homolog dapat menjadi target induksi dalam pengembangan vaksin.²⁰ Hal tersebut juga terkait dengan protein yang terdapat pada virus seperti prM, env, dan NS1. Protein tersebut bersifat imunogen sehingga mampu menginduksi terbentuknya imunitas yang protektif. Hal itu terlihat pada studi yang menunjukkan bahwa antibodi prM mempunyai aktivitas penetralisir saat dilakukan percobaan in vitro. Antibodi NS1 juga menunjukkan fungsi protektif.

Setelah diketahui mekanisme imunoseruler yang dapat membantu pengembangan vaksin, perlu dipikirkan formulasi vaksin. Imunisasi dengan satu tipe virus (vaksin monovalen) dapat meningkatkan risiko progresivitas DBD pada infeksi selanjutnya dengan tipe virus berbeda. Hal itu diketahui sebagai mekanisme infeksi heterolog yang mengakibatkan reaksi silang sel limfosit T dan antibodi yang tidak bersifat sebagai penetralisir.²⁰ Sementara itu, orang yang telah terinfeksi salah satu tipe DENV, akan terlindungi dari tipe tersebut pada infeksi selanjutnya (infeksi homolog). Oleh karena itu, pengembangan vaksin kombinasi yang dapat menginduksi respons imun terhadap ke-4 jenis vaksin sangat dibutuhkan untuk membuat formulasi vaksin yang aman dan efektif terhadap DENV. Beberapa formulasi vaksin telah dikembangkan dengan kelebihan dan kekurangannya masing-masing.

Live Attenuated Vaccine (LAV)

LAV merupakan vaksinyang paling ekonomis dan dapat dijangkau khususnya di negara berkembang. Dua kandidat vaksin tetravalen telah dikembangkan secara terpisah yaitu di Universitas Mahidol di Thailand dan *Walter Reed Research Army* di Amerika Serikat. Vaksin tersebut dikembangkan dengan mekanisme spesifik menggunakan sel ginjal anjing, monyet, dan fetal.¹⁹ Ke-2 vaksin tersebut mempunyai tingkat imunitas yang tinggi terhadap ke-4 tipe DENV dalam dua sampai tiga dosis, tetapi perlu diperhatikan kemungkinan replikasi virus dalam kombinasi vaksin ini. Dikuatirkan dapat terjadi peningkatan keparahan penyakit akibat ketidakseimbangan respons imun yang mungkin

terjadi.²¹ Formulasi dosis dan jadwal pemberian vaksin berperan penting pada imunogenisitas ke-4 vaksin tersebut. Terkait isu reaktogenisitas, studi kandidat vaksin oleh Avantis Pasteur untuk sementara ditunda. Sementara itu, studi fase II oleh Glaxo Smith Kline menunjukkan reaktivitas yang sangat kecil pada subjek penelitian. Respons antibodi penetralisir tetravalen juga telah dicapai pada 63% subjek dalam dua dosis penggunaan.¹⁹ Hingga sekarang, studi telah dilakukan sampai fase III. Sekitar tahun 2015, LAV akan selesai dan siap dipasarkan sesuai dengan rekomendasi WHO dalam program pengembangan vaksin.²

Vaksin Chimera

Kemajuan teknologi rekayasa genetika telah mampu membuat konstruksi virus chimera berupa substitusi protein spesifik dari suatu virus pada virus lainnya. Robert *et al*²² melakukan konstruksi virus chimera dengan substitusi protein prM/env dari masing-masing tipe DENV pada gen homolog *yellow fever virus* (YFV) strain 17 D (ChimeriVax-DEN) serta LAV DENV2.

Vaksin tetravalen chimera yang menggunakan YFV strain 17D mampu memproduksi antibodi penetralisir DENV1-4 dan proteksi terhadap viremia dalam evaluasi studi uji pre-klinis dan fase I. Uji klinis fase II sedang dilakukan di beberapa negara. Uji klinis fase III sedang dilakukan di Australia.

Vaksin tetravalen chimera lainnya yang menggunakan vaksin DENV2 strain juga terbukti imunogenik dan bersifat protektif. Uji klinis fase I masih dilakukan hingga saat ini. Strategi chimerisasi dapat menghasilkan vaksin yang ideal, namun kemungkinan rekombinasi genetik dengan virus yang bersifat virulen masih dapat terjadi. Guirakhoo *et al*²³ melakukan konstruksi ChimerVax-DEN melalui elektroporasi sel vero dengan transkripsi RNA yang disiapkan dari cDNA virus. Studi pre-klinis menunjukkan kandidat vaksin itu mampu bereplikasi, stabil secara genetik dan tidak bersifat neurovirulen terhadap sel vero. Vaksin tersebut juga aman dan mempunyai sifat proteksi pada rangkaian evaluasi yang dilakukan. Virus yang digunakan pada pengembangan vaksin ini sangat lemah bila dibandingkan dengan DENV sehingga virulensi dan kemungkinan infeksi virus sangat rendah namun tetap mempunyai sifat protektif.

