

Tantangan Pengembangan Vaksin Malaria

Suheir Muzakkir, Masra Lena Siregar*, Kurnia Fitri Jamil

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala/ RSUD dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh

ABSTRAK

Kata Kunci:

vaksin malaria,
pra eritrositik
vaksin,
RTS,
S vaksin

Penyakit malaria masih merupakan tantangan bagi kita semua. Upaya pengendalian dan tatalaksana malaria telah mencapai berbagai kemajuan, termasuk terapi yang sangat efektif berupa terapi kombinasi artemisinin, dan juga tes diagnostik yang cepat. Meskipun penyakit ini bisa dicegah dan diobati dengan tuntas namun masih banyak daerah yang belum mencapai eradikasi sehingga pengembangan vaksin malaria dilakukan untuk pencegahannya. Vaksin malaria dikategorikan berdasarkan tahapan perkembangan parasit yaitu vaksin pra-eritrositik (anti infeksi), vaksin eritrositik, dan vaksin penghambat penularan (*transmission-blocking vaccines*). Sebagian besar vaksin malaria menargetkan salah satu dari tiga fase ini, meskipun ada juga yang menargetkan dua atau tiga fase. Saat ini vaksin yang sudah pernah diberikan *World Health Organization* (WHO) adalah vaksin pra eritrositik jenis RTS,S vaksin. Walaupun masih ada hambatan multifaktor dalam pengembangannya, namun diharapkan vaksinasi malaria kelak bisa menjadi kunci dalam penatalaksanaan malaria.

Korespondensi: masra.lena@usk.ac.id (Masra Lena Siregar)

ABSTRACT

Keywords:

malaria vaccine,
pre-erythrocytic
vaccines,
RTS,
S vaccine

Malaria is still a challenging disease. Efforts to control and manage malaria have achieved various advances, including highly effective therapy in the form of artemisinin combination therapy, as well as rapid diagnostic tests. Malaria vaccines are categorized based on the stage of development of the targeted parasite: pre-erythrocytic vaccines (anti-infective), erythrocytic vaccines, and transmission-blocking vaccines. Most malaria vaccines target one of these three phases, although some target two or three phases. Currently, the vaccine that WHO has given is the pre-erythrocytic vaccine type RTS,S vaccine. Although there are still multifactorial obstacles in its development, it is hoped that malaria vaccination will one day be the key to managing malaria.

PENDAHULUAN

Malaria merupakan salah satu penyakit infeksi yang paling mematikan dan dapat mengancam nyawa. Hingga kini malaria masih menjadi masalah kesehatan utama di banyak negara di berbagai belahan dunia. Menurut *World Health Organization* (WHO) tentang *World Malaria Report* pada tahun 2020, terdapat sebanyak 229 juta kasus yang dilaporkan pada tahun 2019 dan 409.000 kasus kematian. Anak-anak di bawah usia lima tahun berkontribusi terhadap 67% dari kematian tersebut. Pada tahun 2019, sekitar setengah dari populasi dunia terpapar risiko tertular malaria. Daerah Afrika Sub-Sahara adalah wilayah yang paling banyak kasus malaria, dengan lebih dari 90% kasus dan kematian akibat malaria setiap tahunnya.^{1,2}

Upaya pengendalian dan tatalaksana malaria telah mencapai berbagai kemajuan, termasuk terapi yang sangat efektif berupa terapi kombinasi artemisinin, dan juga tes diagnostik yang cepat. Program penggunaan kelambu berinsektisida yang luas, berbagai tindakan pengendalian vektor, serta program kemoterapi pencegahan pada individu yang rentan, semuanya telah membantu mengurangi insiden malaria. Namun, efektivitas yang mengalami penurunan dan diprediksi angka kejadian malaria yang mungkin akan meningkat lagi menekankan urgensi solusi alternatif untuk melawan

penyakit ini. Dan vaksin masih menjadi jawaban yang dicari dalam tatalaksana penyakit ini, dimana *Plasmodium falciparum* menyebabkan sebagian besar beban malaria dan telah menjadi fokus utama pengembangan vaksin.¹

Upaya awal untuk mengembangkan vaksin malaria menghadapi tantangan yang cukup sulit. Hambatan terhadap keberhasilan vaksinasi malaria bersifat multifaktorial. Kesulitan utama meliputi aspek biologis, siklus hidup, dan genom parasit malaria khususnya *Plasmodium falciparum* yang sangat kompleks, di samping mekanisme penghindaran parasit terhadap sistem kekebalan tubuh manusia dan tidak adanya *sterile immunity* terhadap penyakit ini.³

ETIOLOGI DAN KLASIFIKASI MALARIA

Malaria disebabkan oleh infeksi parasit *Plasmodium* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles*. Terdapat lima jenis *Plasmodium* yang dapat menyebabkan malaria, yaitu *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *Plasmodium malariae* (*P. malariae*), *Plasmodium ovale* (*P. ovale*), dan *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*).⁴ Masing-masing *Plasmodium* memiliki karakteristik khusus yang berbeda-beda seperti terlihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Perbedaan karakteristik Plamodium³⁻⁵

Karakteristik	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. knowlesi</i>
Inkubasi (hari)	8 – 11	8 – 17	10 – 17	18 – 40	9 – 12
Durasi fase intrahepatik	5.5	8	9	15	6
Jumlah merozoit yang dilepas per eritrosit (per µL)	30.000	10.000	15.000	15.000	30.000
Durasi siklus eritrosit (jam)	48	48	50	72	24
Preferensi eritrosit	Seluruh usia	Retikulosit	Retikulosit	Sel tua	Seluruh usia
Kemampuan relaps	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Tidak

