

# Perkembangan Vaksin Dengue-2

**Dr. Emiliana Tjitra, MSc.**

*Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan,  
Departemen Kesehatan R.I., Jakarta*

## PENDAHULUAN

Virus Dengue adalah jenis virus dari grup Flavivirus yang mempunyai 4 serotipe Dengue-1, Dengue-2, Dengue-3, dan Dengue-4. Bentuk infeksi virus Dengue dapat berupa *Dengue Fever (DF)*, *Dengue Haemorrhagic Fever (DHF)* atau Demam Berdarah Dengue (DBD), dan *Dengue Shock Syndrome (DSS)*. Penyakit ini terutama menyerang anak-anak dengan gejala demam tinggi mendadak, dapat disertai manifestasi perdarahan dan bertendensi menimbulkan syok dan kematian (Depkes RI, 1986).<sup>1</sup>

Penyakit ini ditularkan melalui gigitan nyamuk terutama *Aedes aegypti*, tetapi dapat juga melalui *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis* dan *Aedes scutellaris* (WHO, 1986).<sup>2</sup> *A. aegypti* dan *A. albopictus* terdapat hampir di seluruh pelosok Indonesia sehingga memungkinkan seluruh daerah Indonesia terjangkit infeksi Dengue, terlebih dengan semakin majunya perhubungan: dan ramainya lalu lintas manusia antara daerah. Sampai saat ini hanya pemberantasan vektor yang dapat dilakukan untuk pencegahan infeksi virus Dengue, di man cua tersebut kurang efektif (Eckels dkk, 1980).<sup>3</sup> Untuk itu diusahakan cara pencegahan lain yaitu dengan vaksinasi.

Kekebalan manusia terhadap virus Dengue dengan jenis antigen yang sama merupakan kekebalan seumur hidup. Oleh sebab itu vaksin virus Dengue yang hidup diduga juga menghasilkan kekebalan yang berlangsung lama. Seisms daya lindung antara serotipe virus Dengue terbatas, maka penyediaan vaksin setiap serotipe virus (monovalen) dibutuhkan sebelum inelangkah ke vaksin multivalen.

Di Thailand dan Kuba, virus Dengue-2 adalah serotipe yang utama menimbulkan wabah DHF/DSS dan banyak mengakibatkan kematian (WHO, 1986).<sup>2</sup> Oleh karena itu diharapkan adanya vaksin virus ideal yang dapat memberi kekebalan kepada semua orang, dan menghasilkan antibodi yang dapat memberi daya lindung lama serta tanpa menimbulkan efek samping bagi sipenerima.

## VAKSIN DENGUE-2

Penelitian vaksin Dengue-2 hidup yang dilemahkan sudah

dimulai sejak tahun 1971 di *Walter Reed Army Institute of Research* dan Universitas Hawaii (Halstead, 1980).<sup>3</sup> Virus Dengue-2 ini didapat dari seorang laki-laki di Puerto Rico pada tahun 1969 dan di-inokulasikan pada sel PGMK (*Primary Green-Monkey Kidney*) sebanyak 19 kali. Salah satu *clone* yang terbentuk yaitu S-1 mempunyai sifat-sifat sebagai berikut: menghasilkan plague kecil pada sel LLC-MK2, keganasan penyakitnya menurun pada tikus dan monyet, sensitif terhadap perubahan suhu dan menunjukkan penurunan pertumbuhan di dalam biakan monosit manusia (Eckels dkk, 1976).<sup>5</sup> Setelah pencucian, dilalui 4 kali pada DBS-FRHL-2 (sel *diploid* paru-paru dari janin *rhesus*). Vaksin virus Dengue-2 tersedia dengan label DEN-2 (PR-159/S-1) lot no: 1 dalam bentuk *lyophilized*, kemasan 3 ml, dengan cara pemberian subkutan, pada legan atas kiri, hasil produksi *Departement of Biologics Research, Walter Reed Army Institute of Research, Washington, D.C* (Bancroft dkk, 1981)<sup>6</sup>

