

Telaah Sistematis

Imunogenisitas, Keamanan, dan Efikasi Vaksin Malaria: Tinjauan Sistematis dan Network Meta-Analysis dari Uji Klinis Acak Terkontrol

Immunogenicity, safety, and efficacy of malarial vaccines: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials

Fitrandi Kusiyanto Taslim¹, Bagus Hermansyah^{2*}, Dini Agustina³, Vania Yuli Rahmantria¹

¹ Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Kabupaten Jember, 68121

² Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Kabupaten Jember, 68121

³ Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Kabupaten Jember, 68121

Kutipan: Taslim FK., Hermansyah B., Agustina D., Rahmantria VY. Imunogenisitas, Keamanan, dan Efikasi Vaksin Malaria: Tinjauan Sistematis dan Network Meta-Analysis dari Uji Klinis Acak Terkontrol. ASP. Juni 2025; 16(1): 1–12

Editor: Endah Setyaningrum
Diterima: 09 Desember 2024
Revisi: 16 Mei 2025
Layak Terbit: 14 Juli 2025

Catatan Penerbit: Aspirator tetap netral dalam hal klaim yurisdiksi di peta yang diterbitkan dan afiliasi kelembagaan.



Hak Cipta: © 2025 oleh penulis. Jurnal Aspirator diberikan hak untuk menerbitkan berdasarkan lisensi Creative Commons Attribution Share-Alike (CC BY SA) yang memperbolehkan distribusi dan penggunaan artikel ini selama pengakuan yang tepat diberikan kepada

Abstract. Malaria remains a major global health issue, with challenges in existing control methods like insecticide resistance and artemisinin-based therapy failures. Vaccines offer a promising solution to reduce transmission, build herd immunity, and decrease morbidity and mortality, especially in vulnerable populations. This study conducts a network meta-analysis of malaria vaccines to compare their immunogenicity, safety, and efficacy. A systematic review following PRISMA-NMA guidelines was performed using four databases—PubMed, Cochrane Library, ScienceDirect, and Google Scholar—assessing study quality with the Cochrane Risk of Bias 2.0 tool. The analysis, which included over 33,000 participants from 57 clinical trials, revealed that RTS,S/AS01 and RTS,S/AS02 significantly increased antibody titers despite heterogeneity. Safety outcomes showed RTS,S/AS02 and FMP1/AS02 were linked to increased injection site pain, and RTS,S vaccines had a higher risk of fever. R21/Matrix-M showed the highest efficacy in preventing clinical malaria episodes, though data on it were limited. Vaccines like PfSPZ and PvCS had fewer side effects but weaker antibody responses. Overall, RTS,S vaccines were highly immunogenic and effective, though safety profiles varied, and the limited data on certain vaccines like R21/Matrix-M underscored the need for further research to validate their long-term effects.

Keywords: malaria vaccines, immunogenicity, safety, efficacy, network meta-analysis

Abstrak. Malaria tetap menjadi masalah kesehatan global yang signifikan, dengan tantangan terhadap metode pengendalian yang ada, seperti resistensi insektisida dan kegagalan terapi berbasis artemisinin. Vaksin dapat menjadi solusi untuk mengurangi transmisi, membangun kekebalan kelompok, dan menurunkan angka morbiditas dan mortalitas, terutama pada populasi yang rentan. Penelitian ini melakukan network meta-analysis vaksin malaria untuk membandingkan imunogenisitas, keamanan, dan efektivitasnya. Tinjauan sistematis ini mengikuti pedoman PRISMA-NMA dilakukan dengan menggunakan empat basis data—PubMed, Cochrane Library, ScienceDirect, dan Google Scholar—serta menilai kualitas studi menggunakan alat Cochrane Risk of Bias 2.0. Analisis ini melibatkan lebih dari 33.000 peserta dari 57 uji klinis, dan menunjukkan bahwa RTS,S/AS01 dan RTS,S/AS02 secara signifikan meningkatkan titer antibodi meskipun ada heterogenitas. Hasil keamanan menunjukkan bahwa RTS,S/AS02 dan FMP1/AS02 terkait dengan peningkatan rasa sakit di lokasi suntikan, dan vaksin RTS,S memiliki risiko demam yang lebih tinggi. R21/Matrix-M menunjukkan efektivitas tertinggi dalam mencegah episode malaria klinis, meskipun data tentangnya terbatas. Vaksin seperti PfSPZ dan PvCS memiliki efek samping yang lebih sedikit, tetapi respons antibodi yang lebih lemah. Secara keseluruhan, vaksin RTS,S sangat imunogenik dan efektif, meskipun profil keamanannya bervariasi, dan terbatasnya data mengenai beberapa vaksin seperti R21/Matrix-M menunjukkan perlunya penelitian lebih lanjut untuk memvalidasi efek jangka panjangnya..

Kata Kunci: Vaksin malaria, imunogenisitas, keamanan, efikasi, analisis meta-jaringan

*Korespondensi Penulis

Email: bagus_hermansyah@unej.ac.id
Telp: +6281334435333

PENDAHULUAN

Malaria tetap menjadi masalah kesehatan global yang serius, dengan dampak morbiditas dan mortalitas yang besar, terutama di daerah tropis dan subtropis. *Plasmodium falciparum*, parasit penyebab malaria paling mematikan, menyebabkan tingkat patogenisitas dan kematian yang tinggi. Pada tahun 2022, tercatat 249 juta kasus malaria dan 608 ribu kematian di 85 negara, dengan 94% beban malaria berada di kawasan WHO Afrika. Di Indonesia, angka kematian akibat malaria pada kelompok usia <25% meningkat pada tahun 2022 dibandingkan dengan tahun 2015.¹

Pengendalian malaria melibatkan berbagai pendekatan, termasuk pengendalian vektor dan penggunaan obat anti-malaria.^{2,3} Pengendalian vektor melalui kelambu dan penyemprotan insektisida mengalami tantangan seperti resistensi terhadap insektisida dan masalah logistik.^{4,5} Selain itu, penggunaan obat kombinasi artemisinin sebagai pengobatan standar menghadapi ancaman resistensi parasit, terutama di Asia Tenggara, yang dapat mempersulit pengobatan dan meningkatkan risiko penyebaran malaria.