Secara umum, hasil studi menunjukkan bahwa vaksin chimera aman dan mempunyai imunogenisitas serta efikasi protektif namun, perlu dilakukan uji klinis untuk memastikan keamanan dan efikasi protektif lebih jauh pada manusia. Strategi pengembangan virus chimera menjadi

harapan baru bagi pengembangan teknik vaksin pada penyakit lain seperti *tick-born encephalitis*, *japanese encephalitis* (JE) dan virus *west nile*.

Vaksin DNA DENV

Teknologi vaksin DNA berupa plasmid yang mengekspresikan antigen virus dalam pengembangan vaksin dapat menginduksi respons imun terhadap berbagai virus termasuk DENV. Usaha pertama menggunakan DNA dalam pengembangan vaksin DENV dilakukan oleh Kochel *et al.*²⁴ Pada studi itu dilakukan kloning gen env dan prM pada ekspresi vektor eukariot plasmid yang berbeda kemudian diinokulasikan intradermal tikus. Hasilnya, terdapat pembentukan antibodi anti-dengue pada 60% tikus eksperimen. Studi Putnak *et al.*²⁵ juga melaporkan induksi antibodi penetralisir DENV pada penggunaan vaksin serupa seperti pada studi Kochel *et al.*²⁴ Lebih jauh lagi ditemukan satu regimen yang terdiri atas dua dosis 1 mikrogram DNA dapat memberikan proteksi hingga 1 bulan. Untuk proteksi jangka panjang diperlukan vaksinasi ulang dan dosis yang lebih tinggi. Raviprakash *et al.*²⁶ mengevaluasi strategi untuk meningkatkan kadar antibodi penetralisir sekaligus proteksi terhadap virus. Evaluasi itu menggunakan plasmid *granulocyte macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF), *immunostimulatory sequence* (ISS), gabungan GM-CSF dan ISS. Hasilnya adalah titer antibodi penetralisir stabil selama 6 bulan setelah vaksinasi dan 87% populasi penelitian terlindungi dari viremia. Respons antibodi tertinggi diperoleh pada penggunaan plasmid GM-CSF. Wu *et al.*²⁷ menyatakan bahwa terdapat potensi vaksin DNA-NS1 dalam menginduksi respons spesifik imunitas humoral dan seluler. Penggunaan DNA juga sudah diaplikasikan dalam produksi antibodi monoklonal terhadap protein NS1. Studi kombinasi vaksin DNA DENV dan JE sudah dimulai oleh Konishi *et al.*²⁸

Vaksin DENV Terinaktifasi

Usaha memproduksi vaksin DENV terinaktifasi sudah dilakukan selama kurang lebih 60 tahun tetapi hambatan terus muncul karena sulit menghasilkan virus dengan kualitas baik melalui teknik yang ada. Saat ini dengan kultur sel paru fetal diploid dan sel vero dapat dihasilkan DENV dengan titer yang tinggi.¹⁸ Kandidat vaksin tersebut disiapkan dari partikel virus utuh maupun rekombinan subunit protein DENV.

Vaksin DENV Terinaktifasi – Partikel Virus Utuh
Putnak *et al.*²⁵ mengembangkan DENV kultur sel vero yang dipurifikasi dengan sukrosa dan diinaktivasi dalam 0,05% formalin pada suhu 22°C. Setelah inaktivasi, virus masih memiliki antigenisitas dan imunogenisitas tinggi yang tampak pada tingginya titer antibodi penetralisir pada tikus eksperimen. Pengembangan vaksin memberikan hasil memuaskan pada tahap awal uji pre-klinis dan saat ini dijadwalkan menjalani uji klinis fase I.