## PENELITIAN VAKSIN DENGUE-2 PADA "RHESUS MONKEY" (SCOTT dkk, 1980)<sup>7</sup>

Pada Tabel 1, 10 *rhesus monkey* (grup A) divaksinasi dengan vaksin Dengue-2 dosis rendah yaitu  $1,2 \times 10^3$  PFU per 0,5 ml dari AFRIMS, dan 5 *rhesus monkey* (grup W) lainnya dengan dosis tinggi yaitu  $3,8 \times 10^4$  PFU per 0,5 ml dari WRAIR secara subkutan. Setelah iminisasi pertama ini, hanya 1 *rhesus monkey* yang menderita viremia yaitu dari kelompok yang divaksinasi dengan dosis tinggi. Ternyata virus yang diketemukan pada *rhesus monkey* dengan viremia tersebut mempunyai sifat-sifat pertumbuhan yang sama dengan strain virus vaksin. Sedangkan imunisasi yang dilakukan tidak menimbulkan gejala penyakit apapun pada *rhesus monkey* tersebut. Seluruh *rhesus monkey* yang menerima vaksin dengan dosis tinggi (W), dan 5 dari 10 penerima vaksin dosis rendah (A) membentuk antibodi (*neutralizing antibodies*). Sifat antibodi vane terbentuk tidak menetap dan timbul pada hari ke 30.

Setelah 4-6 bulan dari vaksinasi I, 9 *rhesus monkey* (4A dan 5W) tersebut diberi 0,5 ml virus Dengue-2 ganas (BM 50-76 :  $1,1 \times 10^5$  PFU; 21868 :  $6 \times 10^5$  PFU; PR 159 :  $3 \times 10^5$  PFU), ternyata antibodi yang sudah terbentuk tidak melindungi atau membebaskan timbulnya viremia. Walaupun

Tabel 1 : Hasil NA (Neutralizing Antibody) terhadap pemberian vaksin/virus DEN-2 pada rhesus monkey (Scott dkk, 1980)\*.

No. Monkey	Vaksinasi I	NA pada 30/60 hari	Vaksin/Virus DEN-2 ganas 4-6 bl vak I	NA pada 30/45 hari	Virus/DEN-2 ganas 10 bl vak II	NA pada 30 hari
1. A. 231	DEN-2 (PR-159/S-1); 1,2 x 10 <sup>3</sup> PFU	<10	BM 50	≥ 640		
2. A. 290		<10	- 76;	≥ 640		
3. A. 293		<10	1,1 x 10 <sup>5</sup>	170		
4. A. 299		140	PFU	≥ 640		
5. A. 294		<10	DEN-2 (PR-159/S-1)	160	BM 50-76;	≥ 640
6. A. 298		<10	S-1)	160	2 x 10 <sup>6</sup>	≥ 640
7. A. 301		50	1,2 x 10 <sup>3</sup>	160	PFU	≥ 640
8. A. 228		20				
9. A. 297		80				
10. A. 315		10				
11. W. 179	DEN-2 (PR-159/S-1); 3,8 x 10 <sup>4</sup> PFU	20	21868; 6 x	≥ 640		
12. W. 792		10	10 <sup>5</sup> PFU	≥ 640		
13. W. 810		200		≥ 640		
14. W. 853 *		220	PR 159;	≥ 640		
15. W. 867		100	3 x 10 <sup>5</sup> PFU	≥ 640		

\* viremia pada hari ke 7.