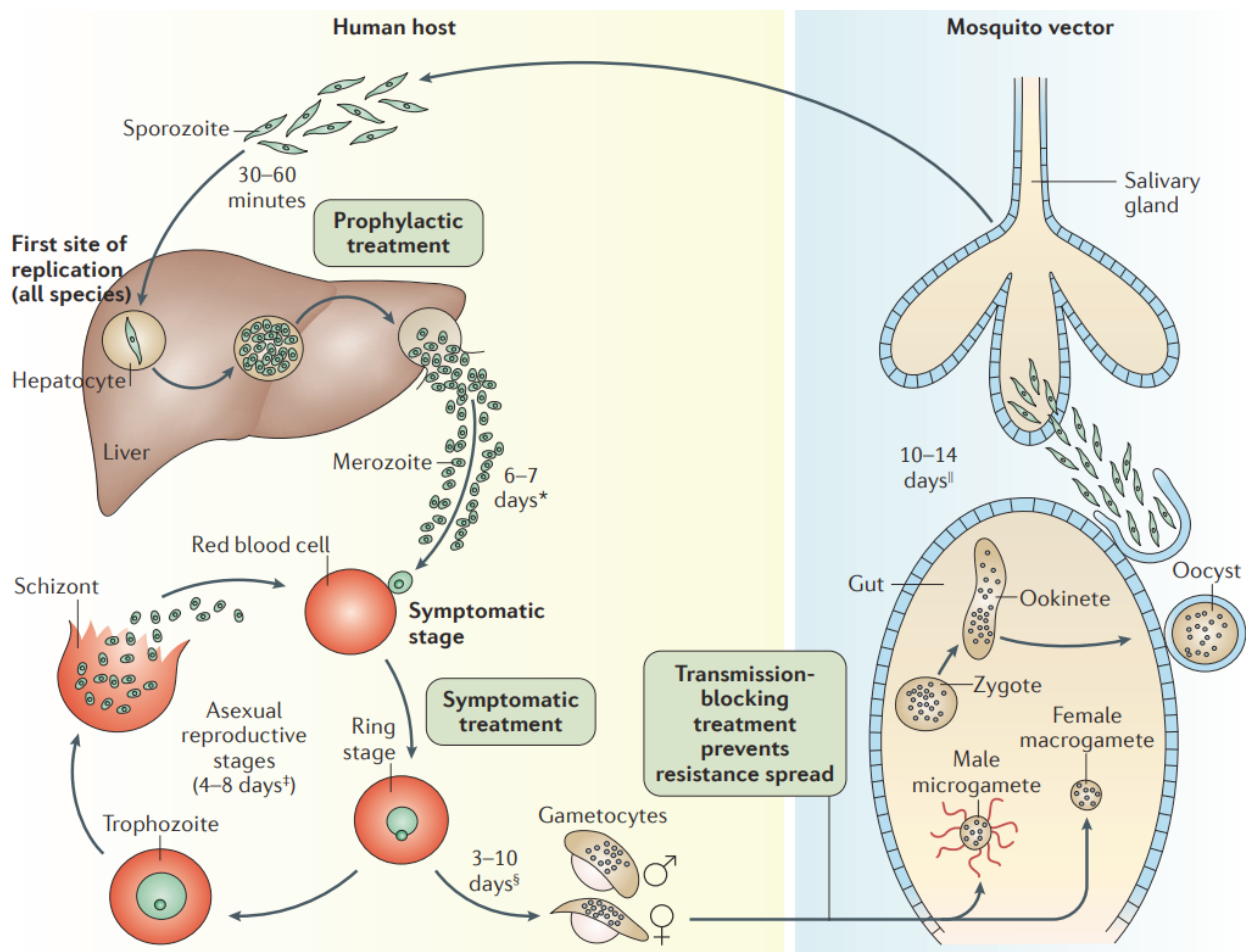
SIKLUS HIDUP MALARIA

Infeksi pada manusia dimulai saat nyamuk anopheles betina menginokulasi sporozoit plasmodial dari kelenjar salivanya saat menghisap darah manusia. Bentuk-bentuk motil mikroskopis parasit malaria ini dibawa dengan cepat melalui aliran darah ke hepar, dimana mereka menyerang sel-sel parenkim hepar dan memulai periode reproduksi aseksual (4 sampai 8 hari). Dengan proses amplifikasi ini yang dikenal sebagai skizogoni intrahepatik atau preeritrositik atau merogoni, satu sporozoit pada akhirnya dapat menghasilkan 10.000 hingga >30.000 merozoit. Sel-sel hati yang terinfeksi dan membengkak akhirnya pecah, melepaskan merozoit motil ke dalam aliran darah.^{4,6,7}

Merozoit kemudian menyerang sel darah merah dan berkembang biak enam sampai dua puluh kali

lipat setiap 48 jam (*P. knowlesi*, 24 jam; *P. malariae*, 72 jam). Ketika parasit mencapai kepadatan $\sim 50/\mu\text{L}$ darah (~ 100 juta parasit dalam darah orang dewasa), tahap gejala infeksi dimulai. Pada infeksi *P. vivax* dan *P. ovale*, sebagian bentuk intrahepatik tidak langsung membelah diri, tetapi tetap tidak aktif untuk jangka waktu antara tiga minggu hingga ≥ 1 tahun sebelum reproduksi dimulai. Bentuk-bentuk yang tidak aktif ini, atau hipnozoit, adalah penyebab kekambuhan yang menjadi ciri khas infeksi pada kedua spesies ini.^{4,6,7}

