

INOVASI VAKSIN DENGUE: MENINGKATKAN PERLINDUNGAN DAN MENGATASI DEMAM BERDARAH DENGUE DI MASA DEPAN

¹ Ni Made Indriyani Kusuma Riandra, ²I Gede Peri Arista ³ Brigita olivia, ⁴ Imelda Rismayani Gampur

¹ madeindriyanikusuma@gmail.com, ²gedeperiarista19@gmail.com, ³gitaoliv07@gmail.com, ⁴imelda.rismayanigampur@gmail.com

¹Stikes Advaita Medika Tabanan, Indonesia, ²Paris Consultant, ³Stikes Advaita Medika Tabanan, ⁴Stikes Advaita Medika Tabanan

ABSTRACT

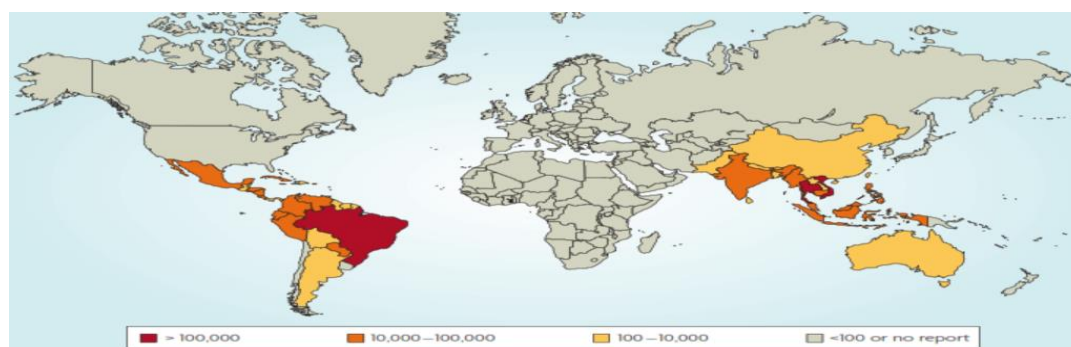
This study discusses Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), a viral disease caused by the Dengue virus and can cause clinical symptoms such as fever, headache, nausea, vomiting, skin rash, and joint pain. The immunopathogenesis of DHF occurs when the Dengue virus enters the body and infects white blood cells, which can cause excessive inflammation and can lead to organ failure. The Dengue vaccine can provide protection against the Dengue virus and reduce mortality and complications of this disease. The tetravalent, monovalent, and DNA Dengue vaccines are currently being developed and their effectiveness depends on the serotype of the Dengue virus circulating in a particular area. In the future, the development of the Dengue vaccine is expected to provide more optimal protection by improving effectiveness, safety, and reducing production costs. There are several Dengue vaccine candidates being developed, including weakened virus vaccines and nanoparticle vaccines. With the development of more advanced and effective vaccines, it is hoped that the mortality and complications caused by this disease can be maximally overcome.

Keywords : Dengue Vaccine, Benefits of Dengue Vaccine, Incidence DHF

PENDAHULUAN

Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus *dengue* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* yang terinfeksi (Asep Sukohar 2018). Virus *dengue* merupakan virus RNA yang termasuk dalam keluarga Flaviviridae

dan memiliki empat tipe yang berbeda, yaitu tipe 1 (DENV-1), tipe 2 (DENV-2), tipe 3 (DENV-3) dan tipe 4 (DENV-4). Keempat tipe ini memiliki antigen yang berbeda, sehingga seseorang yang telah terinfeksi dengan salah satu tipe virus, masih berisiko terinfeksi dengan tipe lainnya (Kemenkes 2016).



Gambar 1 Daerah Endemis DBD di Dunia

Sumber: (Whitehead et al. 2021)

Penyakit DBD umumnya lebih banyak ditemukan di daerah tropis dan subtropis di seluruh dunia dan menjadi masalah kesehatan masyarakat yang serius di negara berkembang, termasuk di Indonesia (Asep Sukohar 2018). Menurut data dari *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2020 terdapat sekitar 3,5 juta kasus DBD yang dilaporkan di seluruh dunia (WHO 2021b).

Pada awal tahun 2021, Indonesia dilaporkan mengalami lonjakan kasus DBD yang signifikan begitupula Provinsi Bali (Kemenkes RI, 2021; Harapan & Michie, 2021). Menurut data dari Dinas Kesehatan Provinsi Bali, pada periode Januari-Desember 2021, terdapat 7.812 kasus DBD dengan kasus kematian mencapai 36 kasus (Dinas Kesehatan Provinsi Bali 2021). Angka ini meningkat dibandingkan periode yang sama pada tahun 2020, di mana terdapat 5.706 kasus DBD dengan 17 kasus kematian (Dinas Kesehatan Provinsi Bali 2020).

Tingginya kejadian DBD tersebut perlu dicarikan sebuah solusi. Vaksin *dengue* merupakan inovasi dalam bidang kesehatan yang saat ini penting untuk diterapkan karena menjadi alternatif pencegahan kejadian DBD. Vaksin *dengue* dirancang untuk memberikan kekebalan terhadap virus *dengue* (WHO 2018). Vaksin ini mengandung fragmen virus *dengue* yang telah dilemahkan sehingga tidak menyebabkan penyakit tetapi dapat memicu sistem kekebalan tubuh untuk menghasilkan antibodi. Vaksin *dengue* merupakan salah satu upaya yang diharapkan dapat membantu mengurangi beban penyakit DBD (Wilder-Smith et al. 2019).