Vaksin DENV Terinaktifasi – Rekombinan Subunit DENV

Kemajuan teknik biologi molekuler mampu memfasilitasi vaksin rekombinan subunit untuk virus yang berbeda. Sebagian besar usaha yang dilakukan berupa pembuatan rekombinan env dan NS1. Untuk memicu respons imun yang baik, maka protein rekombinan perlu disekresikan secara ekstraseluler. Hal tersebut dapat dilakukan melalui ekspresi protein env dan prM.²⁹ Hasilnya menunjukkan terdapat proteksi yang signifikan terhadap infeksi DENV. Pengembangan vaksin dengan teknik tersebut juga sudah dilakukan pada JE dan TBE dengan hasil memuaskan. Oleh karena itu, jenis vaksin tersebut sangat menjanjikan. Selanjutnya diperlukan pengembangan metode produksi protein rekombinan serta ajuvan yang terbaru dan lebih baik.

Tabel 1. Profil Kandidat Vaksin Dengue¹⁸

	LAV	Chimera	DNA	Terinaktivasi
Jumlah antigen	10	2	1 hingga beberapa	Beberapa
Replikasi in vivo	Ya	Ya	Tidak	Tidak
Respons imun	Sangat baik	Sangat baik	Sangat baik	Sangat baik
Sel T & B	Sangat baik	Sangat baik	Sangat baik	Baik
Proteksi dalam studi pada hewan	Ya	Ya	Ya	Ya
Status pengembangan	Fase III	Fase II, III	Uji pre-klinis	Uji pre-klinis, fase I

Tantangan dalam Pengembangan Vaksin Dengue

Dasar pengembangan vaksin dengue ialah pengetahuan patogenesis DBD. Teori yang disetujui sampai sekarang ialah ADE yang terlibat secara langsung dalam progresivitas DBD terkait infeksi sekunder heterolog. Orang yang sudah terkena infeksi primer dengue akan memiliki respons imunitas humoral maupun seluler yang protektif terhadap tipe DENV yang sebelumnya telah menginfeksi. Berdasarkan hal itu, dikembangkan berbagai jenis vaksin seperti LAV, chimera, DNA dengue, dan vaksin DENV terinaktivasi.

Agar vaksin dengue dapat memberikan proteksi optimal, diperlukan induksi imunitas terhadap ke-4 tipe DENV sekaligus. Keamanan vaksin perlu dipertimbangkan dan tidak menimbulkan ketidakseimbangan respons imun yang dapat meningkatkan keparahan penyakit. Perlu diperhatikan pula efektivitas protektif vaksin berupa imunogenisitas dan antigenisitas vaksin dalam menginduksi respons imunitas humoral dan seluler. Perlu diperhatikan teknik produksi, penggunaan, dan penyimpanan vaksin yang baik. Vaksin harus ekonomis dan mudah didapat karena sebagian besar wilayah endemis DBD terdapat di negara yang sedang berkembang.

Kesimpulan

Sampai saat ini, terdapat empat jenis vaksin yang telah dikembangkan yaitu LAV, vaksin chimera, vaksin DNA dengue, dan vaksin DENV terinaktivasi. Vaksin itu mampu menghasilkan respons imun protektif terhadap ke-4 tipe DENV. Uji klinis masih terus dilakukan untuk mengembangkan vaksin secara optimal. Pada tahun 2015, LAV akan rampung dan siap dipasarkan sesuai rekomendasi WHO dalam pengembangan vaksin.