Setelah masuk ke dalam aliran darah, merozoit dengan cepat menyerang eritrosit dan menjadi tropozoit. Proses dimediasi melalui reseptor permukaan eritrosit tertentu. Untuk *P. falciparum*, protein pengikat retikulosit homolog 5 (PfRh5) sangat diperlukan untuk invasi eritrosit. Dalam kasus



Gambar 1. Siklus hidup malaria⁶

P. vivax, reseptor ini terkait dengan antigen golongan darah *Duffy Fy* atau *Fy*. Sebagian besar orang Afrika Barat dan orang-orang yang berasal dari wilayah tersebut membawa fenotipe *FyFy* negatif *Duffy* dan oleh karena itu resisten terhadap malaria *P. vivax*.^{4,6,7}

Selama tahap awal perkembangan intraeritrositik, “bentuk cincin” kecil dari spesies parasit yang berbeda tampak serupa di bawah mikroskop cahaya. Ketika tropozoit membesar, karakteristik spesifik spesies menjadi jelas, pigmen menjadi terlihat, dan parasit mengasumsikan bentuk yang tidak beraturan atau ameboid. Pada akhir siklus hidup intraeritrositik, parasit telah mengkonsumsi dua pertiga hemoglobin eritrosit dan telah tumbuh untuk menempati sebagian besar sel. Ini sekarang disebut skizon. Beberapa pembelahan nukleus telah terjadi (skizogoni atau merogoni). Eritrosit kemudian pecah untuk melepaskan enam sampai 30 merozoit, yang masing-masing berpotensi menyerang eritrosit baru dan mengulangi siklus tersebut. Penyakit pada manusia disebabkan oleh efek langsung invasi dari parasit aseksual dan penghancuran eritrosit dan oleh reaksi inang. Setelah dilepaskan dari hati (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*), beberapa parasit stadium darah berkembang menjadi bentuk seksual (gametosit) yang berbeda secara morfologis dan berumur lebih panjang yang dapat menularkan malaria. Pada malaria falciparum, penundaan beberapa siklus aseksual mendahului peralihan ke gametositogenesis.^{4,6,7}

Setelah tertelan dalam makanan darah nyamuk anopheles betina yang menggigit, gametosit jantan dan betina membentuk zigot di usus tengah serangga. Zigot ini matang menjadi ookinet, yang kemudian menembus dan menjadi ookista di dinding usus nyamuk. Ookista yang dihasilkan mengembang melalui pembelahan aseksual hingga pecah dan melepaskan banyak sekali sporozoit motil, yang kemudian bermigrasi di dalam hemolimfa ke kelenjar ludah nyamuk untuk menunggu inokulasi pada manusia lain pada saat pemberian makan berikutnya.^{4,6,7}

SEJARAH VAKSIN MALARIA

Perkembangan vaksin malaria merupakan hasil kerja keras sampai 60 tahun, terinspirasi dengan suksesnya vaksin polio, campak, difteri, tetanus, rabies dan penyakit lain.⁸ Sejarah vaksin malaria modern dimulai pada awal tahun 1960-an dengan penelitian eksperimental pada primata, hewan pengerat dan manusia untuk menguji sporozoit yang diradiasi. Hasil pertama yang menjanjikan didokumentasikan pada tahun 1970-an yang menemukan efikasi perlindungan yang tinggi dari penggunaan sporozoit yang dilemahkan dengan radiasi pada orang-orang dengan jumlah gigitan yang tinggi oleh nyamuk penular yang diradiasi. Kemudian, perlindungan lengkap ditunjukkan dengan menggunakan sporozoit yang dilemahkan menggunakan radiasi gamma pada nyamuk yang terinfeksi.^{9,10}

Vaksin malaria bekerja dengan target agar sporozoit mencegah atau merusak infeksi yang terjadi di hati sehingga menginduksi kekebalan pada seseorang sehingga terlindungi dari infeksi dan penyakit. Penelitian kurtovic dkk menunjukkan bahwa dengan berbasis sporozoit hidup yang dilemahkan, vaksin mempunyai kapasitas untuk menginduksi sterilisasi kekebalan malaria (tidak ada parasitemia yang terdeteksi) terhadap sukarelawan dalam penelitian.¹

Komponen utama yang menjanjikan dari mantel sporozoit (*protein sirkumsporozoit*) telah berhasil diidentifikasi dan gen kodenya dikloning dan diurutkan pada tahun 1980-an. Pada saat itu, berbagai antigen stadium darah jugaberhasil diidentifikasi dan diekspresikan, sehingga meningkatkan harapan untuk vaksin stadium darah. Namun, uji coba awal tidak menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk antigen kandidat dan efikasinya terhadap tantangan sporozoit secara statistik tidak signifikan. Pada tahun 1988, vaksin tahap aseksual (kandidat SPf66), muncul di Kolombia dan memiliki efikasi yang dapat diterima pada manusia dan hewan (monyet dunia baru). Vaksin berbasis peptida ini menarik, tetapi mengecewakan ketika studi lapangan

di Afrika dan Asia menunjukkan efikasi yang tidak mencukupi. Namun, penelitian awal pada SPf66 dan vaksin berbasis sporozoit dan nyamuk menghasilkan teknologi lapangan lebih lanjut yang digunakan untuk menilai vaksin selanjutnya.^{9,10}