TUJUAN PENELITIAN

Tujuan penelitian ini adalah mengidentifikasi penelitian terkini tentang inovasi vaksin Dengue, memahami perkembangan terbaru di bidang ini termasuk teknologi vaksin, strategi imunisasi, dan temuan terkait virus Dengue.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain penelitian literatur atau studi sistematis untuk menganalisis dan mensintesis informasi dari berbagai sumber yang relevan dengan topik vaksin Dengue. Sumber data meliputi publikasi ilmiah, jurnal medis, laporan penelitian, data klinis, buku teks, artikel berita, dan sumber informasi terpercaya lainnya. Data relevan diperoleh dari publikasi ilmiah, jurnal medis, dan laporan penelitian yang telah diterbitkan. Variabel penelitian melibatkan efektivitas vaksin Dengue, efek samping terkait vaksin, efektivitas vaksin terhadap berbagai serotipe virus Dengue, serta variasi efektivitas vaksin berdasarkan wilayah geografis. Analisis data mencakup pengumpulan data terkait inovasi vaksin Dengue, efektivitas, efek samping, dan perkembangan terbaru melalui analisis deskriptif, perbandingan, dan tren untuk menginformasikan perkembangan inovasi vaksin Dengue dan implikasinya.

HASIL DAN PEMBAHASAN GEJALA KLINIS

Masa inkubasi virus *dengue* pada manusia (inkubasi intrinsik) berkisar antara 3 sampai 14 hari sebelum gejala klinis muncul, sedangkan masa inkubasi di dalam tubuh nyamuk (inkubasi ekstrinsik) berlangsung sekitar 8-10 hari (Martina, Koraka, and Osterhaus 2009). Virus *dengue* akan masuk kedalam tubuh inang hingga mencapai sel target yaitu makrofag, berkembang biak di dalam sel retikuloendotel dan kemudian terjadi viremia yang berlangsung selama 5-7 hari (WHO 2011).

Stadium awal DBD dengan penyakit infeksi virus lain sangat sulit dibedakan karena memiliki kesamaan gejala klinis dan temuan hasil laboratorium sehingga sering menimbulkan kesalahan diagnosis (Din, Asghar, and Ali 2020). Gejala klinis awal DBD yang paling banyak ditemukan adalah demam (100%), nyeri otot (71%), nyeri kepala (23%), muntah (35%), gatal (12%), nyeri perut (9%), mudah

memar di pungsi vena dan *petechiae* halus yang tersebar di ekstremitas, aksila dan wajah (4%), perdarahan (epistaksis) hidung dan gusi (1%) (Sahly et al. 2020).

Perdarahan gastrointestinal berisiko lebih tinggi menyebabkan DBD berat (OR 1,84 95% CI 1,42-2,39) $p < 0,001$ (Huy et al. 2013). Perdarahan gastrointestinal lebih banyak ditemukan pada penderita yang meninggal (Suharti et al. 2009). Hepatomegali juga teramati dan berisiko lebih tinggi menyebabkan *shock* (OR =43,44) (Pongpan et al. 2013) (OR: 13,35) (Ahmad et al. 2018). Ruptur dan nekrosis limfa juga teramati yang ditemukan dengan pemeriksaan radiologi dan belum diketahui penyebabnya secara pasti (Anam et al. 2018).

Rontgen dada dengan temuan dekubitus lateral menunjukkan efusi pleura yang secara konsisten teramati di lapangan paru dan berisiko lebih tinggi menyebabkan DBD berat (aOR: 33,33, 95% CI: 10.00-111.06) (Tamibmaniam et al. 2016). Efusi pleura dan asites akan terdeteksi secara klinis setelah diberikan terapi cairan intravena (Suharti et al. 2009). Edema kandung empedu juga teramati dan ditemukan mendahului kebocoran plasma dan gejala klinis (Mallhi et al. 2015).

Fase kritis DBD terjadi ketika mengalami kebocoran plasma yang dimulai sekitar periode transisi dari fase demam ke fase febris. Kondisi pasien akan memburuk beberapa hari setelah onset demam (WHO 2011). Menjelang akhir fase demam setelah suhu turun atau antara 3 hingga 7 hari setelah onset maka akan ditemukan tanda-tanda terjadinya *Dengue Shock Syndrome* (DSS). DSS adalah gejala berat dari infeksi virus *dengue*. *Warning Sign* (WS) yang ditemukan pada DSS meliputi tekanan darah rendah, pusing, sesak napas, mual, muntah, perdarahan internal dan kelemahan otot yang teramati pada fase ini (Wang et al. 2020).

Prevalensi DSS yang menunjukkan WS sebesar 91,2%. WS yang paling umum terjadi adalah muntah persisten (55,9%) dan nyeri perut (52,9%). WS dengan

sensitifitas paling baik dalam memprediksi DSS adalah nyeri perut (59%) dan muntah (56%) sedangkan WS dengan spesifisitas paling baik dalam memprediksi DSS adalah efusi pleura (99%), hepatomegali (98%) dan perdarahan mukosa (93%) (Ahmad et al. 2018).

