

VAKSIN MALARIA RTS,S : TINJAUAN PUSTAKA MALARIA RTS,S VACCINE : A LITERATURE REVIEW

Mughniyah Bakri¹, Rahmania Febrianti¹, Ary Anggara², Muhammad Nasir², Mayabi Pratika³, Fauziah Agni⁴

¹Program Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako – Palu, Indonesia, 94118

²Departemen Infeksi Tropis dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako – Palu, Indonesia, 94118

³Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas tadulako-Palu, Indonesia, 94118

⁴Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas tadulako-Palu, Indonesia, 94118

Corresponden Author: rahmaniafebrianti@gmail.com

ABSTRACT

Background: Malaria is caused by the Plasmodium parasite which is transmitted to humans through the bite of an infected female Anopheles mosquito. Malaria can be prevented with vaccines as a first step in reducing the incidence of malaria. RTS,S is a malaria vaccine recommended by WHO to provide protection to children and adults.

Method: This research uses a literature review method. A literature search was carried out through several journal databases on Google Scholar and NCBI using the keywords "Malaria, malaria vaccine and RTS,S". The source of the data obtained comes from literature published in the last 5 years, starting from 2019 to 2024.

Conclusion: One breakthrough in malaria prevention is the RTS,S vaccine, which works by triggering a specific immune response against *P. falciparum*. The vaccine is administered in four doses, starting at the age of 5 months. A complete vaccination regimen provides comprehensive protection and maintains efficacy, thus helping to reduce malaria-related mortality.

Keywords: Malaria, Vaccine Malaria, RTS,S

ABSTRAK

Latar Belakang: Malaria diakibatkan oleh parasit Plasmodium yang ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk Anopheles betina yang terinfeksi. Malaria dapat dicegah dengan vaksin sebagai upaya langkah awal menurunkan angka kejadian malaria. RTS,S merupakan vaksin malaria yang direkomendasikan oleh WHO untuk memberikan perlindungan pada anak – anak dan dewasa.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode *literature review*. Pencarian literatur dilakukan melalui beberapa *database* jurnal pada *google scholar* dan *NCBI* dengan menggunakan kata kunci "Malaria, vaksin malaria dan RTS,S". Sumber data yang diperoleh berasal dari literatur yang dipublikasi 5 tahun terakhir yaitu dimulai tahun 2019 sampai 2024.

Hasil: Salah satu terobosan dalam pencegahan malaria adalah vaksin RTS,S, yang bekerja dengan memicu respons imun spesifik terhadap P. falciparum. Pemberian vaksin dilakukan dalam empat dosis dimulai pada usia 5 bulan. Pemberian vaksin yang lengkap akan memberikan perlindungan menyeluruh dan mampu mempertahankan efikasi sehingga dapat menurunkan angka kematian akibat malaria.

Kata Kunci: Malaria, Vaksin Malaria, RTS,S

PENDAHULUAN

Malaria merupakan salah satu penyakit infeksi yang saat ini masih menjadi permasalahan kesehatan. Penyakit malaria terjadi akibat gigitan nyamuk *Anopheles* yang merupakan infeksi parasit Plasmodium. Malaria disebabkan oleh lima jenis plasmodium meliputi Plasmodium vivax, Plasmodium falciparum, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale, dan Plasmodium knowlesi. Menurut WHO tahun 2020 tentang *World Malaria Report* bahwa pada tahun 2019 dilaporkan 229 juta kasus dan 409.000 kematian. Di Indonesia, malaria ditemukan di seluruh provinsi. Kasus malaria di Indonesia tahun 2020 sebanyak 226.364 kasus dan tahun 2021 mengalami penurunan menjadi 94.610 kasus.^{1,2}

Infeksi malaria terhadap manusia terjadi ketika nyamuk anopheles betina menginokulasi sporozoit plasmodium selama darah terhisap. Kemudian dialirkan melalui aliran darah ke hati yang menyerang sel parenkim hati dan terjadi proses reproduksi aseksual. Ketika dalam sirkulasi darah, maka merozoit akan menyerang sel darah merah (eritrosit).