Meskipun vaksin berbasis sporozoit cukup menjanjikan, namun terdapat kendala besar termasuk fakta bahwa saat ini sporozoit tidak dapat dibiakkan in vitro dan karena diisolasi dari kelenjar air liur nyamuk yang terinfeksi dan saat ini memerlukan inokulasi langsung terhadap jumlah vaksin dimana penyimpanan dan penyaluran vaksin menggunakan nitrogen cair.¹

TANTANGAN PERKEMBANGAN VAKSIN MALARIA

Upaya awal untuk mengembangkan vaksin malaria mengalami tantangan berat. Para peneliti menyadari bahwa vaksin untuk menghadapi penyakit ini akan sulit untuk dikembangkan dan semakin jelas disebabkan oleh perkembangan parasite. Hambatan keberhasilan vaksinasi malaria bersifat multifaktorial. Kesulitan utama adalah kondisi biologi, siklus hidup dan genom parasit yang sangat kompleks selain dari kondisi inang berupa sistem kekebalan manusia dan tidak adanya kekebalan steril terhadap penyakit.¹¹

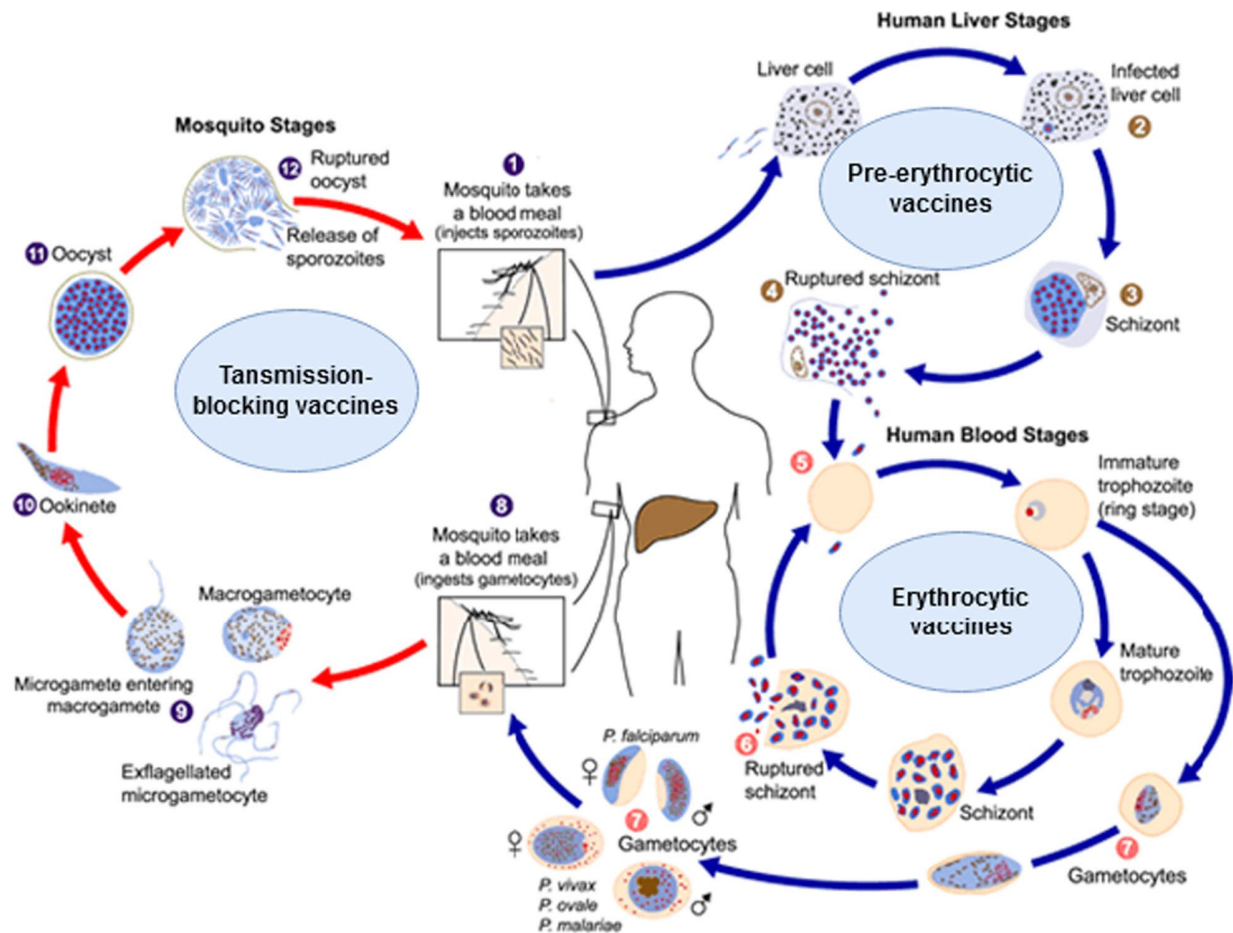
Patut dicatat bahwa parasit sulit untuk dikembangkan vaksinnya. Vaksin malaria RTS,S yang baru-baru ini disetujui WHO adalah satu-satunya vaksin yang berhasil melawan penyakit parasit sejauh ini. Vaksin terhadap parasit sulit dikembangkan karena respon imun manusia terhadap parasit bersifat unik, karena siklus hidupnya yang rumit dan mekanisme pelepasan kekebalan yang ditunjukkan oleh parasit yang berbeda. Menumbuhkan parasit utuh dalam jumlah yang cukup untuk menghasilkan respon imun juga merupakan tantangan besar dalam mengembangkan vaksin, meskipun baru-baru ini ada keberhasilan dalam memberantas malaria.^{12,13} Untuk mengatasi hambatan ini, upaya diarahkan untuk memperoleh berbagai jenis antigen parasit (terutama protein) atau dari vektor yang mencoba menginduksi respon imun protektif. Ini juga merupakan tantangan

besar untuk menghasilkan respon imun yang memadai berdasarkan antigen kecil yang mewakili kurang dari 1% dari keseluruhan parasit.^{8,14}