Pasien dengan *shock* yang berkepanjangan akan mengalami perjalanan penyakit yang lebih berat dengan gangguan keseimbangan elektrolit sehingga terjadi asidosis metabolik, perdarahan hebat dari berbagai organ, kegagalan multiorgan (gagal hati dan ginjal) dan ensefalopati (Astuti & Setiyarini, 2022; Anam et al., 2018). Pasien dengan *shock* yang berkepanjangan memiliki prognosis yang buruk dan tingkat kematian yang tinggi (WHO 2011). Tanpa penanganan dan perawatan yang tepat, pasien dapat meninggal dalam waktu 12 sampai 24 jam setelah mengalami WS (Kemenkes RI 2017).

IMUNOPATOGENESIS

Respon imun akan muncul ketika virus *dengue* mulai masuk ke dalam tubuh. Tubuh akan melakukan mekanisme pertahanan secara humoral maupun selular. Antibodi yang akan melawan virus *dengue* adalah Immunoglobulin G dan Immunoglobulin M (Priyamvada et al. 2021). Ketika terjadi infeksi primer maka antibodi akan mulai terbentuk sedangkan ketika infeksi sekunder kadar antibodi yang telah ada sebelumnya akan meningkat (Wuryaningsih 2005). Pada infeksi sekunder dengan serotipe virus *dengue* yang berbeda dapat memperparah kondisi penderita (Budiarti et al. 2020).

Hal tersebut mendasari lahirnya *secondary heterologous infection theory*. Teori ini menyatakan bahwa individu yang pernah mengalami infeksi primer akan mempunyai antibodi yang dapat menetralkan virus yang sama (*homolog*) namun bila mengalami infeksi sekunder dengan serotipe virus yang *heterolog* maka individu akan mempunyai risiko yang lebih tinggi mengalami infeksi berat

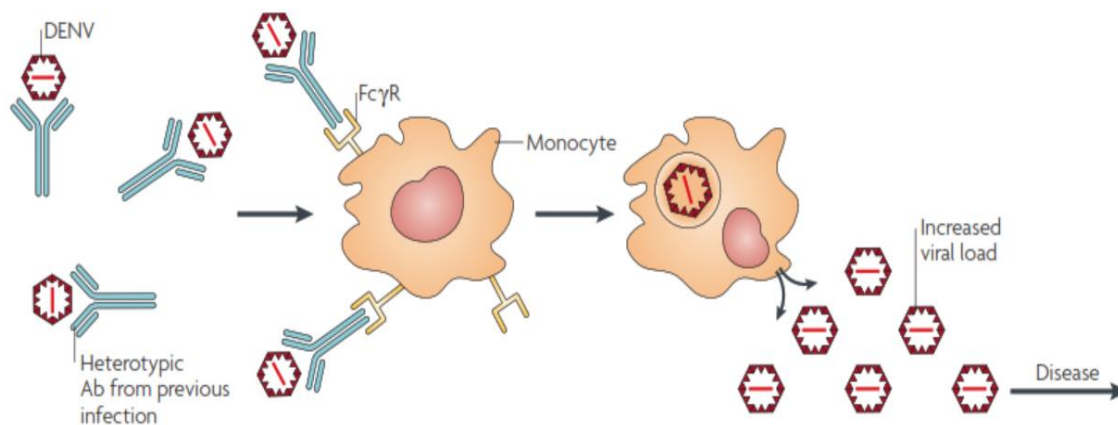
(Wuryaningsih 2005).

Virus *dengue* dianggap sebagai antigen kemudian bereaksi dengan antibodi yang membentuk *virus antibody kompleks* sehingga mengaktifasi komplemen dan menghasilkan anafilatoxin mediator C3a dan C5a yang bersifat vasoaktif dan prokoagulan sehingga menimbulkan kebocoran plasma (Yamanaka et al. 2021). Secara umum terdapat dua antibodi di dalam tubuh yaitu netralisasi yang dapat menetralsir virus secara spesifik dan non netralisasi yang dapat memicu replikasi virus (Wuryaningsih 2005).

Ketika infeksi virus *dengue* pertama, antibodi netralisasi akan mengenali protein E dan antibodi monoklonal terhadap NS1 dan NS3 sehingga terjadi lisis sel yang telah terinfeksi virus tersebut melalui aktivitas netralisasi atau aktivasi komplemen (Ulrich, Pillat, and Tárnok 2020). Virus

kemudian dilenyapkan sehingga penderita sembuh serta menyebabkan kekebalan seumur hidup terhadap serotipe virus yang sama (Candra 2010).

Antibodi non netralisasi berpotensi meningkatkan terjadinya replikasi virus. Hal ini dapat memperparah keadaan penderita (Candra 2010). Antibodi non netralisasi mendasari lahirnya teori *infection enhancing antibody* berdasarkan peran sel fagosit manonuklear yang melingkupi sel makrofag dalam peredaran darah (monosit) akan dengan mudah terinfeksi virus sehingga menjadi aktif untuk melepaskan sitokin yang berlebihan dan menyebabkan peningkatan mediator inflamasi (badai sitokin) (Diarsvitri et al. 2020). Mediator tersebut menyebabkan terjadinya kenaikan permeabilitas kapiler dan mengakibatkan kebocoran plasma dibuktikan dengan peningkatan hematokrit 10%-15% di atas nilai *baseline* (Budiarti et al. 2020).