Vaksin malaria menjadi salah satu solusi kunci untuk mengatasi penyakit ini. Dengan menekan jumlah infeksi dan parasit, vaksin dapat membantu mengurangi tingkat penularan malaria.^{6,7} Vaksin juga membantu menurunkan morbiditas dan mortalitas pada populasi rentan, seperti anak-anak dan wanita hamil. Vaksin malaria terbukti hemat biaya karena mengurangi kebutuhan perawatan di rumah sakit dan dapat memberikan perlindungan berkelompok.

Beberapa kandidat vaksin malaria, seperti RTS,S/AS01, telah terbukti efektif dalam uji klinis dan mendapatkan persetujuan dari WHO untuk digunakan di beberapa negara.^{8,9} Meskipun demikian, vaksin malaria belum tersedia secara komersial karena berbagai tantangan. Belum ada tinjauan sistematis yang membandingkan kandidat vaksin malaria secara menyeluruh. Oleh karena itu, *network meta-analysis* (NMA) diperlukan untuk membandingkan kandidat vaksin berdasarkan imunogenisitas, keamanan, dan efikasi guna menentukan pilihan terbaik.

METODE

Strategi pencarian

Empat basis data yang meliputi: PubMed, Cochrane Library, Science Direct, dan Google Scholar dilakukan pencarian pada Rabu, 5 Juni 2024, menggunakan Boolean operator dengan kata kunci utama “vaccine” dan “malaria”. Daftar kata kunci yang digunakan dapat dilihat pada Lampiran 1.

Seleksi studi

Proses seleksi studi dilakukan menggunakan perangkat lunak Rayyan.ai. Proses ini melibatkan penyaringan judul dan abstrak yang dilanjutkan dengan penyaringan teks lengkap. Kriteria inklusi mencakup (1) studi yang melibatkan partisipan manusia dari berbagai usia dan lokasi, (2) mengevaluasi kandidat vaksin malaria pada berbagai fase uji klinis, (3) membandingkan kandidat vaksin dengan plasebo atau perawatan standar, dan (4) melaporkan hasil terkait insiden malaria, efek samping, serta titer antibodi. Sementara itu, kriteria eksklusi meliputi: (1) studi dengan data yang tidak lengkap atau tidak dapat digunakan, (2) studi yang tidak tersedia dalam bentuk full-text, dan (3) studi yang belum melalui proses *peer-review*.

Penilaian kualitas studi

Kualitas penelitian dan risiko bias akan dievaluasi menggunakan *Cochrane Risk of Bias tool* versi 2 (RoB 2). Penilaian risiko bias dilakukan secara independen oleh dua penelaah dan keputusan akhir melalui diskusi bersama apabila terdapat keputusan yang belum disepakati.

Ekstraksi data

Karakteristik dan hasil luaran studi akan diekstraksi. Data ekstraksi meliputi: nama penulis, tahun publikasi, desain studi, negara asal, ukuran sampel, kriteria inklusi-eksklusi, usia, jenis kelamin, deskripsi intervensi, metode pengukuran luaran, dan titik waktu penilaian luaran. Ekstraksi hasil luaran berfokus pada tiga aspek: imunogenisitas, keamanan, dan efikasi

Analisis statistik

Data kuantitatif dianalisis menggunakan aplikasi *Review Manager* (RevMan) versi 5.4.1 dengan model *fixed-effect* dan *random-effect*, serta analisis sensitivitas untuk mengecualikan studi berisiko bias tinggi.¹⁰ *Network meta-analysis* diterapkan dengan menggunakan NMA Studio untuk membandingkan kandidat vaksin malaria, dengan visualisasi jejaring dan *forest plot* untuk interpretasi hasil. CINeMA digunakan untuk menilai kualitas bukti dan risiko bias studi, dengan hasilnya diintegrasikan dalam matriks kontribusi untuk menilai pengaruh studi terhadap temuan keseluruhan.^{11,12}

Protokol penelitian

Protokol untuk tinjauan sistematis saat ini telah terdaftar di PROSPERO (*the International Prospective Register of Systematic Reviews*) pada tanggal 5 Mei 2024 dengan nomor registrasi CRD42024528994.13 Protokol penelitian dapat dilihat pada Lampiran 2.