Setelah 36 jam mengalami invasi ke sel darah merah, parasit menjadi skizon. Parasit juga mengalami siklus seksual dalam hal ini perantara antara manusia dan nyamuk. Saat sporozoit mengalami perpindahan ke kelenjar ludah nyamuk dan akan menginokulasi ke inang manusia.²

Gejala penyakit malaria sifatnya non spesifik berupa sakit kepala, kelelahan, nyeri perut, nyeri sendi dan otot, disertai dengan demam, menggigil, berkeringat, penurunan nafsu makan, dan batuk. Dalam keadaan

malaria berat menunjukkan gejala berupa satu atau lebih manifestasi klinik meliputi koma, asidosis metabolik, anemia berat, hipoglikemia, gagal ginjal akut, ataupun edema paru akut.³

Diagnostik malaria ditegakkan dengan mengidentifikasi parasit malaria, antigen ataupun antibodi malaria dalam darah. Dilakukan melalui pemeriksaan mikroskopik, *rapid diagnosis test* (RDT), *polymerase chain reaction* (PCR), *loop-mediated isothermal amplification* (LAMP), ELISA, dan pemeriksaan *indirect immunofluorescence antibody* (IFA).⁴

Malaria dapat dicegah dengan strategi pencegahan menurut WHO seperti *vector control*, *preventive chemotherapy* dan vaksin. Vaksin malaria yang menjadi tantangan saat ini dalam mengembangkan vaksin yang sesuai dan tepat sasaran. Sampai saat ini, vaksin malaria yang disetujui yaitu vaksin malaria RTS,S/AS01 (RTS,S) yang disetujui dan direkomendasikan oleh WHO untuk digunakan mulai pada 6 oktober 2021.⁴

Dalam artikel ini, kami melakukan tinjauan untuk kasus Vaksin Malaria RTS,S yang dilaporkan dan menjelaskan penggunaan vaksin malaria RTS,S.

METODE

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Literature Review* yaitu suatu metode yang sistematis untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan menginterpretasikan temuan penelitian atau berbagai sumber literatur yang relevan. Pencarian sumber literatur berfokus pada pencarian *Google Scholar* dan NCBI menggunakan kata kunci “Malaria, Vaksin Malaria dan RTS,S”. Sumber data yang

diperoleh berasal dari literatur yang dipublikasi 5 tahun terakhir yaitu dimulai tahun 2019 sampai 2024. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu artikel yang berfokus pada pembahasan vaksin malaria RTS,S yang dipublikasikan mulai tahun 2019 sampai 2024. Sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu artikel yang hanya menunjukkan abstrak atau tidak bisa diakses ful.

HASIL

Literatur diperoleh melalui penelusuran di *Google Scholar* dan NCBI dengan kata kunci “Malaria, Vaksin Malaria dan RTS,S” pada rentang waktu 2019 hingga 2024 menghasilkan 993 artikel jurnal. Selanjutnya, dilakukan proses skrining dan analisis terhadap judul dan abstrak artikel - artikel tersebut sehingga tersisa 5 artikel yang memenuhi kriteria.

Hasil analisis pada 5 literatur yang telah dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yaitu:

No	Nama	Judul	Metode dan sampel penelitian	Ringkasan isi penelitian
1	Jaya, FO., et al 2022	Potensi (CAF09)	Penelaah pustaka ini dengan mengkaji potensi Pf CSP-CAF09 yang menginduksi respon antibodi dan sel T CD8+ spesifik sebagai vaksin malaria	Berdasarkan penelitian bahwa obat anti malaria telah mengalami tingkat resistensi terhadap Plasmodium falciparum. Saat ini, belum ada vaksin yang dikeluarkan untuk mencegah malaria. Penelitian sebelumnya menunjukkan hasil belum maksimal pencapaian efikasi vaksin Pf

