

**TINJAUAN PUSTAKA**



**Judul:**

**VAKSIN MALARIA: STRATEGI BARU DALAM  
PENGENDALIAN DAN ELIMINASI**

**Oleh:**

**dr. Chrismerry Song, M.Biomed**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS TARUMANAGARA  
JAKARTA**

**2025**

# Vaksin Malaria: Strategi Baru dalam Pengendalian dan Eliminasi

Oleh:  
Chrismerry Song<sup>1</sup>

## ABSTRACT

### **Malaria Vaccines: Emerging Strategies for Control and Elimination**

**Introduction:** Malaria remains one of the most serious infectious diseases globally, with an estimated 263 million cases and 597,000 deaths in 2022, predominantly affecting children under five years of age in sub-Saharan Africa. In Indonesia, malaria transmission persists in several endemic regions despite control programs. Conventional interventions—such as insecticide-treated nets, indoor residual spraying, chemoprophylaxis, and artemisinin-based combination therapy (ACT)—have shown effectiveness but are threatened by emerging drug and insecticide resistance.

**Methods:** This review synthesizes recent literature (2018–2023) on malaria vaccine development and Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) as complementary preventive strategies. Data were retrieved from WHO reports, phase 3 clinical trial results, and peer-reviewed journals indexed in PubMed, Scopus, and Web of Science.

**Results:** The RTS,S/AS01 (Mosquirix®) and R21/Matrix-M vaccines have demonstrated high immunogenicity and moderate efficacy against *Plasmodium falciparum*. RTS,S/AS01 shows approximately 39–51% efficacy against clinical malaria in children, while R21/Matrix-M has achieved up to 75% efficacy in seasonal transmission settings. However, efficacy wanes over time, necessitating booster doses. Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC), using sulfadoxine–pyrimethamine plus amodiaquine, reduces over 75% of clinical malaria episodes in children under five in high-transmission areas. Combined vaccination (RTS,S/AS01 + SMC) demonstrated enhanced protection, preventing up to 72% of malaria cases compared to either intervention alone.

**Conclusion:** Current malaria vaccines provide meaningful protection when integrated with SMC in regions with intense seasonal transmission. While challenges remain—including waning immunity and limited coverage—combining vaccine strategies with chemoprevention offers a promising pathway to accelerate malaria control and elimination. Future research should focus on optimizing dosing regimens, expanding vaccine access in endemic regions, and monitoring long-term safety and effectiveness.

**Keywords:** malaria, RTS,S/AS01, R21/Matrix-M, Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC), vaccine efficacy

## **ABSTRAK**

### **Vaksin Malaria: Strategi Baru dalam Pengendalian dan Eliminasi**

**Pendahuluan:** Malaria masih menjadi salah satu penyakit infeksi paling serius di dunia, dengan estimasi 263 juta kasus dan 597.000 kematian pada tahun 2022, terutama menyerang anak-anak di bawah lima tahun di Afrika sub-Sahara. Di Indonesia, penularan malaria tetap terjadi di beberapa daerah endemis meskipun berbagai program pengendalian telah dilakukan. Intervensi konvensional seperti kelambu berinsektisida, penyemprotan residu dalam ruangan, kemoprofilaksis, serta terapi kombinasi berbasis artemisinin (ACT) terbukti efektif, namun efektivitasnya terancam oleh munculnya resistensi obat dan insektisida.

**Metode:** Tulisan ini merupakan tinjauan literatur (2018–2023) mengenai perkembangan vaksin malaria dan Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) sebagai strategi pencegahan komplementer. Data diperoleh dari laporan WHO, hasil uji klinis fase 3, serta artikel peer-reviewed yang terindeks PubMed, Scopus, dan Web of Science.

**Hasil:** Vaksin RTS,S/AS01 (Mosquirix®) dan R21/Matrix-M menunjukkan imunogenisitas tinggi dan efikasi moderat terhadap *Plasmodium falciparum*. RTS,S/AS01 memiliki efikasi sekitar 39–51% terhadap malaria klinis pada anak-anak, sementara R21/Matrix-M mencapai hingga 75% pada daerah dengan transmisi musiman. Namun, efektivitas vaksin menurun seiring waktu sehingga diperlukan dosis penguat. Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) dengan kombinasi sulfadoksin–pirimetamin dan amodiaquine terbukti menurunkan lebih dari 75% kasus malaria klinis pada anak di bawah 5 tahun di daerah dengan transmisi tinggi. Kombinasi vaksin (RTS,S/AS01 + SMC) memberikan perlindungan tambahan, mencegah hingga 72% kasus malaria dibandingkan intervensi tunggal.

**Kesimpulan:** Vaksin malaria saat ini memberikan perlindungan yang lebih bermakna bila dikombinasikan dengan SMC di daerah dengan transmisi musiman yang intens. Meskipun masih terdapat tantangan, termasuk penurunan efikasi dan keterbatasan cakupan, integrasi strategi vaksin dengan kemoprevensi menawarkan peluang besar untuk mempercepat pengendalian dan eliminasi malaria. Penelitian selanjutnya perlu difokuskan pada optimasi rejimen dosis, perluasan akses vaksin di wilayah endemis, serta pemantauan keamanan dan efektivitas jangka panjang.