Gambar 2 Immunopatogenesis dan Replikasi Virus Dengue

Sumber: (Whitehead et al. 2021)

MANFAAT VAKSIN DENGUE

Vaksin *dengue* adalah vaksin yang dirancang untuk melindungi seseorang dari infeksi virus *dengue*. Seperti halnya vaksin lainnya, vaksin *dengue* belum mampu memberikan perlindungan hingga 100% terhadap infeksi virus *dengue*. Oleh karena itu, meskipun seseorang telah divaksinasi dengan vaksin *dengue*, mereka masih berisiko terkena DBD

(Dayan et al. 2021).

Saat ini belum ada pengobatan spesifik untuk *dengue*, sehingga vaksinasi adalah cara terbaik untuk mencegah penyakit ini. Vaksin *dengue* memberikan perlindungan melawan empat jenis virus *dengue* yang berbeda, sehingga dapat membantu mencegah infeksi dan mengurangi risiko komplikasi yang serius (WHO 2023b).

Vaksin *dengue* dapat mengurangi risiko terjadinya DBD secara signifikan. Menurut hasil uji klinis, vaksin *dengue* dapat mengurangi risiko terjadinya DBD sekitar 60-90% tergantung pada jenis vaksin yang digunakan dan kondisi geografis tempat vaksinasi diberikan (S. R. Hadinegoro et al. 2021).

VAKSIN YANG SEDANG DIKEMBANGKAN

Vaksin inaktivasi virus lengkap

Vaksin inaktivasi virus lengkap adalah salah satu jenis vaksin *dengue* dengan menggunakan virus *dengue* yang telah dimatikan sebagai bahan aktifnya. Dalam proses pembuatannya, virus *dengue* yang aktif diproduksi dalam jumlah besar, kemudian dimatikan dengan menggunakan bahan kimia atau radiasi (Ekaputri and Nugraha 2021).

Virus *dengue* yang telah dimatikan ini masih dapat memicu respons imun dari tubuh, sehingga dapat membentuk kekebalan terhadap virus *dengue*. Namun, karena virus sudah dimatikan, maka vaksin jenis ini tidak dapat menyebabkan infeksi virus *dengue* pada orang yang divaksinasi (Osorio et al. 2021).

Vaksin inaktivasi virus lengkap biasanya diberikan dalam dua atau tiga dosis dengan selang waktu tertentu (Halstead 2021b). Keuntungan dari vaksin inaktivasi virus lengkap adalah perlindungan yang diberikan lebih kuat dan lebih tahan lama dibandingkan dengan vaksin yang hanya menggunakan bagian-bagian dari virus *dengue* sebagai bahan aktif (Wilder-Smith et al. 2021).

Kelemahan dari vaksin inaktivasi virus lengkap adalah sulitnya produksi dalam skala besar, serta risiko yang terkait dengan penggunaan bahan kimia atau radiasi dalam proses pembuatan vaksin tersebut (Song, Jeon, and Kang 2021). Selain itu, karena vaksin ini menggunakan virus lengkap, maka kemungkinan untuk terjadi efek samping yang lebih berat juga lebih besar (Sridhar, Luedtke, and Langevin 2018). Oleh karena itu,

penggunaan vaksin inaktivasi virus lengkap harus dilakukan secara hati-hati dan sesuai dengan protokol yang telah ditentukan (S. Hadinegoro, Arredondo-García, and Capeding 2015).

Vaksin subunit rekombinan

Vaksin subunit rekombinan adalah jenis vaksin yang menggunakan protein atau bagian-bagian spesifik dari virus *dengue* sebagai bahan aktifnya (Guy, Noriega, and Ochiai 2021). Bahan aktif dalam vaksin ini diproduksi dengan menggunakan teknologi rekombinan DNA, di mana gen yang mengkodekan protein atau bagian-bagian virus *dengue* yang diinginkan dimasukkan ke dalam sel inang, yang kemudian protein atau bagian-bagian tersebut diproduksi dalam jumlah besar (Singh, Kumar, and Ramakrishna 2021).

Protein atau bagian virus *dengue* yang dihasilkan kemudian diambil dan dimurnikan untuk digunakan sebagai bahan aktif dalam vaksin subunit rekombinan (Manhart and Sun 2021). Vaksin jenis ini tidak mengandung virus yang lengkap dan tidak berpotensi menyebabkan infeksi virus *dengue* pada orang yang divaksinasi (Zhang, Lu, and Chen 2021).

Keuntungan dari vaksin subunit rekombinan adalah kemampuannya untuk menghasilkan respons imun yang kuat dan spesifik terhadap protein atau bagian virus *dengue* yang dipilih (Yohan et al. 2021). Selain itu, karena hanya menggunakan bagian-bagian virus yang penting untuk memicu respons imun, maka risiko efek samping akan lebih rendah dibandingkan dengan vaksin yang menggunakan virus lengkap sebagai bahan aktifnya (Fisman and Greer 2021).

Kelemahan dari vaksin subunit rekombinan adalah perlindungan yang diberikan mungkin tidak sekuat vaksin yang menggunakan virus lengkap, serta produksinya memerlukan teknologi dan fasilitas yang lebih kompleks dan mahal (Henein et al. 2021). Oleh karena itu,

vaksin subunit rekombinan biasanya lebih mahal daripada vaksin inaktivasi virus lengkap.