HASIL

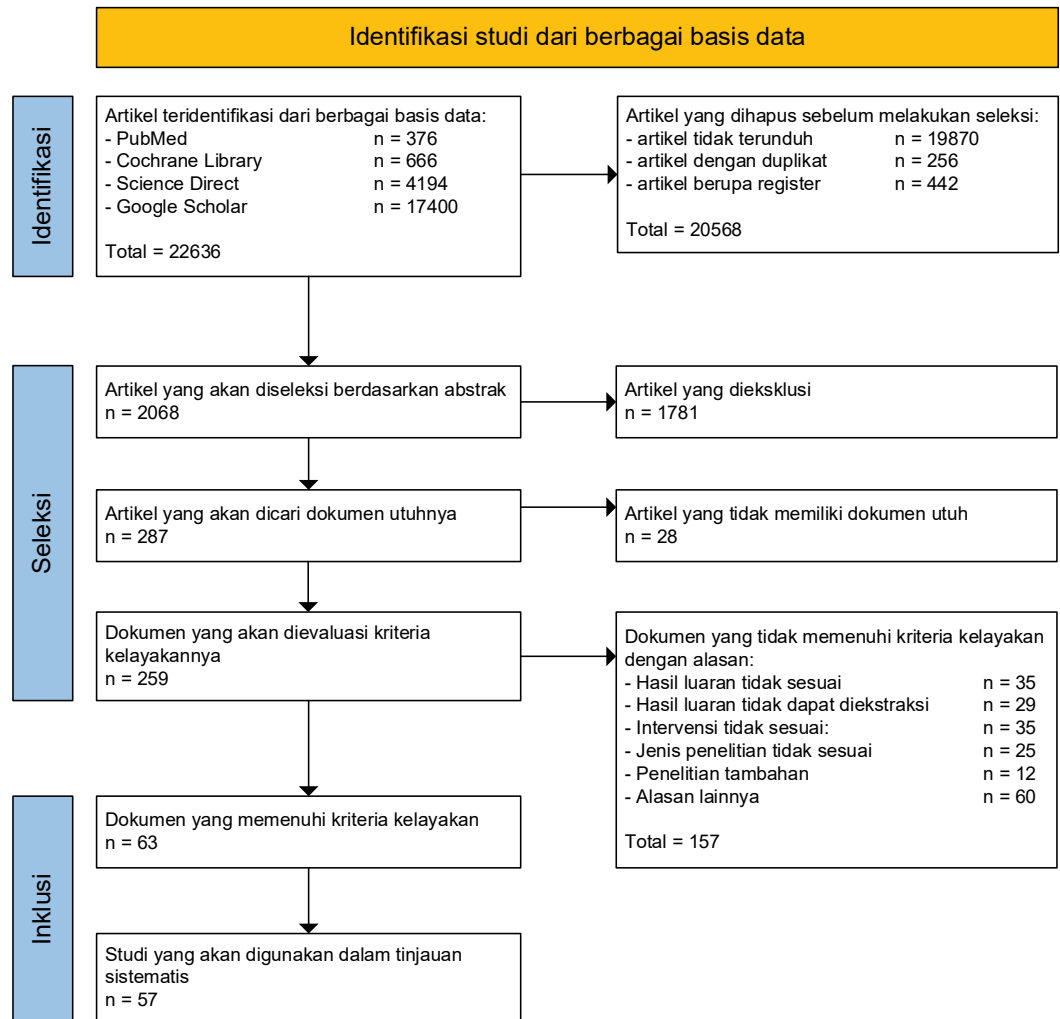
Hasil seleksi studi

Seleksi studi untuk pencarian data dilakukan pada Rabu, 5 Juni 2024 terhadap keempat basis data yang telah ditentukan. Keseluruhan pencarian didapatkan sebanyak 22636 entri dengan rincian sebagai berikut: PubMed (MEDLINE dan Non-MEDLINE) sebanyak 376, Cochrane Library sebanyak 666, Science Direct sebanyak 4194, dan Google Scholar sebanyak 17400. Proses pencarian studi dapat dilihat pada Gambar 1

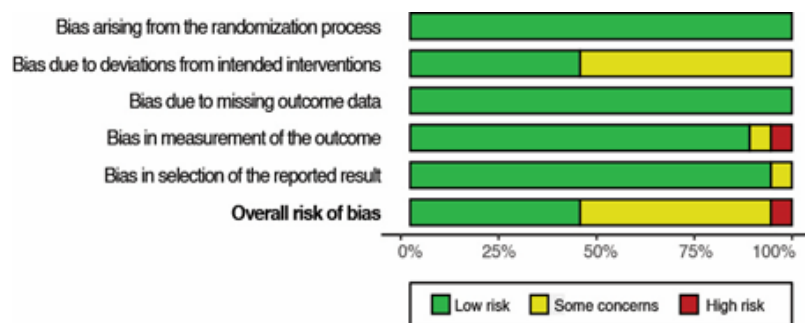
Kualitas studi

Penilaian untuk luaran imunogenisitas

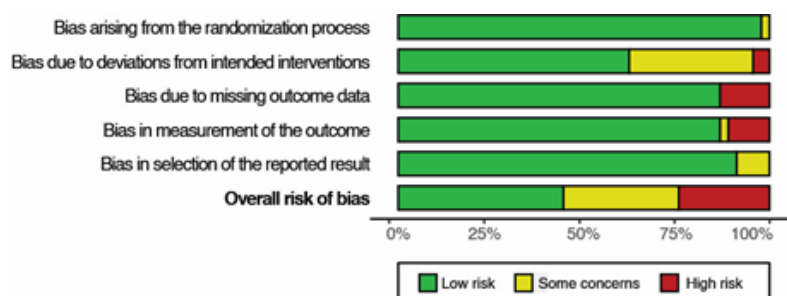
Hasil penilaian untuk luaran imunogenisitas didapatkan 18 studi dengan rincian berikut: 8 studi dengan risiko bias *low* (Bélard et al., 2011; Lell et al., 2009; Macete et al., 2007; Otieno et al., 2016; Ouédraogo et al., 2023; Thera et al., 2006, 2016; Tiono et al., 2014), 9 studi *some concerns* (Abdulla et al., 2008; Agnandji et al., 2010; Alonso et al., 2004; Bougouma et al., 2022; Chitnis et al., 2015; Coulibaly et al., 2022; Leroux-Roels et al., 2014; Owusu-Agyei et al., 2009), dan 1 studi *high* (Creech et al., 2013). Hasil keseluruhan untuk penilaian risiko bias pada luaran imunogenisitas didapatkan 44,44% *low*, 50% *some concerns*, 5,56% *high*. Rincian untuk setiap domain sebagai berikut: domain satu 100% *low*; domain dua 44,44% *low* dan 55,56% *some concerns*; domain tiga 100% *low*; domain empat 88,89% *low*, 5,56% *some concerns*, dan 5,56% *high*; dan domain lima 94,44% *low* dan, 56% *high*. Visualisasi dari hasil penilaian bias untuk luaran imunogenisitas dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 1. Diagram alur penelitian PRISMA 2020



Gambar 2. Summary plot luaran imunogenisitas



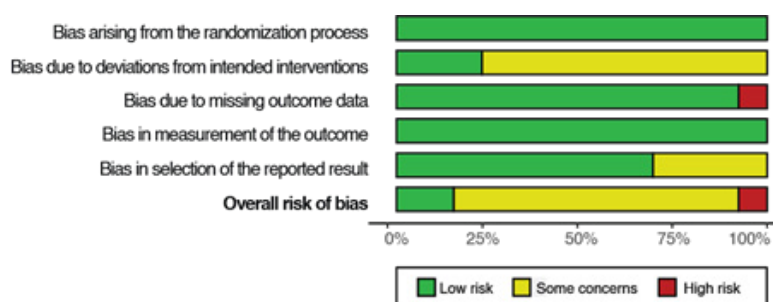
Gambar 3. Summary plot luaran keamanan efek samping lokal dan sistemik