**Kata Kunci:** malaria, RTS,S/AS01, R21/Matrix-M, Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC), efikasi vaksin

## PENDAHULUAN

Malaria adalah penyakit parasitik tular vektor yang disebabkan oleh *Plasmodium* dan masih dianggap berbahaya karena menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Penyakit ini disebarkan dari nyamuk *Anopheles* betina ke manusia, dan sebagian besar ditemukan di negara-negara tropis. Ada 5 spesies penyebab malaria, yaitu *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, dan *P. knowlesi*. Di antara ke-5 spesies tersebut, *P. falciparum* adalah parasit malaria paling mematikan dan paling umum di benua Afrika, sedangkan *P. vivax* adalah parasit malaria dominan di sebagian besar negara di luar Afrika sub-Sahara.<sup>1</sup> Gejala yang ditimbulkan beragam, mulai dari asimtomatik hingga kematian, dan dapat dikategorikan menjadi malaria tanpa komplikasi maupun dengan komplikasi. Manifestasi klinis malaria disebabkan parasit aseksual pada siklus eritrositik. Saat eritrosit terinfeksi *Plasmodium* lisis serta melepaskan merozoit invasif, hasil metabolisme *Plasmodium* seperti pigmen hemozoin dan faktor toksik lainnya (*glycosyl phosphatidyl inositol*= GPI) yang terakumulasi dalam eritrosit terinfeksi akan merangsang makrofag serta sel-sel imun lain memproduksi sitokin-sitokin yang berkontribusi terhadap gejala.<sup>2</sup> Bayi, anak-anak di bawah usia 5 tahun, ibu hamil, pelancong dan orang-orang dengan HIV atau AIDS berisiko lebih tinggi terkena malaria berat.<sup>1,3</sup> Infeksi malaria selama kehamilan juga dapat menyebabkan kelahiran prematur atau kelahiran bayi dengan berat badan lahir rendah.<sup>1,2</sup>

Laporan WHO menyatakan terdapat 263 juta kasus malaria pada tahun 2023 dengan perkiraan jumlah kematian 597.000, meningkat 11 juta kasus sedangkan

perkiraan jumlah kematian menurun sekitar 3000 kasus dibandingkan tahun 2022. Kasus terbanyak dijumpai di wilayah Afrika dengan 94% dari seluruh kasus malaria dan 95% kematian, dimana anak-anak berusia di bawah 5 tahun menyumbang sekitar 76% dari seluruh kematian akibat malaria di sana.<sup>1,3</sup> Lima negara teratas yang diperkirakan memiliki kasus malaria terberat pada tahun 2023 adalah Nigeria (26%), Republik Demokratik Kongo (13%), Uganda (5%), Etiopia (4%), dan Mozambik (4%).<sup>3</sup> Data kemenkes RI menyatakan pada tahun 2022 ditemukan sebanyak 443.530 penderita malaria, dengan API 1,61 dan 71 kematian di Indonesia.<sup>4</sup> Jumlah ini lebih rendah dibandingkan dua puluh tahun lalu, namun mengalami stagnasi dalam 10 tahun belakangan, yang mengindikasikan perlunya menekan jumlah penderita malaria. Pada tahun 2023, lebih dari 177 juta kasus dan lebih dari 1 juta kematian telah dicegah secara global. Antara tahun 2000 sampai dengan 2023, diperkirakan 2,2 miliar kasus malaria dan 12,7 juta kematian akibat malaria telah dicegah di seluruh dunia, dengan 1,7 miliar kasus dan 12 juta kematian telah dicegah di Wilayah Afrika WHO saja.<sup>3</sup>

Berbagai upaya untuk pengendalian dan pengobatan malaria telah dilakukan, mulai dari tindakan pengendalian vektor, program kelambu berinsektisida, kemoprofilaksis, sampai terapi kombinasi berbasis artemisinin (ACT). Saat ini ACT dipakai untuk menggantikan klorokuin dan *sulphadoxine-pyrimethamine* (SP) yang telah mengalami resistensi terhadap malaria *falciparum*. Strain *P. falciparum* yang resisten klorokuin dan SP muncul pertama kali di Asia lalu menyebar ke seluruh dunia, dan berdampak pada meningkatnya angka kematian akibat malaria. Kasus kegagalan terapi ACT juga telah dilaporkan

pertama kali di Kamboja bagian Barat pada tahun 2008 dan telah meluas di beberapa negara Asia Tenggara dan Timur Laut India.<sup>5,6</sup> Munculnya resistensi tersebut mengindikasikan perlunya upaya baru selain obat untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas malaria. Metode pencegahan malaria yang lebih baik adalah dengan vaksin.

### **Karakteristik dan siklus hidup *Plasmodium***

Parasit *Plasmodium* memiliki siklus hidup multistadium yang menyebabkan demam periodik khas yaitu paroksisme klasik malaria berupa menggigil diikuti panas tinggi dan sakit kepala, lalu berkeringat yang biasanya diikuti penurunan suhu tubuh. Tahapan-tahapan tersebut umumnya berulang setiap 48 atau 72 jam, tergantung spesies *Plasmodium*. *P. falciparum* terdapat di Afrika Barat dan sub-Sahara, *P. vivax* terdapat di Asia Selatan, Pasifik Barat, dan Amerika Tengah, *P. ovale* dan *P. malariae* terdapat di Afrika sub-Sahara, serta *P. knowlesi* terdapat di Asia Tenggara.<sup>7</sup> Masa inkubasi *Plasmodium* bervariasi, mulai dari 8 sampai 40 hari, bahkan hingga bertahun-tahun seperti yang ditemukan pada *P. malariae*. Perbedaan karakteristik *Plasmodium* dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Plasmodium<sup>7-10</sup>