Vaksin *Live Vector* Dan Vaksin Asam Nukleat

Vaksin *live vector* dan vaksin asam nukleat adalah dua jenis vaksin yang sedang dikembangkan untuk melawan virus *dengue* (Silva 2021). Vaksin *live vector* adalah vaksin dengan bahan virus yang telah dimodifikasi sebagai vektor untuk membawa bagian dari virus *dengue* ke dalam tubuh (Bhamarapravati, Boonnak, and Huang 2021). Virus yang digunakan sebagai vektor biasanya adalah virus yang tidak berbahaya bagi manusia (Modjarrad and Vermund 2021). Bagian dari virus *dengue* yang dimasukkan ke dalam vektor ini kemudian dapat memicu respons imun dari tubuh dan membentuk kekebalan terhadap virus *dengue* (Gorp and Snijders 2021).

Vaksin asam nukleat adalah jenis vaksin yang menggunakan asam nukleat (DNA atau RNA) yang mengandung informasi genetik dari virus *dengue* sebagai bahan aktifnya (Karikó and Weissman 2021). Asam nukleat ini dimasukkan ke dalam sel manusia, yang kemudian menggunakan informasi genetik tersebut untuk memproduksi protein atau bagian virus *dengue* (Kim 2021). Protein atau bagian virus *dengue* yang diproduksi kemudian dapat memicu respons imun dari tubuh dan membentuk kekebalan terhadap virus *dengue* (Li 2021).

Keuntungan dari vaksin *live vector* dan vaksin asam nukleat adalah kemampuan untuk menghasilkan respons imun yang kuat dan spesifik terhadap virus *dengue*. Selain itu, vaksin jenis ini dapat diproduksi dengan cepat dan relatif murah (Iyer 2021). Kelemahan dari vaksin jenis ini adalah risiko efek samping yang lebih banyak karena penggunaan virus yang dimodifikasi atau asam nukleat yang dimasukkan ke dalam tubuh (Patel 2020). Selain itu vaksin jenis ini masih dalam

tahap pengembangan dan belum tersedia untuk digunakan secara luas (Stanaway 2021).

EFEKTIVITAS VAKSIN *DENGUE* BERBASIS BUKTI

Efektivitas vaksin *dengue* dapat bervariasi tergantung pada jenis vaksin, usia individu, status imunisasi sebelumnya, serta jenis virus *dengue* yang beredar di daerah tersebut (WHO 2021a).

Vaksin *Dengvaxia*

Vaksin *Dengvaxia* adalah vaksin inaktif yang digunakan untuk mencegah infeksi virus *dengue* pada individu yang berusia 9-45 tahun (Hadinegoro, S. R., Arredondo-García, J. L., Reynales, H., Chua, M. N. 2021). Vaksin ini mengandung virus *dengue* yang telah diinaktifkan sehingga tidak dapat menyebabkan penyakit, tetapi masih dapat merangsang sistem kekebalan tubuh untuk mengenali dan melawan virus *dengue* yang asli (Kirkpatrick, Durbin, and K.K.Pierce 2022).

Studi menunjukkan bahwa vaksin ini memiliki efektivitas sekitar 60% - 93% dalam mencegah infeksi *dengue* pada individu yang pernah terpapar virus *dengue* sebelumnya. Namun, efektivitas vaksin ini lebih rendah pada individu yang belum pernah terpapar virus *dengue* sebelumnya (L.Villar et al. 2022).

Vaksin *Dengvaxia* direkomendasikan untuk individu yang sudah terpapar virus *dengue* sebelumnya (seropositif) karena vaksin ini dapat membantu meningkatkan imunitas terhadap virus dengan jenis berbeda (WHO 2022). Namun, vaksin ini tidak direkomendasikan untuk individu yang belum pernah terpapar virus *dengue* sebelumnya (seronegatif) karena dapat menyebabkan gejala yang lebih parah pada infeksi virus *dengue* pertama (Halstead 2021a).

Vaksin CYD-TDV

Vaksin CYD-TDV adalah vaksin

tetravalen yang digunakan untuk mencegah infeksi virus *dengue* pada individu yang berusia 9-45 tahun (Thein et al. 2021). Vaksin CYD-TDV mengandung virus *dengue* yang telah dimodifikasi sehingga tidak dapat menyebabkan penyakit, tetapi masih dapat merangsang sistem kekebalan tubuh untuk mengenali dan melawan virus *dengue* yang asli (Arredondo-García, Hadinegoro, and Reynales 2018).

Studi menunjukkan bahwa vaksin CYD-TDV memiliki efektivitas sekitar 56% - 88% dalam mencegah infeksi *dengue* pada individu yang telah divaksinasi. Namun, efektivitas vaksin ini juga lebih rendah pada individu yang belum pernah terpapar virus *dengue* sebelumnya. Vaksin ini mengandung protein dari empat jenis virus *dengue* yang berbeda sehingga dapat memberikan perlindungan terhadap keempat jenis virus tersebut (Biswal, Borja-Tabora, and L. Martinez Vargas 2021).