Penilaian untuk luaran keamanan efek samping lokal dan sistemik

Hasil penilaian untuk luaran keamanan efek samping lokal dan sistemik didapatkan 45 studi dengan rincian berikut: 20 studi dengan risiko bias *low* (Aponte et al., 2007; Bojang et al., 2005; Coulibaly et al., 2022; Cummings et al., 2024; Lell et al., 2009; Lusingu et al., 2009; Malkin et al., 2008; Moorthy et al., 2004; Ogutu et al., 2009; Ouédraogo et al., 2023; Sirima et al., 2007, 2009, 2022; Sissoko et al., 2017, 2022; Steinhardt et al., 2020; Sulyok et al., 2021; Tiono et al., 2024), 14 studi *some concerns* (Abdulla et al., 2008; Agnandji et al., 2010; Arévalo-Herrera et al., 2022; Bejon et al., 2008; Bougouma et al., 2022; El Sahly et al., 2010; Mordmüller et al., 2010; Polhemus et al., 2009; Teuscher et al., 1994; Thera et al., 2006, 2008, 2010, 2016; Withers et al., 2006), dan 11 studi *high* (Alonso et al., 2004; Asante et al., 2020; Bojang et al., 2001; Chitnis et al., 2015; Ezoe et al., 2020; Macete et al., 2007; Roestenberg et al., 2008; Stoute et al., 2007; Thera et al., 2011; Urdaneta et al., 1996; Valéa et al., 2018). Hasil keseluruhan untuk penilaian bias pada luaran keamanan efek samping lokal dan sistemik didapatkan 44,44% *low*, 31,11% *some concerns*, 24,44% *high*. Rincian untuk setiap domain sebagai berikut: domain satu 97,78% *low* dan 2,22% *some concerns*; domain dua 62,22% *low*, 33,33% *some concerns*, dan 4,44% *high*; domain tiga 86,67% *low* dan 13,33% *high*; domain empat 86,67% *low*, 2,22% *some concerns*, dan 11,11% *high*; dan domain lima 91,11% *low* dan 8,89% *some concerns*. Visualisasi dari hasil penilaian bias untuk luaran keamanan efek samping lokal dan sistemik dapat dilihat pada Gambar 3.

Penilaian untuk luaran efikasi

Hasil penilaian risiko bias untuk luaran efikasi didapatkan 13 studi dengan rincian berikut: 2 studi dengan risiko bias *low* (Aponte et al., 2007; Laurens et al., 2013), 10 studi *some concerns* (Acosta et al., 1999; Alonso et al., 1994, 2004; Bejon et al., 2008; Bojang et al., 1998; Datto et al., 2024; Polhemus et al., 2009; Valero et al., 1993), dan 1 studi *high* (Abdulla et al., 2008). Hasil keseluruhan untuk penilaian risiko bias pada luaran efikasi didapatkan 15,38% *low*, 76,92% *some concerns*, 7,69% *high*. Rincian untuk setiap domain sebagai berikut: domain satu 100% *low*; domain dua 23,07% *low* dan 76,92% *some concerns*; domain tiga 92,31% *low* dan 7,69% *high*; domain empat 100% *low*; dan domain lima 69,23% *low* dan 30,77% *some concerns*. Visualisasi dari hasil penilaian bias untuk luaran efikasi dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Summary plot luaran efikasi

Karakteristik studi

Total 57 studi memenuhi kriteria kelayakan dan masuk sebagai inklusi dalam tinjauan sistematis ini. Semua studi berjenis RCT. Ekstraksi data dilakukan dengan menghimpun data-data dalam studi kedalam tabel karakteristik dan tabel luaran. Tabel karakteristik untuk studi inklusi berisikan ID (label identifikasi)

studi, negara, grup, intervensi, subjek, umur, unit ukuran umur, jumlah laki-laki, persentase laki-laki, dan lama studi. Tabel ini dapat dilihat pada Lampiran 3. Tabel luaran imunogenisitas berisikan ID studi, jenis IgG, grup, intervensi, waktu, jumlah populasi (N), nilai GMT (*geometric mean titer*), LCI (*lower confidence interval*), dan UCI (*upper confidence interval*), nilai GMT terstandarisasi ($\ln(\text{GMT})$), nilai LCI terstandarisasi ($\ln(\text{LCI})$), nilai UCI terstandarisasi ($\ln(\text{UCI})$), *standard error* (SE), standar deviasi (SD), jumlah populasi efektif (Neff), beda rerata (*meandiff*), beda SD (*SDdiff*) yang dapat dilihat pada Lampiran 4. Tabel luaran keamanan untuk efek samping lokal berisikan ID studi, intervensi, waktu ukur, jenis pelaporan, kelompok, nilai total dan kejadian untuk luaran nyeri dan pembengkakan di lokasi injeksi yang terbagi menjadi data awal dan data konversi. Tabel ini dapat dilihat pada Lampiran 5. Selanjutnya tabel luaran keamanan untuk efek samping sistemik berisikan ID studi, intervensi, waktu ukur, jenis pelaporan, kelompok, nilai total dan kejadian untuk demam dapat dilihat pada Lampiran 6. Terakhir tabel luaran efikasi berisikan ID studi, waktu ukur, intervensi, jumlah total, dan kejadian yang dapat dilihat pada Lampiran 7.