Faktor-faktor seperti siklus hidup parasite yang kompleks, keragaman genetik, kompleksitas patofisiologis, dan berbagai mekanisme antibodi parasit menyebabkan variasi antigenik. Karena tingginya jumlah polimorfisme atau variasi spesifik alel pada protein, vaksin berbasis protein tunggal mempunyai keberhasilan yang terbatas. Susunan genetik *Plasmodium* terdiri dari sekitar 5.400 gen pengkode, dan dengan tidak adanya kekebalan alami manusia yang memadai terhadap penyakit ini, menyebabkan malaria unik dibandingkan patogen mikroba lain yang vaksinnya telah berhasil dikembangkan. Terlebih lagi, malaria telah bermutasi selama 30 juta tahun, dan setelah seseorang tertular malaria, mereka hanya dapat memperoleh kekebalan parsial tidak seperti virus yang dapat memperoleh kekebalan yang kuat. Genom plasmodium jauh lebih besar dan lebih kompleks dibandingkan genom bakteri atau virus. Siklus hidupnya yang rumit memiliki fase aseksual (skizogoni) pada manusia dan fase seksual (gametogoni) pada nyamuk (Gambar 2.).^{8,15}

Eksresi antigen bersifat spesifik sehingga diperlukan sistem kekebalan yang berbeda tergantung pada lokasi parasit, baik ekstraseluler atau intraseluler serta sifat imunogeniknya yang berbeda. Antibodi pelindung terhadap sporozoit (bentuk seksual yang ditularkan melalui nyamuk pada manusia) gagal mengenali merozoit (tahap eritrosit aseksual yang menyebabkan malaria klinis). Ini berarti bahwa jika hanya satu sporozoit yang menghindari antibodi yang dilepaskan sebagai respons terhadap vaksin, kita dapat memperkirakan sekitar 10.000 hingga 40.000/ μ L merozoit akan aktif setelah satu minggu dan mulai menimbulkan penyakit klinis. Hal ini menimbulkan tantangan besar dalam mengembangkan vaksin malaria yang sangat efektif.^{8,10}

Menargetkan vaksin pada tahap-tahap eritrosit dalam siklus hidup malaria juga sulit karena parasit malaria tunduk pada variasi antigenik dan dapat



Gambar 2. Siklus hidup parasit malaria dan target vaksin¹⁶

dengan mudah menghindari sistem kekebalan tubuh manusia. Tantangan lain dalam mengembangkan vaksin malaria adalah kemampuan *P. vivax* dan *P. ovale* untuk menghasilkan tahap hipnozoit yang tidak aktif di hati, yang tidak ditangani oleh kandidat vaksin tahap darah.¹⁴ Bentuk lain dari penghindaran kekebalan parasit yang efektif adalah kemampuannya untuk meniru antigen sel epidermis dan menginduksi variasi antigenik dalam sel darah sehingga menghambat apoptosis pada sel hati.^{10,11} Oleh karena itu, tidak ada respon imun alami yang kuat pada perjalanan penyakit malaria setelah paparan bertahun-tahun, hanya kekebalan lemah dan parsial yang dapat berkembang. Karena kekebalan alami ditujukan terhadap berbagai macam antigen eritrosit, penelitian imunologi menemukan kesulitan untuk mengidentifikasi antigen terbaik untuk mengembangkan vaksin yang ideal.

Masalah lain dalam mengembangkan vaksin malaria adalah masalah finansial. Malaria terutama menyerang masyarakat di negara-negara dengan sumber daya terbatas, dimana motivasi dan imbalan untuk melakukan investasi pada vaksin sangatlah kecil. Sebaliknya para produsen terus menargetkan pasar-pasar industri maju di dunia pertama. Negara-negara endemis malaria tidak memiliki infrastruktur kesehatan yang kuat, sehingga mereka menghadirkan pasar investasi yang kurang menarik bagi perusahaan-perusahaan besar, namun berupaya keras untuk memberikan vaksin untuk penyakit-penyakit yang tidak terlalu serius sehingga dapat menghasilkan keuntungan di pasar-pasar negara Barat. Selain itu, berinvestasi pada vaksin parasit mempunyai risiko finansial yang lebih tinggi karena vaksin tersebut jauh lebih sulit dikembangkan dibandingkan vaksin virus.^{15,17}

KATEGORI VAKSIN MALARIA

Vaksin malaria dikategorikan berdasarkan tahap perkembangan parasit yang ditargetkan: vaksin pra-eritrositik (anti infeksi), vaksin eritrositik, dan vaksin penghambat penularan (*transmission-blocking vaccines*). Sebagian besar vaksin malaria menargetkan salah satu dari tiga fase ini, meskipun ada juga yang menargetkan dua atau tiga fase.^{9,18,19}