				CSP yang tidak diinduksi sel T CD8+. Sehingga dilakukan percobaan kembali dengan melakukan vaksin Pf CSP yang mampu menginduksi respon antibodi dari sel T CD8+. Plasmodium falciparum circumsporozoite protein (Pf CSP) dengan antibodi liposom CAF09 dapat menginduksi reaksi ntibody spesifik dan sel T CD8+ sehingga dapat menjadi vaksin dalam pencegahan fase eritrosit pada infeksi malaria
2	Zacharia, M.M., et al, 2024	RTS, S malaria vaccination among children aged 24–59 months in the Sunyani Municipality, Ghana, 2023	Penelitian ini menggunakan metode studi <i>cross-sectional</i> yang dilakukan pada 361 pengasuh anak berusia 24 - 59 bulan di Kota Sunyani yang telah menerima minimal satu dosis vaksin malaria RTS,S. Kuesioner diberikan kepada pengasuh dan informasi vaksinasi yang relevan diambil buku kesehatan Ibu dan Anak. Menggunakan analisis regresi	Pada penelitian ini telah terbukti keberhasilan vaksin malaria RTS,S, sebagai vaksin yang direkomendasikan oleh WHO dengan pencegahan malaria Plasmodium falciparum pada anak yang tinggal di daerah endemis. Vaksin malaria diberikan pada anak – anak usia 48 – 59 bulan dan efektif mengenai manfaatnya. Setengah dari jumlah anak - anak yang memulai vaksinasi malaria RTS,S telah menyelesaikan jadwalnya. Dengan pemahaman persepsi orang tua dan kepatuhan anak – anak dalam

			logistik biner untuk mengetahui faktor - faktor yang berhubungan dengan kelengkapan penggunaan vaksin pada interval kepercayaan (CI) 95%.	menjalani vaksin malaria sehingga memperkuat pendidikan dan akses orang tua dalam pelayanan imunisasi dapat meningkatkan penyerapan dosis berikutnya dan cakupan dosis keempat.			(R3R), (ii) tiga dosis utama RTS,S diikuti dengan dosis pembanding (R3C), dan (iii) tiga dosis vaksin pembanding primer yang diikuti oleh satu dosis vaksin pembanding	keberhasilan vaksin malaria RTS,S/AS01 E.	
3	Michelle, R. A., et al, 2024	Effect of RTS,S/AS01E vaccine booster dose on cellular immune responses in African infants and children	Penelitian ini meliputi sebagian dari penerima vaksin yang terdaftar. Partisipan penelitian ini adalah anak berusia 5 - 17 bulan (usia saat dosis pertama) dan bayi berusia 6 - 12 minggu yang menerima vaksinasi dengan tiga dosis utama, interval satu bulan baik RTS,S atau vaksin pembanding lainnya seperti Menjugate™, Novartis untuk vaksin bayi dan rabies, serta VeroRab™, Sanofi Pasteur untuk anak - anak. Kemudian pada M20, dosis booster diberikan kepada tiga kelompok uji meliputi (i) tiga dosis utama RTS,S diikuti dengan booster RTS,S	Vaksin RTS,S/AS01 E merupakan vaksin malaria pertama yang disetujui dengan menunjukkan keberhasilan selama 3 uji pada anak - anak. Respon imun anak - anak diamati setelah pemberian vaksin dan dosis booster yang diberikan 18 bulan kemudian. Setelah dilakukan efektivitas pada anak - anak dan bayi terhadap vaksin malaria RTS,S/AS01 E dan hubungannya dengan risiko malaria dan antibodi satu bulan pasca booster dan kemudian dinilai. IL-2, IFN- γ , IL-17, IL-5, dan IL-13 dikaitkan dengan vaksinasi booster RTS,S/AS01 E, dan tanggapan IL-2 terhadap protein sirkumsporozoit (CSP) tetap lebih tinggi setelah satu tahun. Hasil akhir dengan dosis booster RTS,S selaras dengan			Pengembangan Vaksin Malaria RTS,S/AS01	Pengembangan vaksin malaria RTS,S/AS01 ini dengan menggunakan model CHMI (controlled human malaria infection) guna mengetahui uji vaksin terhadap parasit dalam darah yang dipantau dengan qPCR.	Meskipun efektif dalam mengurangi keparahan gejala hingga 30% pada anak-anak yang divaksinasi, vaksin ini memiliki beberapa keterbatasan. Salah satunya adalah proteksi yang tidak berlangsung seumur hidup, sehingga efektivitasnya berkurang seiring bertambahnya usia. Selain itu, vaksin RTS,S belum mampu menghambat infektivitas gametosit, tahap parasit yang dapat ditularkan ke nyamuk. Akibatnya, meskipun anak yang divaksinasi mengalami gejala yang lebih ringan, mereka masih bisa menjadi sumber penularan malaria kepada nyamuk, yang kemudian dapat menyebarkan infeksi tersebut ke orang lain.
4	Kosasih, AE, 2023								
5	Muzakkir, S, Siregar, ML, &						Tantangan Pengembangan	Artikel ini merangkum beberapa kesulitan yang	WHO telah mengizinkan vaksin malaria RTS,S sebagai