Hasil luaran imunogenisitas

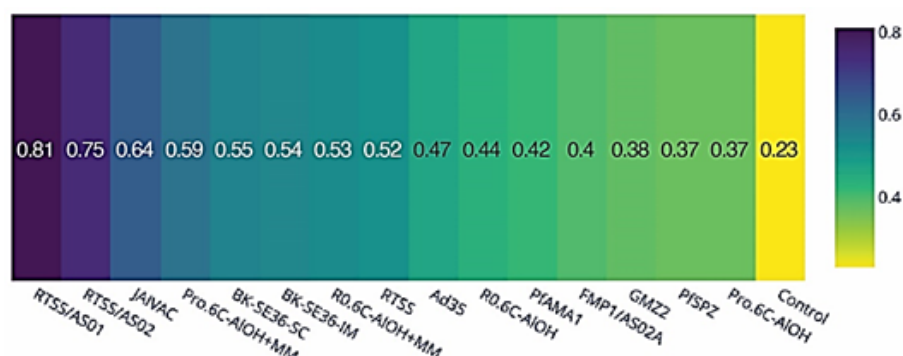
Hasil analisis NMA pada luaran ini didapatkan sebanyak 16 kelompok intervensi dari 26 studi dengan 22 perbandingan *direct* dan 98 perbandingan *indirect*. *Network plot* untuk luaran ini dapat dilihat pada Gambar 5. Tabel hasil perbandingan langsung dan tidak langsung untuk luaran ini dapat dilihat pada Lampiran 8.



Gambar 5. Network plot luaran imunogenisitas

Peta persebaran nilai *p-score* untuk luaran ini berkisar antara 0,23 hingga 0,81 yang menunjukkan adanya variasi yang luas dalam menginduksi titer antibodi IgG. Visualisasi persebaran nilai *p-score* dapat dilihat pada Gambar 6. Intervensi dengan peringkat tinggi seperti RTS,S/AS01 (0,81), RTS,S/AS02 (0,75), dan JAIVAC (0,64) menunjukkan potensi yang baik dalam menginduksi titer antibodi IgG, nilai *p-score* yang tinggi ini juga mengindikasikan efek yang lebih tinggi dibandingkan intervensi yang lain. Intervensi dengan peringkat moderat meliputi ProC6-AIOH+MM (0,59), BK-SE36-SC (0,55), BK-SE36-IM (0,54), R0.6C-AIOH+MM (0,53), RTSS (0,52), dan Ad35 (0,47) yang menunjukkan peningkatan titer antibodi IgG yang moderat. Intervensi dengan peringkat rendah meliputi R0.6C-AIOH (0,44),

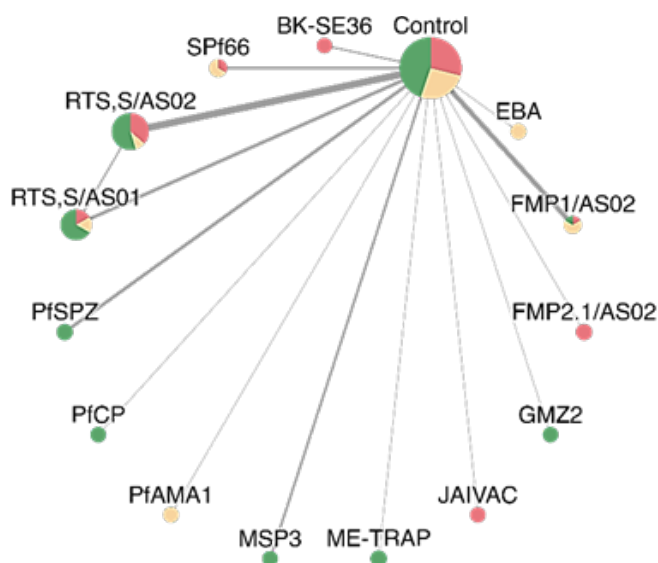
PfAMA1 (0,42), FMP1/AS02A (0,4), GMZ2 (0,38), PfSPZ (0,37), dan Pro.6C-AIOH (0,37) yang sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol. Semakin tinggi nilai p-skor maka secara relatif semakin tinggi kemampuan suatu intervensi dalam meningkatkan titer antibodi IgG.



Gambar 6. Peta peringkat p-score luaran imunogenisitas

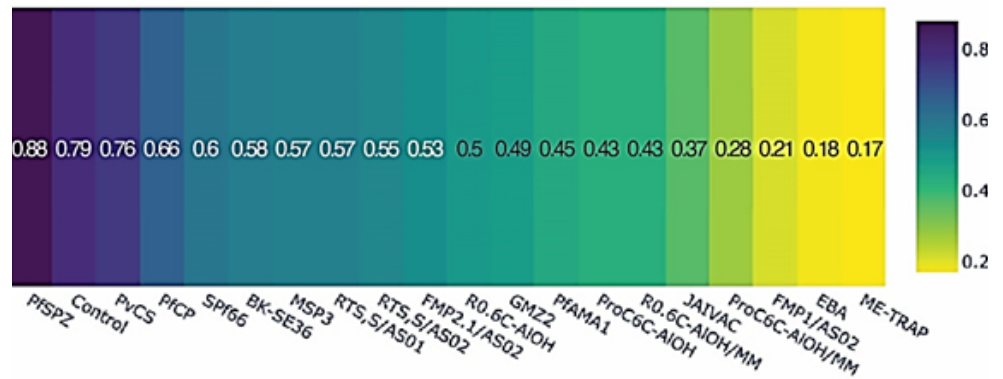
Hasil luaran keamanan efek samping lokal nyeri di lokasi injeksi

Hasil analisis luaran ini didapatkan sebanyak 24 kelompok intervensi dari 46 studi dengan 26 perbandingan *direct* dan 164 perbandingan *indirect*. *Network plot* untuk luaran ini dapat dilihat pada Gambar 7. Tabel hasil perbandingan langsung dan tidak langsung dapat dilihat pada Lampiran 9.