Tabel 2: Hasil klinis, virologi, dan imunologi dari 6 sukarelawan yang kebal terhadap yellow fever setelah pemberian vaksin DEN-2 (PR-159/S-1). (Bancroft dkk, 1981)<sup>6</sup>

Suka-relawan	Klinis	Titer isolasi virus	Titer NA pada hari ke 0 / 30					YF
			DEN-1	DEN-2	DEN-3	DN-4	YF	
1.	viremia, lekopenia	5,7 x 10 <sup>2</sup> PFU	<10/ 66	<10/ 140	<10/ 16	<10/ 86	72/90	
2.	gatal dan merah pada suntikan demam, lemah, fotofobia, viremia, lekopenia.	8,4 x 10 PFU	<10/ 220	<10/ 400	<10/ 60	<10/ 220	70/90	
3.	lemah	-	33/30	20/20	<10/ <10	10/20	80/70	
4.	sakit kepala, viremia	2,7 x 10 <sup>3</sup> PFU	<10/ 250	<10/ 350	<10/ 75	<10/ 270	23/40	
5.	demam; sakit kepala, bahu, lutut dan mata; rash; viremia; lekopenia	2,2 x 10 <sup>4</sup> PFU	<10/ 170	<10/ 160	<10/ 40	<10/ 140	22/36	
6.	demam, lemah, sakit kepala, fotofobi, sakit otot, viremia	1,6 x 10 <sup>4</sup> PFU	<10/ 33	<10/ 60	<10/ 10	<10/ 20	160/320	

GMT (geometric mean titer) DEN-2 pada hari ke 30 = 180.

begini rhesus monkey yang diimunisasi membentuk antibodi setelah pemberian virus Dengue-2 ganas tersebut dan tidak satupun menunjukkan gejala-gejala penyakit Dengue.

Setelah 4 bulan vaksinasi I, dilakukan vaksinasi ulangan terhadap 3 Rhesus lainnya (grup A) dengan 0,5 ml virus Dengue-2 (1,2 X 10<sup>3</sup>PFU). Antibodi yang terbentuk walaupun dengan

titer rendah, tetapi menetap dan dapat melindungi rhesus monkey tersebut pada pemberian virus Dengue-2 ganas (BM 50-76, 2 X 10<sup>6</sup> PFU) 10 bulan setelah vaksinasi ulangan tersebut.

Sedangkan nyamuk *Aedes aegypti* yang diberi darah rhesus monkey yang sudah divaksinasi dengan Dengue-2 dosis rendah tidak menjadi infeksi.

Dengan tidak adanya efek samping dan gejala-gejala penyakit, kemungkinan kecil vektor menjadi infeksi, dan peningkatan kekebalan setelah imunisasi II, maka vaksin Dengue-2 (PR-159/8-1) dapat dicoba pada manusia.

## PENELITIAN VAKSIN DENGUE 2 PADA MANUSIA

Menurut Schlesinger dkk (1956)<sup>8</sup>, manusia yang mendapat kekebalan dari vaksinasi yellow fever lebih tinggi antibodi neutralizingnya dibandingkan dengan yang tidak divaksinasi yellow fever. Juga infeksi Dengue alamiah menghasilkan titer antibodi yang lebih tinggi pada penderita yang sebelumnya mendapat infeksi Flavivirus lainnya (Scott dkk 1972)<sup>9</sup>. Sedangkan menurut Russell dkk (1973)<sup>10</sup>, infeksi Dengue yang kedua lebih berat penyakitnya dibandingkan dengan infeksi yang pertama. Oleh sebab itu perlu dilakukan penelitian vaksin DEN-2 terhadap manusia yang sebelumnya sudah atau belum mendapat infeksi terhadap Flavivirus (vaksinasi yellow fever). • Penelitian virologi, imunologi, dan klinik dari 6 sukarelawan dewasa yang kebal terhadap yellow fever (Bancroft dkk, 1981)<sup>6</sup>.

Enam sukarelawan dewasa yang mempunyai fisik dan nilai laboratorik normal serta sudah mendapat vaksinasi yellow fever sebelumnya, dan juga tidak mempunyai antibodi DEN-2, diberi vaksinasi 0,5 ml DEN-2. (PR-159/S-1) dengan dosis 4,5 X 10<sup>5</sup> PFU

terhadap sukarelawan I dan sedangkan ke 4 lainnya diberi: 2,5 X 10<sup>5</sup>PFU.