manusia. Sporozoit ini kemudian bergerak menuju hati, menginfeksi sel-sel hati (hepatosit), dan berkembang biak serta berdiferensiasi menjadi stadium merozoit, yang kemudian menyerang sel eritrosit. Di dalam sel eritrosit, merozoit berkembang menjadi trofozoit imatur, trofozoit matur, dan skizon yang akan ruptur melepaskan merozoit baru untuk kembali menginfeksi sel eritrosit. Sejumlah kecil parasit berubah menjadi gametosit jantan dan betina yang jika tertelan oleh nyamuk, memulai tahap seksual di dalam tubuh nyamuk tersebut.^{4,5}

Diagnosis malaria ditegakkan melalui pengamatan klinis terhadap tanda dan gejala penyakit. Namun, akurasi diagnosis klinis malaria rendah karena gejalanya yang sering mirip dengan penyakit tropis lainnya, serta adanya kemungkinan infeksi ganda.⁵ Penderita malaria umumnya mengalami gejala demam klasik atau biasa disebut trias malaria, yang terdiri atas periode dingin, periode panas, dan periode berkeringat. Pada periode dingin terjadi selama 15-60 menit, penderita mulai merasakan menggigil, seluruh badan mulai bergetar dan gigi-gigi terantuk, hal ini menyebabkan penderita umumnya membungkus diri dengan selimut. Pada periode panas, penderita merasakan muka merah, nadi cepat dan suhu badan tinggi yang menetap selama beberapa jam. Pada periode berkeringat, penderita berkeringat banyak, temperatur turun, sehingga penderita merasa kedaannya membaik atau sembuh.²

Setelah dilakukan pengamatan klinis, penegakan malaria secara akurat dilakukan dengan pemeriksaan penunjang, meliputi pemeriksaan mikroskopik, *rapid diagnosis test* (RDT), *polymerase chain reaction* (PCR), *loop-mediated isothermal*

amplification (LAMP), *ELISA*, dan pemeriksaan *indirect immunofluorescence antibody* (IFA).⁴

Cara terbaik untuk melawan malaria adalah dengan tindakan pencegahan. Sehingga WHO membagi strategi pencegahan malaria menjadi 3 cara, yakni pengendalian vektor, kemoprofilaksis preventif dan vaksin.⁴