Vaksin TV003/TV005

Vaksin TV003/TV005 adalah vaksin yang sedang dalam pengembangan dan belum dijual di pasaran. Vaksin ini mengandung empat jenis virus *dengue* yang telah dimodifikasi sehingga tidak dapat menyebabkan penyakit (Biswal, Borja-Tabora, and L. Martinez Vargas 2021). Vaksin ini dapat merangsang sistem kekebalan tubuh untuk mengenali dan melawan virus *dengue* yang asli. Vaksin ini sedang dalam uji coba klinis dan diharapkan dapat memberikan perlindungan yang lebih baik dan lebih aman dibandingkan vaksin *dengue* yang telah ada sebelumnya (Thein et al. 2021).

Uji coba awal vaksin TV003 menunjukkan bahwa vaksin ini dapat memberikan perlindungan yang kuat dan tahan lama terhadap virus *dengue*. Uji coba klinis menunjukkan bahwa vaksin ini memiliki efektivitas sekitar 80%-95% dalam mencegah infeksi *dengue* pada individu yang divaksinasi (Biswal, Borja-Tabora, and L. Martinez Vargas 2021).

VAKSIN DENGUE DIMASA DEPAN

Kehadiran vaksin *dengue* dapat memberikan dampak positif yang signifikan dalam upaya pencegahan dan pengendalian penyakit DBD di masa depan (Villar, GH, and Arredondo-García 2021). Vaksin *dengue* memiliki prospek yang baik dalam mencegah terjadinya penyebaran penyakit. Hal ini karena vaksin *dengue* memiliki kemampuan untuk melindungi individu dari paparan virus *dengue* dan membantu mencegah penyebaran virus ke populasi lain (Yoon, Rothman, and Tannitisupawong 2021).

Dengan memberikan vaksin DBD pada populasi yang rentan, seperti anak-anak dan orang dewasa yang tinggal di daerah endemik DBD, maka dapat membantu mencegah terjadinya penyebaran virus *dengue* yang lebih luas (WHO 2023a). Vaksinasi dapat membantu mengurangi jumlah kasus DBD yang terjadi, sehingga meminimalkan risiko penyebaran virus *dengue* ke populasi lain (Flasche, Jit, and Rodríguez-Barraquer 2021).

Selain itu, vaksin *dengue* dapat membantu mencegah terjadinya wabah DBD yang lebih besar. Dalam keadaan wabah, vaksinasi dapat membantu membatasi penyebaran virus dan mencegah terjadinya wabah yang lebih luas. Oleh karena itu, vaksin DBD dapat membantu mengendalikan penyebaran penyakit dan mengurangi beban penyakit pada masyarakat (Righetto, Benedetti, and Ferro 2021).

Namun, perlu diingat bahwa vaksin DBD tidak sepenuhnya mencegah terjadinya penyebaran penyakit, dan upaya pencegahan lainnya seperti pengendalian vector nyamuk dan promosi kesehatan juga sangat penting (Guzman and Harris 2021). Selain itu, efektivitas vaksin *dengue* juga dapat dipengaruhi oleh faktor tingkat kekebalan individu, serotipe virus yang beredar, dan faktor lingkungan lainnya. Oleh karena itu, penggunaan vaksin *dengue* harus selalu diimbangi dengan upaya pencegahan dan

pengendalian lainnya untuk memastikan kesuksesan dalam mencegah penyebaran penyakit (Ferguson, Rodríguez-Barraquer, and Dorigatti 2021).

KESIMPULAN

DBD adalah penyakit yang disebabkan oleh virus *dengue* yang dibawa oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Virus *dengue* terdiri dari empat serotipe yang berbeda. Gejala klinis DBD sangat bervariasi. Imunopatogenesis *dengue* melibatkan interaksi antara virus, sel-sel imun, dan faktor-faktor host yang kompleks. Vaksin *dengue* dapat memberikan manfaat besar dalam mencegah infeksi virus *dengue* dan mengurangi beban penyakit yang diakibatkannya. Dengan adanya vaksin *dengue*, maka diharapkan dapat terjadi penurunan angka kejadian DBD. Hal ini akan membantu mengurangi beban penyakit pada masyarakat dan juga meringankan beban sistem pelayanan kesehatan, terutama di daerah endemis.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, Mohd Hanief et al. 2018. "The Sensitivity, Specificity and Accuracy of Warning Signs in Predicting Severe Dengue, the Severe Dengue Prevalence and Its Associated Factors." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 15(2018): 1–12. www.mdpi.com/journal/ijerph.
- Anam, Ahmad Mursel et al. 2018. "Expanded Dengue Syndrome: Gastrointestinal Manifestations." *Bangladesh Critical Care Journal* 6(1): 34–39.
- Arredondo-García, JL., SR. Hadinegoro, and H. Reynales. 2018. "Four-Year Safety Follow-up of the Tetravalent Dengue Vaccine Efficacy Randomized Controlled Trials in Asia and Latin America." *Clin Microbiol Infect* 24(8): 755–63.
- Asep Sukohar. 2018. 2 Medula "Demam Berdarah Dengue (DBD)." Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
- Astuti, Ni Luh Seri, and Sri Setiyarini. 2022. "Analisis Asuhan Keperawatan Pada Pasien Dengan Gagal Ginjal Kronik Di ICU RSUP Dr. Sardjito Dengan Pendekatan NANDA NOC NIC: Studi Kasus." *Jurnal Keperawatan Klinis dan Komunitas* 6(2): 103.
- Bhamarapravati, N., K. Boonnak, and A. Huang. 2021. "Dengue Vaccines: Challenges, Development, Current Status and Prospects." *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 52(1): 6–27.
- Biswal, S., C. Borja-Tabora, and L. Martinez Vargas. 2021. "Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children Aged 4-16 Years: A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial." *Lancet* 397(10285): 1499–1511.
- Budiarti et al. 2020. "The Surge of Dengue

DBD.