Gambar 7. *Network plot* luaran nyeri di lokasi injeksi

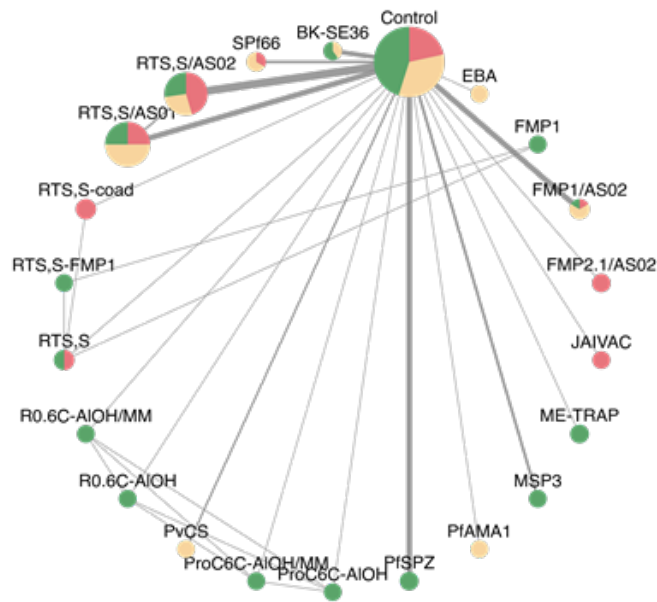
Peta persebaran nilai *p-score* untuk luaran ini berkisar antara 0,17 hingga 0,88, yang menunjukkan variasi luas dalam potensi untuk menyebabkan efek samping nyeri di lokasi injeksi. Visualisasi persebaran nilai *p-score* dan nilai untuk setiap intervensi dapat dilihat pada Gambar 8. Urutan peringkat intervensi untuk luaran adalah sebagai berikut: PfSPZ (0,88), kontrol (0,79), PVCS (0,76), PfCP (0,66), SPf66 (0,6), BK-SE36 (0,58), MSP3 (0,57), RTS,S/AS01 (0,57), RTS,S/AS02 (0,55), FMP2.1/AS02 (0,53), R0.6C-AIOH (0,5), GMZ2 (0,49), PfAMA1 (0,45), Pro.C6C-AIOH (0,43), R0.6C-AIOH/MM (0,43), JAIVAC (0,37), Pro.C6C-AIOH/MM (0,28), FMP1/AS02 (0,21), EBA (0,18), dan ME-TRAP (0,17). Hanya PfSPZ yang memiliki hasil lebih baik dibandingkan kontrol dan hanya PvCS yang memiliki nilai serupa dengan kontrol. Semakin tinggi nilai p-skor maka secara relatif semakin rendah risiko intervensi tersebut untuk menyebabkan efek samping nyeri di lokasi injeksi.



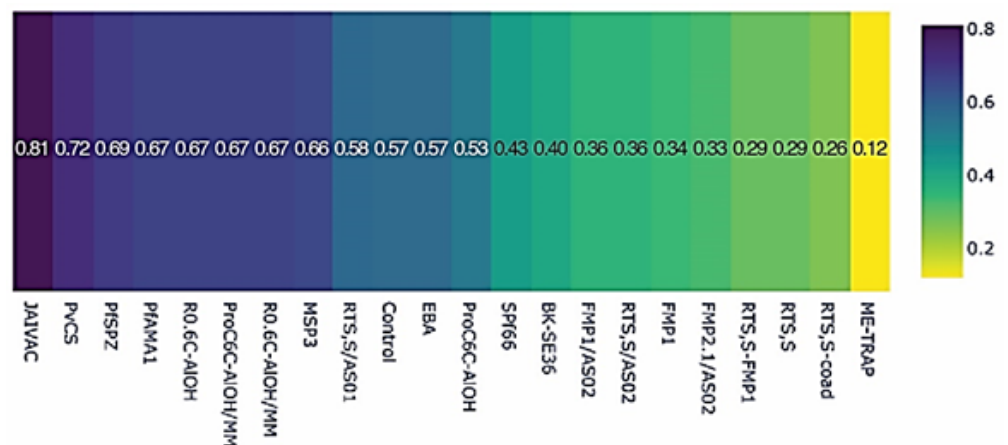
Gambar 8. Peta peringkat p -score luaran nyeri di lokasi injeksi

Hasil luaran keamanan efek samping demam

Hasil analisis pada luaran ini didapatkan sebanyak 22 kelompok intervensi dari 48 studi dengan 30 perbandingan direct dan 201 perbandingan indirect. *Network plot* untuk luaran ini dapat dilihat pada Gambar 9. Tabel hasil perbandingan langsung dan tidak langsung untuk luaran ini dapat dilihat pada Lampiran 10.



Gambar 9. *Network plot* luaran demam

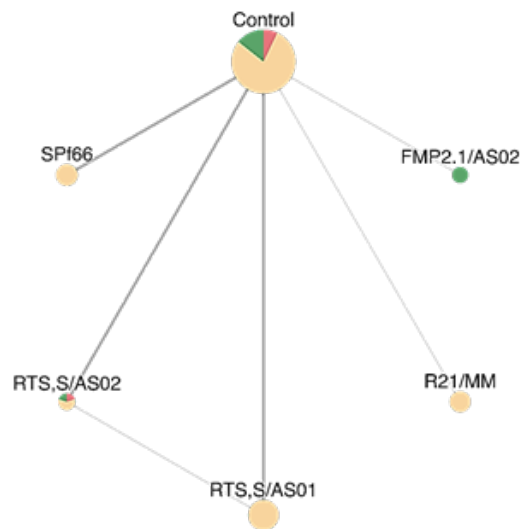


Gambar 10. Peta peringkat p -score luaran demam

Peta peringkat *p-score* untuk luaran ini berkisar antara 0,12 hingga 0,81, menunjukkan variasi dalam menyebabkan demam yang dapat dilihat pada Gambar 10. ME-TRAP (0,12), RTS,S-coad (0,26), dan RTS,S (0,29) memiliki kecenderungan lebih besar untuk menyebabkan demam. *P-score* menengah (0,33-0,67) diamati pada intervensi seperti FMP2.1/AS02 (0,33), RTS,S/AS02 (0,36), dan PfAMA1 (0,67) yang menunjukkan risiko moderat dalam menyebabkan demam. Intervensi dengan *p-score* tinggi yang menunjukkan kemungkinan lebih rendah menyebabkan demam, meliputi PvCS (0,72), JAIVAC (0,81), dan PfSPZ (0,69). Semakin tinggi nilai *p-score* maka semakin rendah risiko intervensi untuk menimbulkan demam relatif dengan intervensi lain.