1. Pengendalian Vektor, Pengendalian vektor efektif untuk mencegah infeksi serta menurunkan transmisi penyakit. Pendekatan ini meliputi penggunaan kelambu/*insecticide treated bed nets* (ITNs) dan penyemprotan insektisida/*indoor residual spraying* (IRS). Kelambu berinsektisida efektif dalam menurunkan angka infeksi malaria, tetapi hanya jika digunakan saat orang tidur dalam kelambu. Penyemprotan insektisida juga dapat mengurangi populasi nyamuk, tetapi membutuhkan jumlah besar insektisida untuk area luas, yang mana bisa berdampak buruk bagi kesehatan.⁴
2. Kemoprofilaksis Preventif, Pencegahan infeksi malaria dapat dilakukan dengan menggunakan obat tunggal atau kombinasi. Obat antimalarial diberikan kepada kelompok rentan, seperti bayi, anak di bawah usia 5 tahun, ibu hamil, serta kepada individu yang akan bepergian ke wilayah endemik selama periode tertentu.⁴
3. Vaksin, Pengembangan vaksin malaria memiliki tantangan yang rumit dikarenakan siklus hidup parasit yang kompleks, sedangkan untuk mencapai tujuan pemberantasan malaria dan perlindungan yang lengkap, diperlukan vaksin yang dapat melindungi pada berbagai tahap siklus hidup parasit. Saat

ini pengembangan vaksin difokuskan pada *P.falciparum* (vaksin RTS,S); sedangkan pada vaksin lain sedang dikembangkan seperti kandidat vaksin malaria R21 dalam adjuvan Matrix-M yang mampu melawan *P.falciparum* dan *P.vivax*, namun pada penelitian berjalan lambat dan minim hasil pada vaksin *P.vivax*, bahkan lebih sedikit penelitian yang berfokus pada vaksin *P.ovale*, *P.malariae*, dan *P.knowlesi*.⁴

Berdasarkan mekanisme kerjanya, vaksin malaria dibagi menjadi vaksin pra-eritrositik, vaksin eritrositik, dan vaksin *transmission blocking*. Pada golongan vaksin pra-eritrositik akan membentuk respon imun melawan sebagian besar *circumsporozoite protein* (PfCSP). Contoh dari vaksin golongan ini adalah vaksin RTS,S, vaksin *whole sporozoite*, dan vaksin *circumsporozoite protein*. Golongan vaksin eritrositik bekerja dengan cara memblokir invasi sel eritrosit oleh merozoit, mencegah reproduksi aseksual parasit serta untuk mendapatkan respons anti-invasi dan anti-penyakit. Golongan vaksin *transmission blocking* bekerja pada antigen sebelum fertilisasi yang diekspresikan oleh gametosit, atau bekerja pada antigen pasca-fertilisasi yang diekspresikan oleh zygote/ookinete sehingga infeksi pada nyamuk bisa dicegah.^{1,4}

Saat ini vaksin malaria yang direkomendasikan oleh WHO adalah Vaksin RTS,S. Vaksin RTS,S Merupakan protein rekombinan monovalen dengan bagian dari *P.falciparum circumsporozoite protein* (PfCSP) dan dikombinasikan dengan antigen permukaan virus hepatitis B dan sebuah adjuvan. Vaksin ini telah berhasil melewati uji klinis lanjutan dan telah dipelajari dengan baik dalam menghambat sporozoit *P.falciparum*. Vaksin ini bekerja dengan

memicu respon imun terhadap protein yang menutupi permukaan sporozoit yang disebut dengan protein *circumsporozoite* (PfCSP), sehingga muncul respon antibodi imunoglobulin G(IgG) terhadap protein sitrat sintase (CS) dan respon sel T (CD4+) yang kuat.^{4,5} Vaksin RTS,S diberikan pada anak-anak di sub-Sahara Afrika dan wilayah lain di dunia dengan transmisi *P.falciparum* sedang hingga tinggi. Vaksin ini harus diberikan dalam empat dosis kepada anak-anak yang dimulai pada usia 5 bulan. Keputusan ini diambil berdasarkan hasil penelitian yang berlangsung di Ghana, Kenya, dan Malawi, yang mencakup 800.000 anak sejak 2019. Hasil penelitian ini mengungkapkan manfaat pemberian dosis keempat dan hasil jangka panjang terhadap kematian anak. Apabila pemberian vaksin RTS,S hanya tiga dosis maka efikasi dari vaksin RTS,S berkurang menjadi 26%. Selain itu efikasi pada tahun pertama pada bayi berumur 6-12 minggu hanya mencapai 33%. Sehingga vaksin RTS,S hanya memberikan efek proteksi parsial dan gagal dalam menyediakan proteksi jangka panjang.^{5,7}