Semua sukarelawan menunjukkan gejala klinis dan yang teringan pada sukarelawan ke 3 yang pernah menderita penyakit Dengue (DEN-4), 11 tahun yang lalu (Tabel 2). 5 sukarelawan menderita viremia pada hari ke 8-9 setelah vaksinasi yang berlangsung selama 1-10 hari. Timbulnya viremia disertai

dengan demam (3 sukarelawan), lekopenia yang sementara (4 sukarelawan), dan rash (1 sukarelawan). Seorang sukarelawan menderita panas, sakit kepala, sakit otot, lemah dan fotofobia yang diduga menderita Demam Dengue (DF) ringan. Ke 5 sukarelawan yang viremik, meningkat antibodi netralisingnya lebih dari 4 kali. Sedangkan sukarelawan ke 3 mempunyai titer antibodi netralising yang rendah (NA = 20) dan menetap, tetapi titer (HIA (*Hemagglutination Inhibiting Antibody*)) meningkat dari < 10 menjadi 40. Isolasi virus diambil dari plasma dengan sifat-sifat seperti virus vaksin. Ternyata vaksinasi *yellow fever* yang didapat terdahulu tidak menghambat infeksi oleh vaksin DEN-2.

Jadi vaksin DEN-2 (PR-159/S-1) cukup aman, infeksius, imupogenik, dan baik untuk menentukan dosis optimal serta respon dari orang-orang dewasa yang belum mendapat kekebalan terhadap Flavivirus.

- Penelitian vaksin *Dungue-2* . Respon dosis vaksin dalam hubungannya dengan status kekebalan *yellow fever* dari sukarelawan dewasa (Scott dkk, 1983)<sup>11</sup>

Vaksin DEN-2 (PR-159/S-1) diteliti pada 38 sukarelawan dewasa untuk dievaluasi keamanan, infektivitas, dan imunogenisitas pada dosis  $10^{1,3} - 10^{5,5}$  PFU. Ke 38 sukarelawan tersebut dikelompokkan dalam: kelompok *Yellow Fever Immune*/WI (20 sukarelawan) yaitu yang mempunyai NA (*Neutralizing Antibody*) terhadap *yellow fever vaksin* (YFV) lebih atau sama dengan 10, dan kelompok *Yellow Fever Nonimmune*/YFN (18 sukarelawan) yaitu dengan NA terhadap YFV kurang dari 10. Vaksin DEN-2 diberikan 0,5 ml, pada setiap sukarelawan dengan dosis yang berbeda (Tabel3).

Ternyata kekebalan yang timbul berhubungan dengan dosis van. diberikan ( $p < 0,001$ ) pada kelompok YFI dan  $ID_{50}$  (*Immunizing Doses*) yang dihitung dengan cara Reed dan Muench<sup>12</sup> adalah  $10^{3,3}$  PFU. Sedangkan pada kelompok YFN kekebalan yang timbul tak berhubungan dengan dosis vaksin, dan  $ID_{50}$  nya tak dapat diperkirakan.

Pada grafik 1 terlihat sukarelawan YFI membentuk NA terhadap DEN-2 dengan titer yang adekuat dan bertahan sampai 3 tahun. Sedangkan sukarelawan YFN membentuk NA lebih rendah dan menghilang dalam 6 bulan pada 9 orang (50%) sukarelawan YFN. Lebih 40 isolasi virus dari 12 sukarelawan, tumbuh invitro dengan sifat-sifat yang sama dengan virus vaksin. Hal ini menunjukkan bahwa virus vaksin tersebut stabil genetiknya. Tanda-tanda klinis yang sering dijumpai adalah lekopenia (55%), *macular rash* (15%), dan demam (10%).