1. Vaksin pre-eritrositik

Vaksin pre-eritrositik (PEV) menargetkan sporozoit pada stadium hati, yaitu bentuk seksual yang ditularkan oleh nyamuk ke manusia. Vaksin ini diharapkan dapat menginduksi antibodi terhadap antigen permukaan sporozoit dan mencegah invasi sel hati, dan juga menginduksi respons sel-T yang diperlukan untuk membersihkan sel hati yang terinfeksi.^{9,19,20}

Jenis vaksin ini menyerang fase awal di mana sporozoit menginfeksi beberapa sel hati dan membutuhkan waktu sekitar satu minggu untuk berkembang dalam fase hati dan memberikan cukup waktu bagi vaksin untuk bekerja. Namun, hepatosit yang terinfeksi, tidak seperti eritrosit yang terinfeksi, mengekspresikan antigen parasit yang dapat menginduksi sel-T untuk menargetkan dan membunuh sel-sel ini, sehingga mencegah merozoit dilepaskan ke dalam darah. Dengan demikian, PEV dengan efikasi yang tinggi menawarkan kesempatan untuk sepenuhnya membasmi tahap pra-eritrositik hati dan mencegah infeksi lebih lanjut. PEV dianggap sebagai vaksin yang lebih efektif dibandingkan dengan vaksin yang ditujukan untuk tahap selanjutnya. Vaksin ini mengandung seluruh sporozoit atau subunit antigenik dari protein sirkumsporozoit.^{9,20} Jenis vaksin pre-eritrositik meliputi:

a. Vaksin *whole sporozoite*

Vaksin *whole sporozoite* (WSV) dibuat dengan radiasi atau dengan pelemahan kimiawi atau genetik, dan kemudian diberikan kepada penerima melalui gigitan nyamuk. Melemahkan sporozoit dengan iradiasi cukup mahal dan tidak mudah diterapkan dalam lingkungan yang lebih

luas. Namun, saat ini ada minat baru pada vaksin *whole-organism* sebagai hasil dari uji coba yang sangat sukses pada manusia menggunakan inokulasi sporozoit eksperimental dengan profilaksis klorokuin.^{21,22}

b. Vaksin *Circumsporozoite protein*.

Vaksin *Circumsporozoite protein* (CSP) adalah protein dengan urutan 412 asam amino. Protein ini merupakan komponen antigen utama pada permukaan sporozoit malaria dan diwakili pada awal fase infeksi hati. Identifikasi CSP *P. falciparum* mengarah pada kloning dan pengurutan gen yang mengkode CSP-gen malaria pertama yang dikloning. CSP terus menjadi fokus utama dalam pengembangan vaksin subunit protein.²⁰

c. RTS, S vaccine

Vaksin malaria pertama yang disetujui adalah RTS,S, sebuah vaksin protein rekombinan monovalen yang menargetkan fragmen CSP. Vaksin ini telah menunjukkan perlindungan 30-50% dalam uji coba lapangan pada manusia di Afrika. Berdasarkan hasil uji coba tersebut, vaksin RTS,S telah disetujui oleh WHO untuk digunakan secara luas di negara-negara Afrika yang endemis malaria. Tampaknya vaksin RTS,S menghasilkan kekebalan protektif dan mencegah malaria klinis dengan mengurangi merozoit yang muncul dari sel hati. Jumlah merozoit yang rendah ini mengurangi perkembangan tahap seksual dalam sel darah ke tingkat subklinis, yang pada gilirannya menginduksi respon imun tahap darah alami dan meningkatkan perlindungan.²¹

Pada bulan April 2019, WHO meluncurkan program percontohan RTS, S di tiga negara Afrika (Malawi, Ghana, dan Kenya) untuk menilai efek vaksin terhadap kematian anak, keamanannya selama penggunaan rutin dalam program imunisasi nasional, dan kelayakan pemberian empat dosis kepada anak-anak.¹³ Jadwal vaksinasi intramuskular tiga dosis untuk bayi dilakukan pada usia 6, 10, dan 14 minggu. Untuk

anak yang lebih besar, tiga dosis bulanan dimulai pada usia 5-17 bulan. Dosis booster keempat diberikan 18 bulan setelah dosis ketiga pada semua kelompok usia. Program percontohan ini telah menunjukkan penggunaan yang tinggi terhadap vaksin RTS,S dan menegaskan kembali profil keamanannya yang positif. RTS,S telah secara signifikan mengurangi malaria berat, kejadian yang mengancam jiwa, dan rawat inap anak-anak karena malaria.^{12,23}

2. Vaksin Eritrositik (Blood-Stage Vaccines)

Vaksin jenis ini bekerja ketika merozoit dilepaskan dari hati (setelah tahap pra-eritrositik selesai) dan masuk ke dalam darah untuk menginfeksi eritrosit. Oleh karena itu, vaksin ini juga disebut sebagai vaksin tahap eritrosit. Tujuannya adalah untuk memblokir invasi sel darah merah oleh merozoit, mencegah reproduksi aseksual parasit dan untuk mendapatkan respons anti-invasi dan anti-penyakit. Vaksin tahap darah ini menginduksi antibodi terhadap antigen permukaan merozoit dan terhadap berbagai antigen pada membran sel darah merah. Pengembangan vaksin tahap eritrosit menghadapi banyak tantangan, termasuk waktu yang sangat singkat di mana merozoit tersedia secara bebas di luar eritrosit agar mudah diserang oleh antibodi yang diinduksi, banyaknya jumlah merozoit yang perlu ditargetkan dibandingkan dengan rendahnya jumlah sporozoit pada fase pra-eritrositik, keragaman antigenik, dan banyaknya jalur invasi.^{8,9,23}