KESIMPULAN

Malaria masih menjadi tantangan kesehatan global yang serius, terutama di wilayah tropis dan subtropis, karena tingginya risiko kematian. Malaria disebabkan oleh infeksi parasit *Plasmodium* yang ditularkan oleh nyamuk *Anopheles* betina pada malam hari. Strategi utama dalam pengendalian malaria meliputi pengendalian vektor, kemoprofilaksis preventif, dan pengembangan vaksin. Salah satu terobosan dalam pencegahan malaria adalah vaksin RTS,S, yang bekerja dengan memicu respons imun spesifik terhadap *P.falciparum*. Vaksin ini direkomendasikan oleh WHO untuk

anak-anak di wilayah dengan penularan sedang hingga tinggi. Pemberian vaksin dilakukan dalam empat dosis dimulai pada usia 5 bulan. Pemberian vaksin yang lengkap akan memberikan perlindungan menyeluruh dan mampu mempertahankan efikasi, sehingga dapat menurunkan angka kematian akibat malaria.

DAFTAR PUSTAKA

- 1 Muzakkir S, Siregar ML, Jamil KF. Tantangan Pengembangan Vaksin Malaria. *Jurnal Kedokteran Nanggroe Medika*. 2024;7(2):1–10. Tersedia dari: <https://www.jknamed.com>
- 2 Meutia S, Lini JZ. Penatalaksanaan Malaria Pada Dewasa. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Mahasiswa Malikussaleh*. 2024;3(4):104-122. Tersedia dari: <https://ojs.unimal.ac.id>
- 3 Satyarsa AB, Sanjaya F, Gitari NM. Potensi Vaksin Antibodi Anti-PfRH5 Berbasis Nanopartikel Liposom Sebagai Modalitas Preventif Mutakhir Pada Plasmodium falciparum Malaria. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 2020;9(2):164–178. Tersedia dari: <https://jurnal.unpad.ac.id>
- 4 Khosasih AE. Pengembangan Vaksin Malaria RTS,S/AS01. *Continuing Pharmacist Education*. 2023;50(5):274 – 277. Tersedia dari: <https://cdkjournal.com>
- 5 Fikadu M, Ashenafi E. Malaria: An Overview. *Journal of Infection and Drug Resistance*. 2023;16 (1):3339–3342. Tersedia dari: <https://doi.org/10.2147/IDR.S405668>
- 6 CDC. Malaria. Centers for Disease Control and Prevention. 2024. Tersedia dari <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>
- 7 Jaya FO, et al. Potensi Vaksinasi P.Falciparum circumsporozoite Protein Adjuvan CAF09 (PF CSP-CAF09) Untuk Pencegahan Malaria Dengan Induksi Sel T CD8+. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala* 2022;22(4):364-368. Tersedia dari: <https://jurnal.usk.ac.id>
- 8 Mitchell RA, et al. Effect of RTS,S/AS01E vaccine booster dose on cellular immune responses in African infants and children. *Vaccines Efficacy*. 2024;9(1):1–10. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- 9 Zacharia MM, et al. RTS, S malaria vaccination among children aged 24 - 59 months in the Sunyani Municipality, Ghana, 2023. *Vaccine*. 2024;42(1):1–7. Tersedia dari: <https://www.sciencedirect.com>