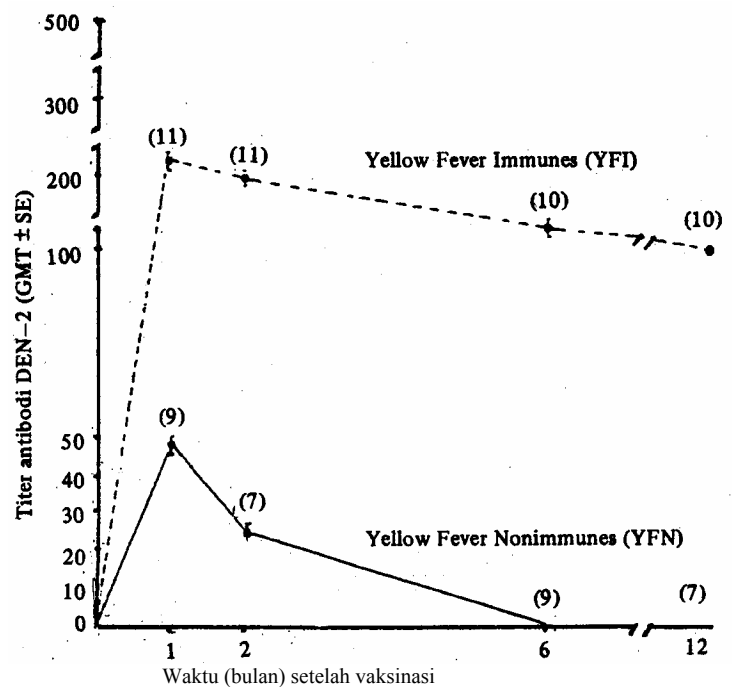
Dari hasil penelitian di atas disimpulkan bahwa vaksin DEN-2 (PR-159/S-1) aman, stabil dan dapat digunakan untuk penelitian yang lebih luas. Perbedaan kekebalan yang disebabkan adanya infeksi Flavivirus sebelumnya, sesuai dan berhubungan dengan beratnya gejala dan timbulnya antibodi terhadap Flavivirus, serta waktu diberikannya YFV. Oleh sebab itu sudah saatnya dilakukan penelitian dengan kontrol-

Tabel 3: Jumlah sukarelawan yang viremia dan NA > 10 Welsh pemberian vaksin DEN-2 (PR-159/S-1) dengan berbagai macam *clods* (Scott dkk, 1983)<sup>11</sup>

Perkiraan dosis	Kelompok YFI*			Kelompok YFN**			Ke 2 kelompok		
	Jml	Viremia (%)	NA > 10 (%)	Jml	Viremia (%)	NA > 10 (%)	Total	Viremia (%)	NA > 10 (%)
$10^{5,3} - 10^{5,5}$	6	6 (100)	6 (100)	4	0	2 (50)	10	6 (60)	8 (80)
$10^{4,4}$	—	—	—	5	3 (60)	3 (60)	5	3 (60)	3 (60)
$10^{3,5} - 10^{3,6}$	5	2 (40)	3 (60)	5	1 (20)	3 (60)	10	3 (40)	6 (60)
$10^{2,5} - 10^{2,7}$	5	0	2 (40)	4	0	1 (25)	9	0	3 (33)
$10^{1,8}$	4	0	0	—	—	—	4	0	0
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>8 (40)</b>	<b>11 (55)</b>	<b>18</b>	<b>4 (22)</b>	<b>9 (50)</b>	<b>38</b>	<b>12 (32)</b>	<b>20 (53)</b>

\* Yellow Fever Immune  
\*\* Yellow Fever Nonimmune

Grafik 1 : Geometric Mean Titer (GMT) Neutralizing Antibody dari penerima vaksin DEN-2(PR-159/S-1) selama 1 tahun (Scott dkk, 1983).



plasebo : *double-blind* yang luas untuk menghindari data yang valid dalam penilaian secara statistik.