Daftar Pustaka

1. Kusriastuti R. Kebijakan penanggulangan demam berdarah dengue di Indonesia. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2005.
2. Gubler DJ. Emerging vector borne flavivirus diseases: are vaccines the solution? *Expert Rev. Vaccines*. 2011;10(5):563-5.
3. Long EM, Martin HL, Kreiss JK Jr, Rainwater SM, Lavreys L, Jackson DJ, et al. Gender differences in HIV-1 diversity at time of infection. *Nat Med*. 2003;6:71-5.
4. Kurane I. Dengue hemorrhagic fever with special emphasis on immuno-pathogenesis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2007;30:329-40.
5. Lindenbach BD, Thiel HJ, Rice CM. Flaviviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editor. *Fields virology*. 5th ed. Philadelphia: Williams & Willkins; 2007.p.1101-52.
6. Humans & Viruses. Stanford University. Picture of virion. Diunduh dari <http://www.stanford.edu/group/virus/flavi/2005/virion.jpg>; 22 August 2012.
7. Royal Society of Medicine. Picture of DENV Protein Structure. Diunduh dari <http://ebm.rsmjournals.com/content/233/4/401/F1.large.jpg>; August 2012.
8. Weaver SC. Host range, amplification and arboviral disease emergence. *Arch Virol Suppl*. 2005;19:33-44.
9. Guedes DR, Cordeiro MT, Melo-Santos MA, Magalhaes T, Marques E, Regis L, et al. Patient-based dengue virus surveillance in *Ae. aegypti* from Recife, Brazil. *J Vector Borne Dis*. 2010;47:67-75.
10. Sudiro TM. Analysis of plasma viral RNA levels during acute dengue virus infection using quantitative competitor reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Med Virol*. 2002;63:29-34.
11. Chen HD, Fraire AE, Joris I, Welsh RM, Selin LM. Specific history of heterologous virus infections determines anti-viral immunity and immunopathology in the lung. *Am J Pathol*. 2003;163:1341-55.
12. Raghupathy R, Chaturvedi UC, Al-Sayer H, Elbishbishi EA, Agarwal R, Nagar R, et al. Elevated levels of IL-8 in DHF. *J Med Virol*. 2004;56:280-5.
13. Virology. Picture of DHF immune response. Diunduh dari <http://www.nlv.ch/Virologytutorials/graphics/Immunology.gif>; 23 August 2012.
14. Kaufman BM. Monoclonal antibodies for dengue virus prM glycoprotein protect mice against lethal dengue infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;41:576-80.
15. Journal of Clinical Investigation. Picture of heterologous immune response. Diunduh dari <http://www.jci.org/articles/view/21512/figure/2#>; 23 August 2012.
16. Nature Reviews Microbiology. Picture of heterologous antibody. Diunduh dari http://www.nature.com/nrmicro/journal/v5/n7/fig_tab/nrmicro1690_F3.html; 23 August 2012.
17. Pediatric on call. Picture of DHF diseases course. Diunduh dari http://www.pediatriconcall.com/fordoctor/diseasesandcondition/infectiousdiseases/Dengue_EpidemicsFactors.asp; 23 August 2012.
18. Chaturvedi UC, Shrivastava R, Nagar R. Dengue vaccines: problems & prospects. *Indian J Med Res*. 2005;121:639-52.
19. Konishi E. Issues related to recent dengue vaccine development. *Tropical Medicine and Health*. 2011;39(4):63-71.
20. Wikramaratna PS, Simmons CP, Gupta S, Recker M. The effects of tertiary and quaternary infections on the epidemiology of dengue. *PLoS One* 2010; 5:12347
21. Stephenson JR. Understanding dengue pathogenesis: implications for vaccine design. *Bull World Health Organ*. 2005;83:308-14.
22. Most RG, Murali-Krishna K, Ahmed R, Strauss JH. Chimeric yellow fever/dengue virus as a candidate

- dengue vaccine: quantitation of the dengue virus-specific CD8 T-cell response. *J Virology*. 2000;74:8094-101.
23. Guirakhoo F, Pugachev K, Arroyo J, Miller C, Zhang ZX, Weltzin R, *et al*. Viremia and immunogenicity in non human primates of a tetravalent yellow fever-dengue chimeric vaccine: genetic reconstructions, dose adjustment, and antibody responses against wild-type dengue virus isolates. *Virology*. 2002;298:146-59.
 24. Kochel T, Wu SJ, Raviprakash K, Hobart P, Hoffman S, Porter K, *et al*. Inoculation of plasmids expressing the dengue-2 envelope gene elicit neutralizing antibodies in mice. *Vaccine* 2002;15:547-52.
 25. Putnak R, Fuller J, VanderZanden, Innis BL, Vaughn DW. Vaccination of rhesus macaques against dengue-2 virus with a plasmid DNA vaccine encoding the viral pre-membrane and envelope genes. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68:469-76.
 26. Raviprakash K, Porter KR, Kochel TJ, Ewing D, Simmons M, Phillips I, *et al*. Dengue virus type 1 DNA vaccine induces protective immune responses in rhesus macaques. *J Gen Virol*. 2000;81:1659-67.
 27. Wu SF, Liao CL, Lin YL, Yeh CT, Chen LK, Huang YF, *et al*. Evaluation of protective efficacy and immune mechanisms of using a non-structural protein NS1 in DNA vaccine against dengue 2 virus in mice. *Vaccine*. 2003;21:3919-29.
 28. Konishi E, Terazawa A, Fujii A. Evidence for antigen production in muscles by dengue and japanese encephalitis DNA vaccines and a relation to their immunogenicity in mice. *Vaccine*. 2003;21:3713-20.
 29. Konishi E, Suzuki T. Ratios of subclinical to clinical JE virus infections in vaccinated populations: evaluation of an inactivated JE vaccine by comparing the ratios with those in unvaccinated populations. *Vaccine*. 2002;21: 98-107.
 30. Halstead SB, Rojanasupho S, Sangkawibha N. *Original antigenic sin in dengue*. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;32:154-6.