Beberapa antigen tahap eritrosit telah dicoba tetapi belum menunjukkan dampak yang signifikan terhadap malaria klinis sehingga disarankan antigen lain yang memiliki imunogenisitas yang kuat dan berpotensi besar sebagai kandidat vaksin tahap eritrosit. Sebagai contoh, antigen merozoit, *P. falciparum reticulocyte-binding protein homolog 5* (PfRH5) telah terbukti menghasilkan antibodi penetral yang menargetkan varian genetik yang umum. Namun, PfRH5 telah menunjukkan polimorfisme terbatas dan studi pra-klinis menunjukkan bahwa antigen tersebut adalah antigen tahap darah pertama

yang sangat terkonservasi yang menghasilkan antibodi penghambat secara luas. Vaksin tahap eritrosit baru lainnya, seperti kombinasi AMA-1 dengan protein *rhop-try-neck* RON2 (AMA1-RON2) patut diperhatikan karena pengikatannya pada persimpangan merozoit-eritrosit menginduksi invasi sel. Namun, AMA1-RON2 menunjukkan efikasi yang rendah dalam penelitian sebelumnya.^{10,23}

Antigen vaksin tahap lainnya termasuk antigen parasit yang diekspresikan pada sel darah merah yang terinfeksi. PfEMP1 adalah antigen virulensi imunodominan yang memfasilitasi pengasingan parasit *P. falciparum* dan menjadi sasaran kekebalan yang didapat secara alami. Belum ada kemajuan lebih lanjut yang dibuat dengan vaksin PfEMP1 karena antigennya besar dan memiliki polimorfisme genetik yang tinggi, dengan struktur yang rumit yang kaya akan sistein. Tidak ada evaluasi yang menilai efikasi vaksin PfEMP1. Protein permukaan eritrosit lainnya, yang disebut PfGARP, telah dideskripsikan sebagai target untuk antibodi pelindung dan *P. falciparum Schizont Egress Antigen-1* (PfSEA-1), yang muncul dari sel darah yang terinfeksi, juga telah diidentifikasi.^{10,23}

3. Vaksin Transmission Blocking

Vaksin *Transmission Blocking* (TBV) bertujuan untuk menginduksi antibodi terhadap protein yang secara fungsional penting yang diekspresikan pada tahap perkembangan parasit di dalam nyamuk. Vaksin ini menargetkan antigen pada gamet parasit, zigot dan ookinet. Vaksin ini memblokir penularan infeksi dari manusia ke nyamuk dan dengan demikian mencegah penyebaran malaria. Selain itu vaksin ini juga menghasilkan antibodi yang mencegah reproduksi seksual *Plasmodium* pada nyamuk dengan cara menghalangi pembuahan gamet, transisi ookinet menjadi ookista, perkembangan zigot menjadi sporozoit, atau invasi sporozoit ke dalam kelenjar saliva.^{10,23}

Keterbatasan utama dari TBV adalah bahwa vaksin ini tidak melindungi penerima dari penularan malaria karena mereka tidak menghalangi jalur infeksi. Vaksin ini mungkin dapat membantu mengurangi penularan penyakit dalam jangka panjang, setelah

imunisasi massal tercapai. Jadi, vaksin ini dapat bermanfaat bagi seluruh masyarakat.^{10,23}

CIRI VAKSIN YANG IDEAL

Banyak ahli berpendapat bahwa vaksin yang sangat efektif kemungkinan besar akan mengandung antigen dari berbagai tahap siklus hidup parasit. Vaksin multikomponen yang disarankan diharapkan akan menghasilkan respons perlindungan yang efektif dan berkelanjutan. Vaksin multikomponen harus memberikan perlindungan terhadap sporozoit, tahap seksual dan aseksual, dan juga terhadap sel hati yang terinfeksi. Vaksin ini juga harus menimbulkan berbagai jenis reaksi imun, yaitu respons humoral dan seluler. Selain itu, untuk mengatasi variasi antigenik dan genetik, vaksin harus mencakup beberapa epitop yang diwakili oleh berbagai molekul dari kompleks histokompatibilitas utama. Namun, masih ada beberapa tantangan yang mungkin menghambat pengembangan vaksin multi-komponen, termasuk peningkatan biaya produksi.^{10,14,24}

Vaksin kombinasi adalah menggabungkan vaksin protein/adjuvan, khususnya RTS,S, yang menginduksi antibodi untuk membersihkan sporozoit sebelum masuk ke hati, dan vaksin vektor yang membersihkan sel hati yang terinfeksi melalui aktivasi sel-T. Ketika diberikan sebagai campuran sederhana, kedua vaksin tersebut terbukti memberikan kemanjuran steril sebesar 90%.^{10,21} Vaksin RTS,S dapat mengurangi lebih dari 95% sporozoit sebelum mereka memasuki sel hati, sedangkan vaksin vektor dapat mengurangi jumlahnya lebih dari 90%. Efek sinergis dari kedua vaksin, berdasarkan apa yang telah dilaporkan dalam uji klinis untuk masing-masing vaksin, akan mempercepat pengembangan vaksin yang sangat efektif. Selain sangat efektif, vaksin malaria yang ideal juga harus aman, stabil dalam berbagai kondisi seperti suhu, cahaya dan transportasi, mudah diberikan, dan harus memberikan kekebalan jangka panjang. Vaksin semacam ini juga harus hemat biaya dan terjangkau di daerah miskin endemis malaria.^{12,25}