SARAN

Hasil penelitian ini mengemukakan beberapa rekomendasi inovatif bagi vaksin *dengue*, termasuk upaya meningkatkan efektivitas vaksin dengan fokus pada berbagai serotipe, pengembangan vaksinasi untuk masa depan gejala penyakit *dengue*, perhatian khusus pada populasi rentan seperti anak-anak, penggunaan teknologi produksi yang lebih efisien dan ekonomis, penelitian mendalam mengenai serotipe virus lokal, pemberian prioritas pada aspek keamanan, implementasi kampanye edukasi, kolaborasi internasional dalam pengembangan vaksin, eksplorasi pengembangan generasi berikutnya melalui teknologi seperti rekayasa genetika dan nanoteknologi, serta pelaksanaan monitoring dan evaluasi berkelanjutan untuk memastikan keamanan dan efektivitas vaksin.

- Cases during COVID-19 in Indonesia.” *The New Armenia Medical Journal* 14(4): 91–99.
- Dayan, L Villar et al. 2021. “Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America.” *New England Journal of Medicine* 384(13): 1179–80.
- Diarsvitri, Wienta et al. 2020. “Dengue Lurks During Coronavirus Disease-19 Pandemic in Indonesia : A Narrative Review.” *Macedonian Journal of Medical Sciences* 8(T1): 391–98. <https://www.id-press.eu/mjms/index>.
- Din, Misbahud, Madiha Asghar, and Muhammad Ali. 2020. *Journal of Medical Virology COVID-19 and Dengue Coepidemics : A Double Trouble For Overburdened Health Systems in Developing Countries*. Islamabad Pakistan.
- Dinas Kesehatan Provinsi Bali. 2020. “Laporan Tahunan Kasus Demam Berdarah Dengue Di Provinsi Bali Tahun 2020.”
- . 2021. “Laporan Tahunan Kasus Demam Berdarah Dengue Di Provinsi Bali Tahun 2021.”
- Ekaputri, R., and B. Nugraha. 2021. “Pemetaan Pustaka Vaksin Dengue Inaktivasi Virus Lengkap.” *Jurnal kedokteran Diponegoro* 10(1): 41–47.
- Ferguson, NM., I. Rodríguez-Barraquer, and I. Dorigatti. 2021. “Benefits and Risks of the Sanofi-Pasteur Dengue Vaccine: Modeling Optimal Deployment.” *Science* 353(6303): 1033–36.
- Fisman, DN, and AL Greer. 2021. “The Use of Models in Controlling Emerging Pathogens: Lessons Learned from the Management of SARS.” *Advances in Modeling the Management of Antimicrobial Resistance (Advances in Environmental Engineering and Green Technologies)*: 199–212.
- Flasche, S., M. Jit, and I. Rodríguez-Barraquer. 2021. “The Long-Term Safety, Public Health Impact, and Cost-Effectiveness of Routine Vaccination with a Recombinant, Live-Attenuated Dengue Vaccine (Dengvaxia): A Model Comparison Study.” *PLoS Med* 14(12): e1002406.
- Gorp, E.C. Van, and S.V. Snijders. 2021. “Dengue Vaccination: Balancing the Benefits and Risks.” *The Lancet Infectious Diseases* 21(2): 165–66.
- Guy, B., F. Noriega, and RL. Ochiai. 2021. “Immunogenicity and Safety of a Tetravalent Dengue Vaccine Based on a Recombinant Envelope Protein Domain III Antigen in a Phase III Clinical Trial.” *Vaccine* 39(8): 1242–52.
- Guzman, MG., and E. Harris. 2021. “Dengue.” *Lancet* 385(9966): 453–65.
- Hadinegoro, S. R., Arredondo-García, J. L., Reynales, H., Chua, M. N., et al. 2021. “Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease.” *New England Journal of Medicine* 384(13): 1195–1206. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034711>.
- Hadinegoro, S.R. et al. 2021. “Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease.” *New England Journal of Medicine* 385(3): 213–25.
- Hadinegoro, SR., JL. Arredondo-García, and MR. Capeding. 2015. “Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease.” *N Engl J Med* 373(13): 1195–1206.
- Halstead, S. B. 2021a. “The Hazards of a Dengue Vaccine for Seronegative Persons. The Lancet Infectious Diseases.” *The Lancet* 21(1): 8–10. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30523-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30523-8/fulltext).
- Halstead, S.B. 2021b. “Dengue Vaccine Development: A 75% Solution?” *The Lancet* 397(10285): 375–76.
- Harapan, H., and A. Michie. 2021. “Dengue in Bali: A Review of Recent Epidemiology, Control Measures, and