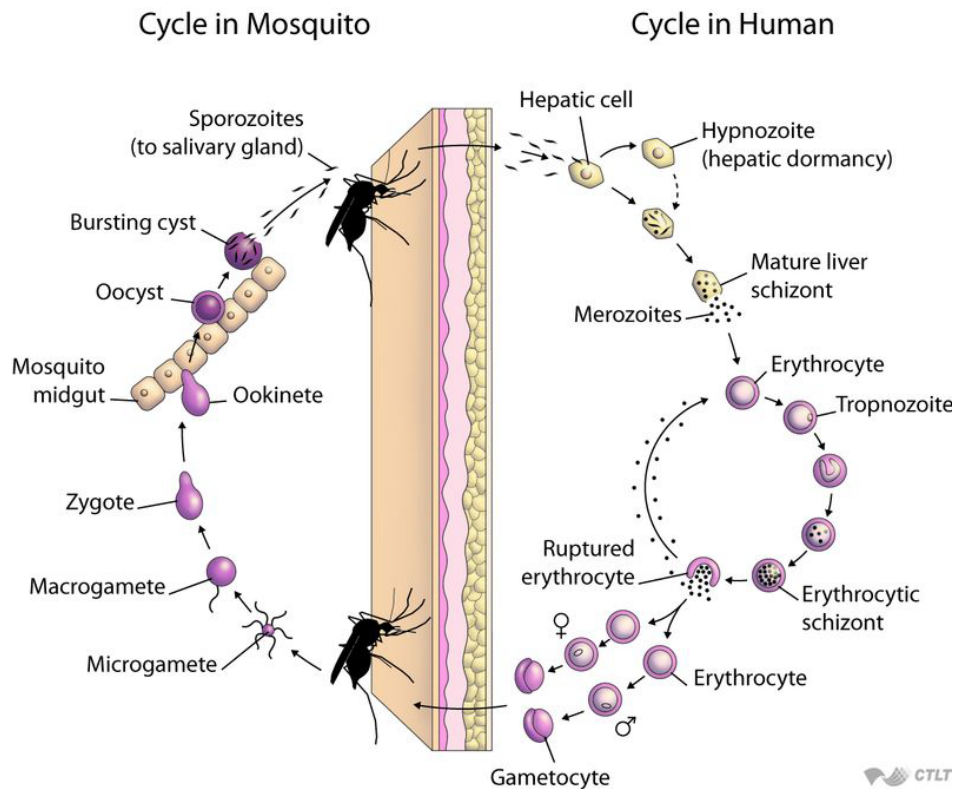
| Karakteristik                  | <i>Plasmodium vivax</i> | <i>P. ovale</i> | <i>P. falciparum</i> | <i>P. malariae</i>                         | <i>P. knowlesi</i>                |
|--------------------------------|-------------------------|-----------------|----------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|
| Masa inkubasi (hari)           | 8-17                    | 10-17           | 8-11                 | 18-40                                      | 9-12                              |
| Siklus eritrositik (jam)       | 48                      | 50              | 48                   | 72                                         | 24                                |
| Preferensi eritrosit           | Retikulosit             | Retikulosit     | Semua usia           | Eritrosit tua                              | Normosit (preferensi retikulosit) |
| Parasitemia per $\mu$ L darah: |                         |                 |                      |                                            |                                   |
| - Rata-rata                    | 20.000                  | 9.000           | 2.000-500.000        | 6.000                                      | 600-10.000                        |
| - Maksimal                     | 100.000                 | 30.000          | 2.000.000            | 20.000                                     | 236.000                           |
| Malaria berat                  | +                       | -               | +                    | -                                          | +                                 |
| Relaps dari merozoit hati      | +                       | +               | -                    | -                                          | -                                 |
| Rekurensi                      | +                       | -               | +                    | +                                          | +                                 |
|                                | (kegagalan terapi)      |                 | (kegagalan terapi)   | (dapat 30-50 tahun setelah infeksi primer) |                                   |

Sporozoit *Plasmodium* masuk ke dalam tubuh manusia melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Sporozoit tersebut akan masuk ke dalam hepatosit dalam waktu 60 menit dan mengalami proses skizogoni dan dikenal sebagai siklus pre-eritrositik atau eksoeritrositer primer. Satu sporozoit dapat menghasilkan 10.000 hingga lebih dari 30.000 merozoit, tergantung spesies *Plasmodium*. Hepatosit yang terinfeksi akhirnya pecah dan melepaskan merozoit motil ke dalam aliran darah, dan dimulailah proses skizogoni di eritrosit atau dikenal juga dengan siklus eritrositik. Proses invasi merozoit ke dalam eritrosit selesai dalam kurang dari dua menit setelah merozoit dilepaskan dari hepatosit. Hal ini disebabkan karena merozoit merupakan salah satu dari sedikit tahap siklus hidup *Plasmodium* yang berada di luar sel, sehingga parasit ini berusaha menghindari dari paparan serangan imunologis secara langsung.<sup>11</sup>

Dalam sel darah merah, *Plasmodium* bermultiplikasi sebanyak 6-20 kali lipat dalam rentang waktu menurut siklus eritrositik masing-masing spesies. Proses masuknya merozoit ke dalam eritrosit melibatkan ligan dan reseptor spesifik, seperti PfRH5 (*P. falciparum* Reticulocyte-binding Protein Homologue 5) dan basigin (BSG) untuk *P. falciparum*,<sup>12,13</sup> Pada *P. vivax*, ligan dan reseptor yang terlibat adalah PvDBP (*Plasmodium vivax* Duffy binding protein) dan DARC (*Duffy antigen receptor for chemokines*).<sup>14</sup> Di dalam eritrosit, *Plasmodium* akan mengonsumsi hemoglobin hingga pada akhir siklus eritrositer. Eritrosit kemudian pecah dan melepaskan 6 – 30 merozoit yang berpotensi menyerang eritrosit baru, sehingga siklus skizogoni eritrositik berulang. Parasit tetap berada di aliran darah selama kurang lebih 60 detik sebelum memasuki eritrosit lain untuk memulai



kembali prosesnya.<sup>15</sup> Sebagian merozoit yang dilepaskan dari hati akan berkembang menjadi gametosit (bentuk seksual). Perkembangan seksual parasit malaria (siklus sporogoni) hanya akan selesai ketika gametosit betina dan jantan dewasa tertelan oleh spesies *Anopheles* betina yang cocok secara biologis saat mengisap darah. Seekor nyamuk mengisap sekitar 2 hingga 3  $\mu$ L darah per gigitan, dan harus mengandung setidaknya masing-masing satu gametosit jantan dan betina agar infeksi.<sup>8</sup> Gametosit yang masuk akan membentuk zigot di usus tengah nyamuk, selanjutnya menjadi ookinet yang akan menembus dan menjadi ookista di dinding ususnya. Di dalam ookista akan terjadi pembelahan hingga kista pecah dan mengeluarkan sporozoit motil yang akan bermigrasi ke probosis nyamuk dan siap ditularkan saat nyamuk mengisap darah. Skema siklus hidup *Plasmodium* dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Siklus hidup *Plasmodium*<sup>16</sup>