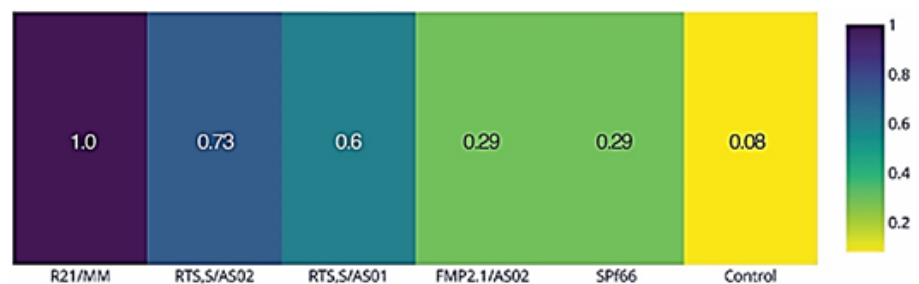
Hasil luaran efikasi

Hasil analisis pada luaran ini didapatkan sebanyak 6 kelompok intervensi dari 13 studi dengan 7 perbandingan direct dan 8 perbandingan indirect. *Network plot* untuk luaran ini dapat dilihat pada Gambar 11. Tabel hasil perbandingan langsung dan tidak langsung untuk luaran ini dapat dilihat pada Lampiran 11.



Gambar 11. Network plot luaran efikasi

Peta peringkat *p-score* untuk luaran efikasi ini berkisar antara 0,08 hingga 1,00, yang menunjukkan variasi substansial dalam efektivitas dapat dilihat pada Gambar 12. Vaksin dengan *p-score* tertinggi adalah R21/MM (1,00) disusul dengan RTS,S/AS02 (0,73) dan RTS,S/AS01 (0,6) yang menunjukkan efikasi signifikan. FMP2.1/AS02 (0,29) dan SPf66 (0,29) yang menunjukkan efikasi rendah. Semakin tinggi nilai *p-score* maka secara relatif nilai efikasi intervensi tersebut lebih tinggi dibandingkan intervensi dengan nilai *p-score* dibawahnya.



Gambar 12. Peta peringkat *p-score* luaran efikasi

PEMBAHASAN

Penelitian ini berfokus pada tinjauan sistematis dan *network meta-analysis* yang bertujuan untuk membandingkan dan mengevaluasi imunogenisitas, keamanan, dan efikasi dari berbagai kandidat vaksin malaria. Analisis ini mencakup data lebih dari 33.000 partisipan di 57 uji klinis berbeda. Sehingga diharapkan dapat memberikan perbandingan yang meluas terhadap kandidat vaksin yang ada.

Dalam hal imunogenisitas, didapati tingkat heterogenitas yang signifikan ($\tau^2 = 7,67$) di seluruh penelitian, yang menunjukkan variabilitas dalam respons antibodi. Intervensi seperti RTS,S/AS01 dan RTS,S/AS02 menunjukkan hasil yang signifikan secara statistik dengan memberikan respons peningkatan titer antibodi yang tinggi. Hasil ini sejalan dengan temuan oleh Leroux-roels et al., yang menunjukkan bahwa vaksin RTS,S/AS01 dan RTS,S/AS02 mampu menghasilkan titer antibodi yang lebih tinggi dibandingkan dengan RTS,S tanpa adjuvan.¹⁴

Pada luaran keamanan, terdapat dua luaran yang diteliti. Pertama, efek samping nyeri di lokasi injeksi dan efek samping sistemik demam. Hasil analisis efek samping nyeri di lokasi injeksi menunjukkan tingkat heterogenitas yang moderat ($\tau^2 = 0,49$). Meskipun banyak intervensi yang tidak menunjukkan peningkatan rasa sakit yang signifikan, vaksin seperti RTS,S/AS02 dan FMP1/AS02 dikaitkan dengan kemungkinan rasa sakit yang lebih tinggi.

Pada analisis efek samping demam didapatkan heterogenitas yang tinggi ($\tau^2 = 0,91$), yang mencerminkan variabilitas substansial di seluruh studi. Meskipun RTS,S/AS01 dan RTS,S/AS02 menunjukkan peningkatan risiko demam yang ringan, vaksin seperti ME-TRAP memiliki kemungkinan yang jauh lebih tinggi untuk menyebabkan demam. Demikian pula, ME-TRAP juga menunjukkan peningkatan risiko sakit kepala secara signifikan, sementara vaksin lainnya, seperti PfSPZ, PfAMA1, dan RTS,S, menunjukkan hasil yang tidak konsisten.¹⁵

Analisis efikasi vaksin dalam mencegah episode malaria klinis menunjukkan bahwa R21/MM (0,37 [0,27, 0,49]) adalah vaksin yang paling efektif, diikuti oleh RTS,S/AS02 dan RTS,S/AS01 dengan variabilitas minimal di seluruh penelitian ($\tau^2 = 0,02$). Namun data terkait R21/MM masih terbatas, dan tidak ada penelitian inklusi dalam tinjauan ini yang memberikan informasi terkait imunogenisitas dan keamanannya. Untuk vaksin RTS,S didapati bahwa formulasi AS01 dan AS02 signifikan dalam menginduksi respons antibodi. Meskipun demikian, dalam hal keamanan, ada perbedaan penting antara kedua adjuvan tersebut. Adjuvan AS02 dikaitkan dengan insiden nyeri di lokasi injeksi yang lebih tinggi dibandingkan adjuvan AS01. Berbeda dengan vaksin seperti PvCS dan PfSPZ yang menunjukkan tingkat nyeri lebih rendah dibandingkan kontrol namun memiliki efek yang kurang dalam menginduksi titer antibodi yang kuat. Data keamanan lainnya menunjukkan bahwa vaksin tertentu seperti FMP1/AS02 dan ME-TRAP dikaitkan dengan kejadian efek samping yang lebih tinggi.