- Research Opportunities.” *Tropical Medicine and Infectious Disease* 6(1): 5.
- Henein, S. et al. 2021. “Subunit and Virus-Like Particle Vaccines for Dengue: A Systematic Review of Safety and Immunogenicity.” *Am J Trop Med Hyg* Jan;104(1): 23–42.
- Huy, Nguyen Tien et al. 2013. “Factors Associated with Dengue Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *PLOS Neglected Tropical Disease* 7(9): 1–15. www.plosntds.org.
- Iyer, Subhashini. 2021. “Live Attenuated Vaccines for Dengue: A Review of Safety and Immunogenicity Studies.” *Hum Vaccin Immunother* 17(1): 47–59.
- Karikó, Katalin, and N. Drew Weissman. 2021. “MRNA Vaccines — a New Era in Vaccinology.” *Engl J Med* 384(4): e38.
- Kemkes. 2016. “Demam Berdarah Dengue (DBD).” : 8–9. <https://promkes.kemkes.go.id/?p=7443> (March 31, 2023).
- Kemkes RI. 2017. *Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Demam Berdarah Dengue Di Indonesia*. eds. Vensya Sitohang et al. Jakarta: Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Dan Penyehatan Lingkungan.
- . 2021. “Infodatin Demam Berdarah Dengue.” <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-demam-berdarah-dengue.pdf> (March 31, 2023).
- Kim, So Young. 2021. “Development of a Dengue DNA Vaccine Using a Minicircle Vector Backbone.” *PLOS ONE* Feb 8;16(2): e0246295.
- Kirkpatrick, B.D., A.P. Durbin, and K.K.Pierce. 2022. “Robust and Balanced Immune Responses to All 4 Dengue Virus Serotypes Following Administration of a Single Dose of a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine to Healthy, Flavivirus-Naive Adults.” *Journal of Infectious Diseases* 223(5): 729–38.
- L.Villar, G.H.Dayan, J.L.Arredondo-García, and D.M.Rivera. 2022. “Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America.” *New England Journal of Medicine* 372(2): 113–23. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1411037>.
- Li, Jingxin. 2021. “Immunogenicity and Protective Efficacy of a Truncated Envelope Protein Subunit Vaccine against Dengue Virus Serotype 2 in Mice.” *Int Immunopharmacol* Jan;90(107195).
- Mallhi, Tauqeer Hussain et al. 2015. “Clinico-Laboratory Spectrum of Dengue Viral Infection and Risk Factors Associated with Dengue Hemorrhagic Fever: A Retrospective Study.” *BMC Infectious Diseases* 15(399): 1–12.
- Manhart, CJ, and W Sun. 2021. “Recombinant Protein Subunit Vaccine Production Platforms: A Review.” *Vaccines (Basel)* 9(2): 127.
- Martina, Byron E.E., Penelope Koraka, and Albert D.M.E. Osterhaus. 2009. “Dengue Virus Pathogenesis: An Integrated View.” *Clinical Microbiology* 22(4): 564–81.
- Modjarrad, K., and SH. Vermund. 2021. “A New Game Plan to Beat Pandemics.” *Nature* 589(7842): 8–16.
- Osorio, J.E., D. Wallace, D.T. Stinchcomb, and N. Bhamarapavati. 2021. “Development of a Recombinant, Live-Attenuated Dengue Virus Vaccine.” *Expert Review of Vaccines* 20(1): 539–55.
- Patel, Saweta. 2020. “Safety Concerns of DNA Vaccines: A Review.” *Int J Pharm Investig* 10(2): 59–64.
- Pongpan, Surangrat, Apichart Wisitwong, Chamaiporn Tawichasri, and Jayanton Patumanond. 2013. “Prognostic Indicators for Dengue Infection Severity.” *International Journal*

- Clinical Pediatric* 2(1): 12–18.
www.ijcp.elmerpress.com.
- Priyamvada, L. et al. 2021. “B Cell Responses during Secondary Dengue Virus Infection Are Dominated by Highly Cross-Reactive, Memory-Derived Plasmablasts.” *Journal of Virology* 95(2): e01817-20.
- Righetto, L., M. Benedetti, and S. Ferro. 2021. “Dengue Vaccines: Challenges, Developments and Prospects.” *Clin Microbiol Infect* 21(9): 787–93.
- Silva, JA Teixeira da. 2021. “Advances in the Development of Vaccines against Dengue Virus Using Live Vector and Nucleic Acid-Based Approaches.” *Vaccines (Basel)* 9(2): 130.
- Singh, S., R. Kumar, and C. Ramakrishna. 2021. “Progress in the Development of DNA Vaccines against Dengue Virus.” *Expert Rev Vaccines* 20(5): 561–72.
- Song, KY., JH. Jeon, and YS. Kang. 2021. “Development of a Safe and Effective Dengue Virus Vaccine Based on Chimeric Antigenicity of E Proteins.” *Sci Rep* 11(1): 6025.
- Sridhar, S., A. Luedtke, and E. Langevin. 2018. “Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy.” *N Engl J Med* 379(4): 327–40.
- Stanaway, Jeffrey D. 2021. “Challenges in the Development of a Dengue Vaccine.” *Curr Opin Infect Dis* 34(2): 99–106.
- Suharti, Catharina et al. 2009. “Risk Factors for Mortality in Dengue Shock Syndrome (DSS).” *Media Medika Indonesiana* 43(5): 213–19.