## Patogenesis malaria

Patogenesis malaria bersifat multifaktorial dan baru dipahami sebagian. Terdapat beberapa interaksi penting antara parasit dan *host* yang akan menentukan luaran klinis penyakit, seperti pola endemisitas, imunitas alami *host* terhadap malaria, virulensi parasit, laju multiplikasi, variasi antigenik, variabilitas polimorfik pada manusia atau parasit *Plasmodium*, dan usia penderita.<sup>15</sup> Dalam eritrosit terinfeksi, tertumpuk berbagai limbah seperti pigmen hemozoin dan toksin lain, termasuk termasuk komponen membran eritrosit yang rusak seperti glikosilfosfatidilinositol (GPI).<sup>17</sup> Ketika eritrosit ini pecah, zat-zat tersebut dilepaskan ke dalam sistem pembuluh darah bersama dengan merozoit yang siap

menginfeksi. Zat-zat tersebut akan merangsang aktivasi makrofag dan sel endotel, sehingga memicu pelepasan sitokin dan mediator inflamasi seperti interleukin (IL-1, IL-6, IL-8), limfotoksin, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), *tumor necrosis factor alfa* (TNF- $\alpha$ ), oksida nitrat, dan superoksida. Pelepasan zat-zat ini kemudian menghasilkan sitokin dan faktor terlarut lain yang berperan penting dalam menimbulkan demam dan berbagai gejala berat pada malaria.<sup>1,18</sup> Hemozoin juga meningkatkan pemusnahan eritrosit yang berkembang di sumsum tulang sehingga terjadi anemia.<sup>17</sup> TNF-  $\alpha$  juga menekan hematopoiesis, yang berkontribusi terhadap anemia. Hati dan limpa membesar, menyebabkan splenomegali masif. Pada infeksi *P. falciparum*, terjadi modifikasi eritrosit terinfeksi yang menyebabkan eritrosit terinfeksi lebih mudah menempel (sitoaderen) pada sel endotel kapiler dan venula. Selain itu, eritrosit terinfeksi juga mudah menempel pada eritrosit normal di sekitarnya, yang dikenal dengan pembentukan roset. Proses pembentukan roset melibatkan PfEMP1 (*Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1) melalui domain DBL1 alfa (*Duffy binding-like 1 alfa*) yang berikatan dengan reseptor CR1 dan/ atau antigen A pada eritrosit normal sebagai target.<sup>15,17,18</sup> Diduga fenomena pembentukan roset ini memiliki peran penting dalam patogenesis malaria berat, terutama malaria serebral, melalui proses sekuestrasi parasit di sekitar kapiler.

## **METODE**

Penelitian ini merupakan studi tinjauan pustaka (*literature review*), dimana peneliti mengumpulkan dan menelaah berbagai macam data dari buku, publikasi, dan sumber lain yang relevan dengan vaksin malaria dan

perkembangannya. Setelah dianalisis, peneliti akan membandingkan hasil dan disajikan dalam makalah.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Berbagai macam upaya telah dilakukan WHO dalam menekan angka morbiditas dan mortalitas akibat malaria, mulai dari pengendalian vektor, penggunaan kemoprofilaksis, sampai pemberian obat masal (*mass drug administration* = MDA). Walaupun jutaan nyawa telah terselamatkan, namun upaya-upaya tersebut belum cukup untuk benar-benar menekan kasus malaria dan mengeliminasinya secara global, sehingga terpikirkan metode pencegahan lainnya yaitu vaksin. Vaksin malaria merupakan salah satu upaya penting dalam pencegahan penyakit malaria yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium*, terutama *P. falciparum*. Cara kerjanya adalah dengan merangsang sistem imun tubuh untuk mengenali dan melawan *Plasmodium* sebelum dapat menyebabkan infeksi berat. Siklus hidup *Plasmodium* yang kompleks membuat pengembangan vaksin malaria menjadi tantangan. Para peneliti harus memutuskan stadium parasit mana yang akan ditargetkan, atau apakah akan menggabungkan target dari beberapa stadium. Tidak seperti penyakit seperti campak, malaria tidak memberikan kekebalan seumur hidup setelah infeksi sehingga orang dapat terinfeksi ulang, walaupun infeksi berulang dapat mengakibatkan gejala yang lebih ringan karena kekebalan parsial dan jangka pendek. Inilah sebabnya mengapa malaria sangat berbahaya bagi anak kecil dan pendatang baru di daerah endemis. Penelitian vaksin awal mengeksplorasi penggunaan parasit hidup yang dilemahkan. Pada tahun 2002,

sebuah studi menunjukkan bahwa manusia yang terpapar sporozoit yang diradiasi (tahap awal parasit) mengembangkan kekebalan tanpa jatuh sakit, tetapi metode ini tidak praktis untuk penggunaan skala besar. Sejak saat itu, sebagian besar penelitian vaksin berfokus pada isolasi dan pemberian antigen spesifik.

Ada beberapa mekanisme kerja vaksin malaria menurut jenisnya, yaitu:<sup>13,19-21</sup>

#### 1. Vaksin Pre-Eritrositik (*pre-erythrocytic vaccine* = PEV)

Vaksin PEV menargetkan tahap pre-eritrositik (awal infeksi) yang bekerja mencegah sporozoite *Plasmodium* masuk ke hepatosit atau menghancurkan hepatosit terinfeksi. Sporozoit membutuhkan waktu kurang lebih 1 minggu untuk berkembang dalam hepatosit, sehingga vaksin memiliki cukup waktu untuk bekerja. Hepatosit yang terinfeksi mengekspresikan antigen parasit yang dapat memicu sel T untuk menargetkan dan menghancurkan hepatosit tersebut, sehingga mencegah pelepasan merozoit ke dalam aliran darah. PEV dianggap lebih efektif daripada vaksin yang ditujukan untuk tahap selanjutnya, namun sporozoit mencapai hati kurang dari satu jam setelah disuntikkan oleh nyamuk, yang menyebabkan terbatasnya waktu sistem imun untuk menghilangkan parasit.<sup>13,19,22</sup> Ada beberapa jenis vaksin pre-eritrositik, yaitu:

- a. Vaksin sporozoit utuh (*whole sporozoite vaccine* = WSV) yang dibuat dengan radiasi (*radiation-attenuated sporozoite* = RAS), pelemahan secara genetik (*genetically-attenuated parasite* = GAP), atau kimiawi (*chloroquine prophylaxis with sporozoites* = CPS atau *Plasmodium falciparum sporozoite-chloroquine vaccine* = PfSPZ-CVac).<sup>19,23,24</sup> Vaksin ini menargetkan sporozoite ekstraseluler dan intraseluler di hepatosit.<sup>24</sup>

Pendekatan ini terbukti memicu respons imun humoral dan seluler pada uji klinis dan praklinis, dengan tingkat efikasi bervariasi tergantung status paparan malaria sebelumnya pada individu yang divaksinasi.<sup>19,24</sup> Walaupun memberikan perlindungan steril pada beberapa kasus (misalnya PfSPZ-CVac menunjukkan tingkat perlindungan tinggi pada individu tanpa paparan malaria sebelumnya), efikasi tersebut menurun di populasi yang tinggal di daerah endemik dan pada kelompok usia tertentu seperti anak-anak dan mereka yang terpapar sebelumnya.<sup>19,25</sup> Tantangan signifikan dalam pengembangan WSV mencakup kesulitan dalam memproduksi sporozoit dalam jumlah besar, kebutuhan cold chain berbasis nitrogen cair, serta distribusi melalui injeksi intravena.<sup>19,24,26</sup> Namun, metode *in vitro* untuk produksi sporozoit—khususnya untuk *P. falciparum*—menunjukkan potensi untuk mengatasi hambatan manufaktur dan membuka peluang komersialisasi vaksin WSV.<sup>24</sup>

b. *Circumsporozoite protein* (CSP) merupakan antigen utama yang jumlahnya melimpah pada permukaan sporozoit *Plasmodium falciparum* dan berperan penting dalam proses invasi hepatosit. Sejak gen CSP berhasil diidentifikasi juga dikloning pada 1980-an, protein ini menjadi target utama pengembangan vaksin malaria tahap pre-eritrositik.<sup>27</sup> Vaksin subunit bekerja dengan memanfaatkan bagian protein atau glikoprotein patogen untuk merangsang respons imun protektif. Produk vaksin paling maju berbasis CSP adalah RTS,S/AS01 (Mosquirix®), yang menggabungkan fragmen CSP dengan *hepatitis B surface antigen*

(HBsAg) sehingga membentuk partikel mirip virus (*virus-like particle*).

Vaksin ini terbukti mampu menstimulasi antibodi anti-CSP serta respons sel T CD4+.<sup>28</sup>

## 2. Vaksin tahap eritrositer (*blood-stage vaccine* = BSV)

BSV menargetkan parasit malaria selama reproduksi aseksualnya di dalam eritrosit, dengan tujuan mengendalikan atau mencegah manifestasi klinis malaria. BSV akan menstimulasi produksi antibodi terhadap antigen permukaan merozoit maupun antigen pada membran eritrosit sehingga merozoit *Plasmodium* yang berasal dari hepatosit tidak dapat masuk dan berkembang biak di dalam eritrosit. Pengembangan vaksin ini menghadapi tantangan besar, antara lain waktu yang sangat singkat untuk menyerang merozoit sebelum masuk ke eritrosit, jumlah merozoit yang jauh lebih banyak dibanding sporozoit pada fase pra-eritrositik, keragaman antigenik, serta banyaknya jalur invasi yang digunakan parasit.<sup>11,13</sup> Sejumlah antigen tahap eritrosit telah diuji, tetapi belum memberikan dampak signifikan terhadap malaria klinis, karena itu pencarian antigen lain dengan imunogenisitas tinggi dan potensi besar sebagai kandidat vaksin masih terus dilakukan. Salah satu contoh kandidat vaksin adalah antigen merozoit PfRH5 yang terbukti mampu menghasilkan antibodi penetral dengan cakupan luas terhadap variasi genetik umum. PfRH5 berperan penting dalam invasi merozoit ke eritrosit dengan berinteraksi bersama reseptor basigin (CD147) pada sel inang. Antibodi terhadap PfRH5 dapat memblokir proses invasi tersebut, sehingga menghentikan siklus aseksual parasit di dalam eritrosit.<sup>12</sup>

Kandidat vaksin lain yaitu AMA1-RON2 yang merupakan kombinasi AMA-1 (*apical membrane antigen-1*) dengan *protein rhoptry-neck* RON2 menarik perhatian karena juga berperan dalam proses invasi merozoit ke eritrosit, namun penelitian menunjukkan efektivitasnya masih rendah.<sup>13,29</sup> PfEMP1, suatu antigen yang diekspresikan pada eritrosit terinfeksi merupakan antigen virulensi utama yang berperan dalam mekanisme evasi *P. falciparum* dari respons imun dan sering menjadi target kekebalan alami. Pengembangan vaksin berbasis PfEMP1 masih terbatas karena ukuran antigen yang besar, tingginya polimorfisme genetik, serta struktur kompleks yang kaya sistein. Antigen lain yang tengah dikaji mencakup PfGARP (*P. falciparum glutamic acid-rich protein-independent polyclonal*), yang menjadi target antibodi protektif yang menghambat perkembangan *Plasmodium* dalam eritrosit.<sup>30</sup>

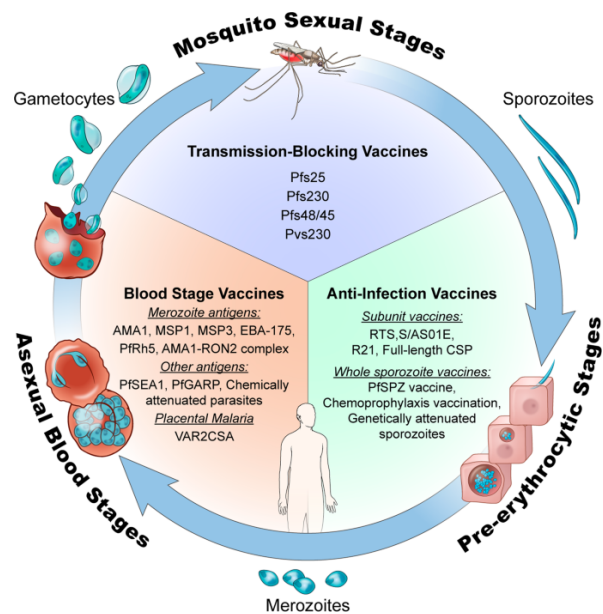
### 3. Vaksin Pemutus Transmisi (*transmission-blocking vaccine* = TBV)