- Penelitian vaksin *Dengue-2* : Reaktogenisitas dan Imunogenisitas pada tentara-tentara (Bancroft dkk, 1984)<sup>13</sup>.

Penelitian klinik *double-blind* dengan kontrol plasebo dari vaksin DEN-2 (PR-159/S-1) dilakukan untuk mengetahui reaktogenisitas dan imunogenisitas vaksin tersebut. Sukarelawan yang diteliti harus bebas dan tidak pernah menderita penyakit *Dengue* serta tidak ada antibodi terhadap virus *Dengue* (serotipe 1-4). Mereka dikelompokkan berdasarkan ada tidaknya antibodi terhadap *yellow fever*, dan vaksinasi dengan 0,5 ml vaksin DEN-2 (PR-159/S-1), dengan dosis :  $10^{4,1} - 10^{5,4}$  PFU/0,5 ml (GMD= $iO^{4,9}$  PFU).

Ternyata 90% dari 70 sukarelawan yang kebal terhadap *yellow fever* (NA lebih besar atau sama dengan 20) dan 61% dari 21 sukarelawan yang tidak kebal terhadap *yellow fever* menghasilkan serokonversi terhadap vaksin DEN-2 (NA lebih besar atau sama dengan 20) dalam waktu 6 bulan, dan ini berbeda bermakna :  $p < 0,01$  (Tabel 4).

**Tabel 4. Respon NA (Neutralizing Antibody) dari penerima vaksin terhadap imunisasi DEN-2 (Bancroft dkk, 1984)<sup>13</sup>**

Kelompok berdasarkan adanya antibodi terhadap <i>yellow fever</i>	Jumlah	Jumlah NA > 1 : 20 dalam 6 bulan (%)	P
1. Vaksin DEN-2			
positip	70	63 (90)	<0,01
negatip	28	17 (60,7)	
2. Plasebo			
positip	31	0	
negatip	18	0	
Total	147	80	

Pada Tabel 5 terlihat bahwa puncak titer NA terhadap vaksin DEN-2, lebih tinggi 3 kali pada kelompok yang kebal terhadap *yellow fever* dibandingkan kelompok yang tidak kebal, dan umumnya menetap' minimal selama 18 bulan.

Sukarelawan-sukarelawan yang menghasilkan serokonversi terhadap vaksin DEN-2 lebih sering menderita gejala-gejala sistemik (seperti: menggigil, sakit perut, sakit kepala, demam, keringat pada malam hari, mual-mual, nafsu makan berkurang) dibandingkan yang menerima plasebo ( $p < 0,05$ ).

**Tabel 5. Titer NA (Neutralizing Antibody) dari 80 penerima vaksin DEN-2 (PR-159/S-1)\***

Kelompok berdasarkan adanya antibodi terhadap <i>yellow fever</i>	Jumlah	Titer NA			
		Sebelum vaksinasi	Setelah vaksinasi		
			1 bl	2 bl	3 bl
Positip	63	<10	564	399	149
Negatip	17	<10	117	72	<10

\* Bancroft dkk, 1984.

Dari hasil-hasil penelitian diatas terlihat bahwa untuk mendapatkan kekebalan dari vaksin DEN-2 masih diperlukan imunisasi pendahuluan *yellow fever*, dan ada efek samping yang berhubungan dengan dosis vaksin.

#### **PENELITIAN VAKSIN DENGUE-2 PADA NYAMUK AEDES AEGYPTI (Bancroft dkk, 1982)<sup>14</sup>:**

Dari penelitian terdahulu pada manusia, 5 dari 6 penerima vaksin DEN-2 menderita viremia. Mengingat hal itu dilakukan penelitian untuk mengetahui apakah vektor utama Dengue:

*Aedes aegypti* dapat terinfeksi vaksin virus dengan menghisap penderita viremik dari penerima vaksin yang belum pernah terinfeksi *Flavivirus*, dan dapat menularkan secara invitro (cara Gubler dan Rosen, 1976)<sup>15</sup>. Sifat-sifat pertumbuhan virus hasil isolasi dari nyamuk juga dievaluasi. Antigen dari tubuh nyamuk diketahui dengan cara Kuberski dan Rosen<sup>16</sup>