KESIMPULAN

Malaria merupakan penyakit yang masih menjadi tantangan bagi masyarakat. Pengembangan vaksinasi malaria sendiri memiliki banyak hambatan multisektor baik terkait parasit malaria sendiri seperti aspek biologis, siklus hidup dan genom yang kompleks atau pun terkait inang. Perjalanan panjang pengembangan vaksinasi malaria mulai menunjukkan hasil dimana WHO telah mengizinkan penggunaan vaksin RTS,S yang dalam uji cobanya menunjukkan adanya keberhasilan dan keamanan untuk digunakan pada tahun 2021. Akan tetapi tentu saja dalam perjalanan penggunaannya akan ada banyak tantangan yang harus dipelajari. Pengembangan vaksin malaria yang efektif masih menjadi salah satu tantangan besar bagi otoritas kesehatan di seluruh dunia..

DAFTAR PUSTAKA

1. Kurtovic L, Reiling L, Opi DH, Beeson JG. Recent clinical trials inform the future for malaria vaccines. *Commun Med*. 2021;1–5.
2. WHO. World Malaria Report. In 2020.
3. Stanisic DI, Fink J, Mayer J, Coghill S, Gore L, Liu XQ, et al. Vaccination with chemically attenuated *Plasmodium falciparum* asexual blood-stage parasites induces parasite-specific cellular immune responses in malaria-naïve volunteers: a pilot study. *BMC Med*. 2018;16(184):1–16.
4. Buck E, NA F. Malaria. StatPearls Publishing; 2023.
5. Ashley EA, Phyo AP, Woodrow CJ. Malaria. *Lancet*. 2018;391:1608–21.
6. Phillips MA, Burrows JN, Manyando C, Huijsduijn RH Van, Voorhis WC Van, Wells TNC. Malaria. *Nat Rev*. 2017;3(17050):1–24.
7. Milner DA. Malaria Pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(a025569):1–11.
8. El-Moamly A, El-Sweify M. Malaria Vaccines: the 60-year journey of hope and final success-lessons learned and future prospects. *Trop Med Health*.

- 2023;51(29):1–18.
9. Duffy PE, Gorres JP. Malaria vaccines since 2000: progress, priorities, products. *npj Vaccines*. 2020;5(48):1–9.
 10. Ouattara A, Laurens MB. Vaccines Against Malaria. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):930–6.
 11. Lorenz V, Karanis G, Karanis P. Malaria Vaccine Development and How External Forces Shape It: An Overview. *Int J Environ Res Public Heal*. 2014;11:6791–807.
 12. States M, Strategic WHO, Group A, Malaria WHO, Advisory P, Grading T, et al. Malaria vaccines: WHO position paper. WHO. 2024;(19):225–48.
 13. Hoffman SL, Billingsley PF, James E, Richman A, Loyevsky M, Li T, et al. Development of a metabolically active, non-replicating sporozoite vaccine to prevent *Plasmodium falciparum* malaria. *Hum Vaccin*. 2010;6(1):97–106.
 14. Anders RF, Adda CG, Foley M, Norton RS, Anders RF, Adda CG, et al. Recombinant protein vaccines against the asexual blood stages of *Plasmodium falciparum*. *Hum Vaccin*. 2010;6(1):39–53.
 15. Rénia L, Goh YS. Malaria Parasites: The Great Escape. *Front Immunol*. 2016;7(November):1–14.
 16. Lorenz V, Karanis P. Malaria vaccines: looking back and lessons learnt. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2011;1(1):74–8.
 17. Hoffman SL, Vekemans J, Richie TL, Duffy PE. The march toward malaria vaccines. *Vaccine*. 2015;33(Suppl 4):D13–23.
 18. Matuschewski K. Vaccines against malaria-still a long way to go. *FEBS J*. 2017;284(16):2560–8.
 19. Othman AS, Marin-mogollon C, Salman AM, Franke-fayard BM, Janse CJ, Khan SM, et al. Expert Review of Vaccines The use of transgenic parasites in malaria vaccine research. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2017;16(7):685–97. Available from: <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1333426>
 20. Laurens MB. RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(3):480–9.
 21. Arora N, Anbalagan LC, Pannu AK. Towards Eradication of Malaria: Is the WHO's RTS,S/AS01 Vaccination Effective Enough? *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:1033–9.
 22. Jongo SA, Urbano V, Church LWP, Olotu A, Manock SR, Schindler T, et al. Immunogenicity and Protective Efficacy of Radiation-Attenuated and Chemo-Attenuated PfSPZ Vaccines in Equatoguinean Adults. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;104(1):283–93.
 23. Richie TL, Billingsley PF, Kim Lee Sim B, James ER, Chakravarty S, Epstein JE, et al. Malaria Vaccines. *Vaccine*. 2016;33(52):7452–61.
 24. Hutchings CL, Birkett AJ, Moore AC, Hill AVS, Mmun INI. Combination of Protein and Viral Vaccines Induces Potent Cellular and Humoral Immune Responses and Enhanced Protection from Murine Malaria Challenge. *Infect Immun*. 2007;75(12):5819–26.
 25. Bonam SR, Laurent R, Tadepalli G, Bayry J, Mahabalarao H, Kumar S, et al. *Plasmodium falciparum* Malaria Vaccines and Vaccine Adjuvants. *Vaccines*. 2021;9(1072):1–35.