Berbeda dengan vaksin tradisional, TBV tidak memberikan perlindungan langsung kepada individu yang divaksinasi, melainkan mengurangi atau menghilangkan penularan penyakit dalam komunitas yang telah divaksinasi. Targetnya adalah stadium seksual *Plasmodium*, dimana vaksin akan bekerja dengan menghasilkan antibodi yang dapat menghambat siklus hidup parasit di dalam nyamuk. Ketika nyamuk menggigit orang yang sudah divaksinasi, antibodi dalam darah akan mencegah perkembangan parasit di tubuh nyamuk, sehingga mengurangi penularan ke orang lain.<sup>13</sup> Protein Pfs25 merupakan kandidat antigen utama untuk TBV. Antigen ini diekspresikan pada permukaan zigot dan bentuk ookinet *Plasmodium*, dimana ia terlibat dalam pembentukan



ookinet, serta kemungkinan berperan dalam perjalanan melintasi epitel usus tengah, sehingga menjadi target antibodi monoklonal yang terbukti mencegah transisi ookinet menjadi oosit.<sup>31</sup> Pfs25 adalah target di luar *host* manusia, sehingga antigen ini tidak berada di bawah tekanan imun yang sama dengan antigen *Plasmodium* lainnya, yang menjadikannya target vaksin yang menarik.

Secara umum, vaksin malaria membantu tubuh mengenali parasit sejak awal, sehingga infeksi dapat dicegah atau diminimalkan sebelum menimbulkan gejala berat. Dengan demikian, vaksin malaria menjadi salah satu strategi penting dalam pengendalian dan pencegahan penyakit malaria. Kandidat vaksin sesuai target masing-masing stadium dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Stadium-stadium perkembangan Plasmodium dan kandidat vaksin yang sesuai<sup>19</sup>

## PERKEMBANGAN VAKSIN MALARIA

Sejarah panjang vaksin malaria mencerminkan dedikasi ilmiah selama lebih dari enam dekade. Pengembangan vaksin malaria hingga saat ini masih didominasi oleh fokus terhadap *P. falciparum*, sebagaimana ditunjukkan melalui keberhasilan vaksin RTS,S serta vaksin R21 dengan adjuvan Matrix-M yang menargetkan *P. falciparum* dan *P. vivax*. Dukungan investasi yang terbatas dan perhatian penelitian yang lebih minimal terhadap *Plasmodium* selain *P. falciparum* membuat kemajuan penelitian yang relatif lambat untuk *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, maupun *P. knowlesi*.

Penelitian vaksin dimulai pada tahun 1960-an dengan eksperimen menggunakan sporozoit terinaktivasi oleh radiasi, yang kemudian terbukti memberikan perlindungan tinggi terhadap sukarelawan pada dekade 1970-an. Pada akhir 1980-an, kolaborasi antara GSK dan *Walter Reed Army Institute of Research* melahirkan vaksin RTS,S, yang menggabungkan CSP dan antigen hepatitis B serta adjuvan yang memperkuat respons imun, menghasilkan formulasi RTS,S/AS01E (Mosquirix®) yang kemudian diuji dalam uji klinis fase II dan III hingga akhirnya mendapatkan rekomendasi penggunaan luas oleh WHO pada tahun 2021.<sup>19,22,29,32</sup>

Pengujian klinis vaksin malaria R21/Matrix-M dimulai pada tahun 2015 di Inggris Raya, yang merupakan studi pertama pada manusia. Vaksin ini dikembangkan oleh Jenner Institute dari Universitas Oxford dan diproduksi oleh Serum Institute of India, dan mendapat rekomendasi WHO untuk penggunaan global pada akhir 2023.<sup>32–35</sup> RTS,S/AS01 dan R21/Matrix-M memiliki imunogenisitas yang sangat tinggi, dengan kemampuan menginduksi titer antibodi

terhadap *circumsporozoite* (CS) serta sel T CD4 spesifik-CS dalam jumlah besar.<sup>21,32,34</sup> Hingga saat ini belum ditemukan korelat proteksi yang dapat diandalkan untuk malaria, dan data mengenai hubungan antara kadar antibodi anti-CS dengan perlindungan terhadap malaria klinis pada anak-anak di daerah endemis masih menunjukkan hasil yang bervariasi.

Dalam uji klinis fase 3 RTS,S/AS01, titer antibodi pascavaksinasi berkorelasi dengan penurunan insiden malaria pada bayi usia 6–12 minggu, tetapi tidak menunjukkan hubungan signifikan pada anak usia 5–17 bulan.<sup>21,23</sup> Sebaliknya, dalam uji klinis fase 3 R21/Matrix-M, insiden malaria klinis dalam 12 bulan setelah dosis ketiga jauh lebih rendah pada kelompok dengan titer antibodi tertinggi dibandingkan dengan kelompok dengan titer terendah; namun demikian, bahkan pada uji yang menunjukkan adanya korelasi, variasi hasil tetap tinggi, dengan beberapa anak tetap mengalami malaria meskipun memiliki kadar antibodi tinggi.<sup>23,33,34</sup> Rata-rata geometrik antibodi (GMT) anti-CS tertinggi tercatat satu bulan setelah dosis ketiga. Pada vaksin RTS,S/AS01, GMT setelah dosis keempat (yang diberikan 18 bulan setelah dosis ketiga) lebih rendah dibandingkan puncak awal.<sup>21,32</sup> Vaksin malaria umumnya membutuhkan jadwal beberapa suntikan. Vaksin Mosquirix® (RTS,S) memerlukan 3-4 dosis @0,5 mL pada anak-anak usia 5 – 17 bulan, yang diberikan secara berkala untuk memberikan kekebalan jangka panjang. Tiga dosis pertama diberikan dengan interval 1 bulan, dan dosis ke-4 sebagai *booster* diberikan dengan interval 18 bulan setelah vaksin ke-3. Vaksin R21/Matrix-M juga membutuhkan jadwal 3 dosis untuk anak-anak usia 5 – 36 bulan dimana 3 dosis pertama sama seperti Mosquirix® sedangkan dosis ke-4 (*booster*)