Temuan dari meta-analisis ini menunjukkan bahwa meskipun vaksin tertentu, terutama RTS,S/AS01, RTS,S/AS02, dan R21/MM, memberikan imunogenisitas yang kuat dan efikasi dalam pencegahan malaria, masing-masing vaksin memiliki tingkat dan profil efek samping yang berbeda-beda. Vaksin RTS,S/AS01 dan RTS,S/AS02 cenderung memiliki risiko ringan dalam menyebabkan demam, namun kemungkinan nyeri di lokasi injeksi lebih tinggi dibanding jenis vaksin lainnya. Sementara itu, meskipun R21/MM menunjukkan efektivitas yang lebih tinggi dibandingkan RTS,S/AS01 dan RTS,S/AS02, profil efek samping dan keamanannya masih perlu diteliti lebih lanjut.

KESIMPULAN

Tinjauan sistematis dan network meta-analysis ini menunjukkan bahwa dari 27 jenis vaksin malaria dan kombinasi adjuvan yang dianalisis, RTS,S/AS01 adalah intervensi paling unggul dan konsisten, dengan imunogenisitas tinggi, efikasi yang baik, serta profil keamanan yang lebih dapat ditoleransi. Formulasi RTS,S/AS02 juga menunjukkan imunogenisitas dan efikasi yang baik, namun memiliki risiko efek samping yang lebih tinggi, terutama demam. Vaksin R21/MM menunjukkan efikasi yang sangat tinggi, tetapi terbatasnya data imunogenisitas dan keamanan menyulitkan penilaian penuh. Di sisi lain, vaksin PvCS memiliki toleransi yang baik terhadap efek samping, tetapi kekurangan data efikasi menciptakan kesenjangan dalam evaluasinya. Vaksin PfSPZ, meskipun memiliki profil keamanan yang sangat baik, juga terkendala oleh kurangnya data efikasi yang membatasi penilaiannya. Meskipun demikian, tidak ada satu vaksin yang superior di semua aspek, sehingga diperlukan bukti ilmiah lebih lanjut dan penelitian lanjutan untuk menghasilkan vaksin malaria yang optimal dalam semua aspek.

KONTRIBUSI PENULIS

Peran penulis pada artikel ini, yaitu Fitrandi Kusiyo Taslim, Bagus Hermansyah, Dini Agustina dan Vania Yuli Rahmantria berperan sebagai kontributor utama (equal contribution). Detail kontribusi setiap penulis dapat dilihat pada rincian berikut:

Peran Kontribusi	Kontributor
Konsep	Fitrandi Kusiyo Taslim
Analisis Data	Fitrandi Kusiyo Taslim
Investigasi	Fitrandi Kusiyo Taslim, Vania Yuli Rahmantria
Metodologi	Fitrandi Kusiyo Taslim
Supervisi	Bagus Hermansyah, Dini Agustina
Validasi	Bagus Hermansyah, Dini Agustina
Visulisasi	Fitrandi Kusiyo Taslim
Menulis dan membuat draf	All of the authors

DAFTAR RUJUKAN

1. WHO. World malaria report 2023 [Internet]. 2023. 283 p. Available from: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>
2. Hadebe MT, Malgwi SA, Okpeku M. Revolutionizing Malaria Vector Control: The Importance of Accurate Species Identification through Enhanced Molecular Capacity. *Microorganisms*. 2024;12(1).
3. Keita M, Sogoba N, Kané F, Traoré B, Zeukeng F, Coulibaly B, et al. Multiple Resistance Mechanisms to Pyrethroids Insecticides in *Anopheles gambiae* sensu lato Population from Mali, West Africa. *J Infect Dis*. 2021;223(Suppl 2):S81–90.
4. Lindsay SW, Thomas MB, Kleinschmidt I. Threats to the effectiveness of insecticide-treated bednets for malaria control: thinking beyond insecticide resistance. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2021 Sep 1;9(9):e1325–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34216565/>

5. Pryce J, Medley N, Choi L. Indoor residual spraying for preventing malaria in communities using insecticide-treated nets. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2022 Jan 17;2022(1). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012688.pub3>
6. Duffy PE. Current approaches to malaria vaccines [Internet]. Vol. 70, *Current Opinion in Microbiology*. Elsevier Ltd; 2022. p. 102227. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11127243/>
7. Kessy EJ, Olotu AI. Controlled human malaria infection: overview and potential application in the evaluation of transmission-blocking interventions in malaria-endemic areas. *Malar J* 2025 241 [Internet]. 2025 Feb 1;24(1):1–13. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-025-05277-x>
8. Dicko A, Ouedraogo JB, Zongo I, Sagara I, Cairns M, Yerbanga RS, et al. Seasonal vaccination with RTS,S/AS01E vaccine with or without seasonal malaria chemoprevention in children up to the age of 5 years in Burkina Faso and Mali: a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2024 Jan 1;24(1):75–86. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S1473309923003687>
9. Syed YY. RTS,S/AS01 malaria vaccine (Mosquirix®): a profile of its use. *Drugs Ther Perspect Ration drug Sel use* [Internet]. 2022 Sep 1;38(9):373–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36093265/>
10. Review Manager (RevMan) [computer program]. The Cochrane Collaboration; 2020.
11. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. *Campbell Syst Rev* [Internet]. 2020 Mar 11;16(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cl2.1080>
12. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLOS Med* [Internet]. 2020 Apr 3;17(4):e1003082. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1003082>
13. Fitrandi T, Bagus H, Dini, Agustina Vania R. Comparative efficacy, safety, and immunogenicity of malarial vaccines: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Internet]. 2024 [cited 2024 May 16]. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/528994>
14. Leroux-Roels G, Leroux-Roels I, Clement F, Ofori-Anyinam O, Lievens M, Jongert E, et al. Evaluation of the immune response to RTS,S/AS01 and RTS,S/AS02 adjuvanted vaccines: randomized, double-blind study in malaria-naïve adults. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2014 Aug 1;10(8):2211–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25424924/>
15. Chutiyami M, Saravanakumar P, Bello UM, Salihu D, Adeleye K, Kolo MA, et al. Malaria vaccine efficacy, safety, and community perception in Africa: a scoping review of recent empirical studies. *Infection* [Internet]. 2024 Oct 1;52(5):2007–28. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-024-02196-y>