Dari Tabel 6 terlihat bahwa dari satu koloni nyamuk *Aedes aegypti* yang dilepas menghisap darah penderita viremik, hanya 2 dari 14 nyamuk yang terinfeksi virus vaksin. Virus yang ditemukan dari tubuh nyamuk dan darah penerima vaksin mempunyai sifat yang sama dengan virus vaksin DEN-2. Sedangkan antigen Dengue tak ditemukan pada bagian kepala nyamuk dengan *Direct Immunofluorescence*, dan penularan virus *in vitro* dengan *droplet feeding* tidak ditemukan.

**Tabel 6. Infeksi nyamuk *Aedes aegypti* dengan menghisap darah penerima vaksin DEN-2 (PR-159/S-1) yang viremik (Bancroft dkk, 1982)<sup>14</sup>**

Penerima vaksin	Dosis vaksin PUF/0,5 ml	Hari viremia	** Saat nyamuk menghisap darah			
			Previremia		Selama viremis	
			Kenyang	Infeksi	Kenyang	Infeksi
A.	$2,8 \times 10^4$	10-14	20	0	42	0
B.	$2,8 \times 10^4$	9-15	0	-	72	2
C.	$3,0 \times 10^3$	12,14,16	40	0	0*	-
		Total	60	0	114.	2

\* nyamuk menghisap darah pada hari ke 13.

\*\* jumlah nyamuk.

Dari hasil penelitian diatas ternyata vektor (*Aedes aegypti*) dapat terinfeksi dengan vaksin virus dengan menghisap darah penerima vaksin yang viremik, sedangkan vektor tampaknya tak dapat menularkan, dan virus vaksin berifat stabil.

#### **KESIMPULAN DAN SARAN**

Vaksin virus DEN-2 (PR-159/S-1) hanya memberi kekebalan 61% pada orang dewasa yang tidak mempunyai kekebalan terhadap heterologos *Flavivirus*, kekebalannya hanya berlangsung kurang dari 6 bulan dan tampak *gejala-gejala* Dengue ringan pada penerima vaksin. Sedangkan nyamuk *Aedes aegypti* walaupun dapat terinfeksi setelah menghisap darah penerima vaksin yang viremik tetapi tak dapat menularkan.

Jadi meskipun vaksin DEN-2 (PR-159/S-1) bukan merupakan vaksin yang ideal tetapi masih dapat digunakan untuk orang dewasa yang besar kemungkinannya mendapat infeksi virus Dengue-2. Sedangkan pada orang-orang yang tidak kebal terhadap *flavivirus*, imunisasi *yellow fever* dapat diberikan sebagai imunisasi pendahuluan untuk mendapatkan kekebalan yang maksimal terhadap vaksinasi Dengue-2.

#### **RINGKASAN**

Penelitian vaksin virus DEN-2 (PR-159/S-1) telah dilakukan terhadap *rhesus monkey*, manusia dewasa yang kebal

dan tidak kebal terhadap infeksi Flavivirus (*yellow fever*), serta pada nyamuk *Aedes aegypti*. Dari penelitian-penelitian tersebut, ternyata vaksin virus DEN-2 (PR-159/S-1) hanya memberi kekebalan 61% pada orang dewasa yang tidak mempunyai antibodi (kekebalan) terhadap heterologus Flavivirus, kekebalannya bertahan kurang dari 6 bulan dan tampak gejala-gejala Dengue ringan (seperti: menggigil, demam, sakit kepala, sakit perut; mual-mual dan sebagainya) pada penerima vaksin. Sedangkan pada penerima vaksin yang mempunyai kekebalan terhadap heterologus Flavivirus memberi kekebalan 90% (berbeda bermakna dengan yang tak kebal terhadap heterologus Flavivirus,  $p < 0,01$ ), kekebalannya bertahan cukup lama sampai lebih dari 18 bulan, titer antibodinya 3 kali lebih tinggi dibandingkan yang tidak kebal terhadap heterologus Flavivirus (*yellow fever*), dan hanya beberapa yang mengeluh seperti penyakit Dengue ringan.