diberikan dengan interval 12 bulan setelah dosis ke-4. Jadwal pasti dan rekomendasi dosis dapat bervariasi tergantung pada usia penerima dan program vaksinasi yang diterapkan di suatu wilayah.<sup>28,32,34</sup> Kedua vaksin membutuhkan booster agar proteksi lebih lama, tetapi efektivitasnya masih menurun seiring waktu, sehingga strategi pemberian musiman (*seasonal vaccination*) atau kombinasi dengan *Seasonal Malaria Chemoprevention* (SMC) menjadi alternatif yang efektif di daerah endemis tinggi.

SMC adalah strategi hemat biaya yang direkomendasikan oleh WHO untuk melindungi anak-anak usia 3 – 59 bulan (kadang sampai usia 10 tahun) yang berisiko tinggi di daerah dengan penularan malaria musiman dari penyakit parah dan kematian. Strategi ini melibatkan pemberian obat antimalaria bulanan, biasanya sulfadoksin-pirimetamin + amodiakuin (SP-AQ), hingga 5 bulan selama puncak musim hujan. SP menghambat sintesis folat parasit, sementara AQ mengganggu metabolisme *heme* dalam *Plasmodium*, sehingga kombinasi ini efektif mencegah infeksi malaria baru. Pendekatan berbasis komunitas ini membantu mempertahankan kadar obat terapeutik dalam darah anak, memberikan perlindungan penting saat risiko malaria berada pada titik tertinggi.<sup>32,36</sup> Hasil penelitian menunjukkan bahwa SMC dapat menurunkan >75% kasus malaria klinis pada anak-anak di daerah endemis musiman, mengurangi risiko anemia berat akibat malaria serta rawat inap terkait malaria, dan mengurangi angka kematian pada anak di daerah dengan beban malaria musiman tinggi. Efektivitas tertinggi diperoleh bila cakupan pemberian dosis tinggi dan kepatuhan minum obat terjaga.<sup>32,36</sup> SMC biasanya diintegrasikan dengan strategi lain seperti *Insecticide-Treated Nets*

(ITNs), *Indoor Residual Spraying* (IRS), dan vaksin malaria (RTS,S/AS01 atau R21/Matrix-M). Studi kombinasi menunjukkan bahwa RTS,S/AS01 + SMC mampu mencegah hingga 72% kasus malaria klinis dalam satu musim penularan.<sup>21,32,36</sup> Ada beberapa kendala yang dapat dihadapi terkait implementasi SMC, antara lain munculnya resistensi obat terhadap SP, kepatuhan dalam minum obat bulanan mengingat obat ini harus diminum tiap bulan selama 4 hingga 5 bulan, dan distribusi logistik yang harus tepat waktu sebelum musim penularan.

## **KESIMPULAN**

Pengembangan dan penerapan vaksin malaria terbaru merupakan peluang untuk memperkuat sistem kesehatan di banyak negara endemis malaria, terutama Afrika Sub-Sahara. Hal ini membutuhkan upaya kolektif untuk memastikan peningkatan kapasitas tenaga kesehatan, sistem koordinasi yang lebih baik, komunikasi yang efektif, advokasi kesehatan masyarakat, dan pemasaran, yang dapat menjadi terobosan dalam upaya pemberantasan kematian akibat malaria. Meskipun vaksin malaria belum memberikan perlindungan sempurna, kemajuan ini menjadi fondasi penting bagi pengembangan vaksin generasi berikutnya yang diharapkan mampu memberikan perlindungan lebih luas dan efektif, serta membantu menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat malaria di seluruh dunia. Vaksin saja tidak akan menyelesaikan masalah malaria. Perlu adanya kombinasi antara vaksin dan SMC untuk memperluas perlindungan dan mempercepat pencapaian target eliminasi malaria.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Malaria [Internet]. 2024 Des. Tersedia pada: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
2. Clinical Features of Malaria [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2024. Tersedia pada: <https://www.cdc.gov/malaria/hcp/clinical-features/index.html>
3. World Malaria Report 2024: addressing inequity in the global malaria response [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024. Tersedia pada: <https://iris.who.int/handle/10665/379751>
4. Laporan Tahunan 2022 Malaria [Internet]. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kementerian Kesehatan RI; 2023. Tersedia pada: <https://malaria.kemkes.go.id/sites/default/files/2023-11/Laporan%20Tahunan%20Malaria%202022.pdf>
5. Mishra N, Bharti RS, Mallick P, Singh OP, Srivastava B, Rana R, dkk. Emerging polymorphisms in falciparum Kelch 13 gene in Northeastern region of India. *Malaria Journal*. 3 Desember 2016;15(1):4–9.
6. Yusuf Y. Bukti Munculnya Malaria Resisten Artemisinin di Asia. *Jurnal Bionature*. Oktober 2013;14(2):128–32.
7. Buck E, Finnigan NA. Malaria [Internet]. StatPearls Publishing LLC.; 2023. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551711/>
8. Antinori S, Galimberti L, Milazzo L, Corbellino M. Biology of Human Malaria Plasmodia Including Plasmodium Knowlesi. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* [Internet]. Januari 2012;4(1). Tersedia pada: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3340990/>
9. Kantele A, Jokiranta TS. Review of Cases With the Emerging Fifth Human Malaria Parasite, Plasmodium knowlesi. *Clinical Infectious Diseases*. 1 Juni 2011;52(11):1356–62.
10. Hang JW, Tukijan F, Lee EQH, Abdeen SR, Aniweh Y, Malleret B. Zoonotic Malaria: Non-Laverania Plasmodium Biology and Invasion Mechanisms. *Pathogens*. 13 Juli 2021;10(7):889.
11. Wright GJ, Rayner JC. Plasmodium falciparum Erythrocyte Invasion: Combining Function with Immune Evasion. *PLoS Pathogens*. Maret 2014;10(3: e1003943):1–7.
12. Satyarsa ABS, Sanjaya F, Gitari NM. Potensi Vaksin Antibodi Anti-PfPRH5 Berbasis Nanopartikel Liposom sebagai Modalitas Preventif Mutakhir pada

- Plasmodium falciparum* Malaria. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. Juni 2020;9(2):164–78.
13. Muzakkir S, Siregar ML, Jamil KF. Tantangan Pengembangan Vaksin Malaria. *Jurnal Kedokteran Nanggroe Medika* [Internet]. Juni 2024;7(2). Tersedia pada: <https://www.jknamed.com/jknamed/article/download/290/205/>
  14. Batchelor JD, Malpede BM, Omattage NS, DeKoster GT, Henzler-Wildman KA, Tolia NH. Red Blood Cell Invasion by *Plasmodium vivax*: Structural Basis for DBP Engagement of DARC. *PLoS Pathog*. 9 Januari 2014;9(10(1)):e1003869.
  15. Giribaldi G, D'Alessandro S, Prato M, Basilico N. Ethio-pathogenesis and Pathophysiology of Malaria. Dalam: *Human and Mosquito Lysozymes* [Internet]. 1 ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2015. Tersedia pada: [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7123976/pdf/978-3-319-09432-8\\_Chapter\\_1.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7123976/pdf/978-3-319-09432-8_Chapter_1.pdf)
  16. Morrow RH. *Epidemiology and control of Malaria*. USA: John Hopkins Bloomberg, School of Public Health, the John Hopkins University and Richard Morrow; 2007.
  17. Ohio FO, Chikezie PC, Ahaneku CC, Chikezie CM, Law-Obi FC. Patofisiologi Infeksi Malaria Berat. *Asian Journal of Health Sciences*. Oktober 2021;7(2):ID22.
  18. Milner DA. *Malaria Pathogenesis*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(a025569):1–11.
  19. Duffy PE, Gorres JP. Malaria vaccines since 2000: progress, priorities, products. *npj Vaccines*. 2020;5(48):1–9.
  20. Kurtovic L, Reiling L, Opi DH, Beeson JG. Recent clinical trials inform the future for malaria vaccines. *Communications medicine* [Internet]. 25 Agustus 2021;1(26). Tersedia pada: <https://doi.org/10.1038/s43856-021-00030-2>
  21. RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2015;386(9988):31–45.
  22. Juliawan KD. RTS, S/AS01 sebagai Vaksin Malaria Generasi Pertama. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. Desember 2019;10(2):275–80.
  23. Tajudeen YA, Oladipo HJ, Yusuff SI, Abimbola SO, Abdulkadir M, Oladunjoye IO, dkk. A landscape review of malaria vaccine candidates in the pipeline. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines*. 2024;10(19):1–12.

24. Itsara LS, Zhou J, Grieser AM, Vaughan AM, Ghosh AK. The Development of Whole Sporozoite Vaccines for *Plasmodium falciparum* Malaria. *Front Immunol.* Desember 2018;9(274):1–7.
25. Diana M, Miguel P. Whole-sporozoite malaria vaccine: where we are, where are we going. *EMBO Molecular Medicine.* Oktober 2024;16:2279–89.
26. Ruobing W, Smith JD, Kappe SHI. Advances and challenges in malaria vaccine development. *Expert Rev Mol Med.* 21 September 2010;11(e39):1–26.
27. de Almeida MEM, Maria Gabriella Santos de V, Tarragô AM, Mariúba LAM. Circumsporozoite surface protein-based malaria vaccines: a review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2021;63(e11):1–9.
28. Laurens MB. RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix<sup>TM</sup>): an overview. *Human vaccines & immunotherapeutics.* 2020;16(3):480–9.
29. El-Moamly AA, El-Sweify M. Malaria vaccines: the 60-year journey of hope and final success—lessons learned and future prospects. *Tropical Medicine and Health.* 17 Mei 2023;51(29):1–18.
30. Schwake CJ, Krueger RM, Hanada T, Chishti AH. *Plasmodium falciparum* Glutamic Acid-Rich Protein-Independent Polyclonal Antibodies Inhibit Malaria Parasite Growth in Human Erythrocytes. *The Journal of Infectious Diseases.* 31 Januari 2024;229(5):1565–73.
31. de Graaf H, Payne RO, Taylor I, Miura K, Long CA, Elias SC, dkk. Safety and Immunogenicity of ChAd63/MVA Pfs25-IMX313 in a Phase I First-in-Human Trial. *Front Immunol.* 14 Juli 2021;12(694759):1–13.
32. Malaria vaccines: WHO position paper [Internet]. World Health Organization (WHO); 2024 Mei hlm. 225–48. Report No.: 19. Tersedia pada: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376738/WER9919-eng-fre.pdf?sequence=2>
33. Dattoo MS, Natama MH, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D, dkk. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *Lancet.* 5 Mei 2021;397(10287):1809–18.
34. WHO recommends R21/Matrix-M vaccine for malaria prevention in updated advice on immunization [Internet]. Geneva: World Health Organization (WHO); 2023 Okt. Tersedia pada: <https://www.who.int/news/item/02-10-2023-who-recommends-r21-matrix-m-vaccine-for-malaria-prevention-in-updated-advice-on-immunization>



35. Serum Institute of India. Serum Institute of India and Oxford announce collaboration for the manufacture and scale-up of R21/Matrix-M malaria vaccine [Internet]. Pune: SII; 2023. Tersedia pada: [https://www.seruminstitute.com/press\\_release\\_sii\\_130423.php](https://www.seruminstitute.com/press_release_sii_130423.php)
36. Zongo I, Compaoré YD. Seasonal malaria chemoprevention: drug design and selection. *Lancet*. Maret 2024;12.