Jadi Vaksin virus DEN-2 (PR-159/S-1) adalah vaksin yang tidak ideal.

#### Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada Ibu Dra. Hariyani Marwoto dan Bapak Drh Suharyono MPH atas bimbingan dan sarannya dalam penulisan ini

#### KEPUSTAKAAN

1. Departemen Kesehatan R.I., Direktorat Jenderal PPM & PLP. Demam Berdarah : Diangosa dan Pencegahan penderita 1986.
2. WHO. Dengue Haemorrhagic Fever : Diagnosis, treatment and control Geneva : 1986.
3. Eckels KH, Harrison VR, Summers PL, Russell PK. Dengue-2 vaccine : Preparation from a small-plaque virus clone. *Infect Immun* 1980; 27 (1) : 175-180.
4. Halstead SB. Dengue haemorrhagic fever - a public health problem

- and a field for research. *Bulletin of the WHO* 1980; 58 : 14-45,
5. Eckels KH, Brandt WE, Harmon VR, Wood JM, Russel PK. Isolation of a temperature-sensitive dengue-2 virus under conditions suitable for vaccine development. *Infect Immun* 1976; 14 : 1221-1227.
  6. Bancroft WH, Top FHJr, Eckels KH, Anderson JHJr, McCown JM, Russeel PK. Dengue-2 vaccine : Virological, Immunological, and Clinical Responses of Six Yellow Fever-Immune Recipients. *Infect Immun*, 1981; 31 (2) : 698-703.
  7. Scott TMcN, Nisalak A, Eckels Kill, et al. Dengue-2 vaccine : Viremia and Immune Responses in Rhesus Monkeys. *Infect Immun* 1980; 27(1):181-186.
  8. Schlesinger RW, Gordon I, Frankel JW, et al. Clinical and serologic response of man to immunization with attenuated dengue W yellow fever viruses. *Journal of Immunology* 1956; 77 : 352-364.
  9. Scott RMcN, McCown JM, Russell PK. Human Immunoglobulin specificity after group B arbo rtes infections. *Infect Immun* 1972; 6 : 277-281.
  10. Russell PK, Brandt WE. Immunopathologic processes and viral antigens associated with sequential dengue virus infections. *Petspse Virol* 1975; 7 : 263-277.
  11. Scott R.McN, Eckels KH, Bancroft WH, et al. Dengue-2 vaccine : Dose response in volunteers in relation to yellow fever immune status. *J Infect Dis* 1983; 148 (6) : 1055-1060.
  12. Reed LJ, Muench HA. A simple method for estimating fifty percent end points. *Am J Hyg* 1938; 27 : 493-497.
  13. Bancroft WH, Scott RMcN, Eckels KH, et al. Dengue Virus Type 2 Vaccine : Reactogenicity and Immunogenicity in Soldiers. *The J Infect Dis* 1984; 149 (6) : 1005-1010.
  14. Bancroft WH, Scott RMcN, Brandt WE, et al. Dengue-2 vaccine: Infection of *Aedes aegypti* mosquitoes by feeding on \*antic recipients. *Am J Trop Med Hyg* 1982; 31 (6) : 1229-1231.
  15. Gubler DJ, Rosen L. A simple technique for demonstrating transmission of dengue virus by mosquitoes without the use of vertebrate hosts. *Am J Trop Med Hyg* 1976; 25 : 146-150.
  16. Kuberski TT, Rosen L. A simple technique for the detection of dengue antigen in mosquitoes by immunofluorescence. *Am J Trop Med Hyg* 1977; 26 : 533-537

