

Article Review: Development of a New Type of TB Vaccine as a Replacement for the BCG Vaccine

B. Novia Rahmadita Sutanti^{1*}, Ika Salsabila Ramdha¹, Alpa Alfi Rizki¹, Latifa Rahma Putri¹, Neli Aulia Lestari¹, Ninda Syaharani¹, Anggit Listyacahyani Sunarwidhi¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia;

Article History

Received : November 26th, 2025

Revised : December 03th, 2025

Accepted : December 06th, 2025

*Corresponding Author: **B. Novia Rahmadita Sutanti**, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia; Email: tantyajja@gmail.com

Abstract: Tuberculosis (TB) remains a significant global public health threat. The existing BCG vaccine has limited effectiveness, particularly in preventing pulmonary TB in adults. This study aims to review the recent developments in the creation of new TB vaccines as alternatives to BCG. This research employs a systematic review method by collecting articles from the Google Scholar database. Inclusion criteria included articles published between 2014-2024 that are relevant to the development of new TB vaccines. Data analysis was conducted descriptively to identify potential vaccine candidates. Several new TB vaccine candidates have shown promising results, including TAT-Ag85B, MTBVAC, rBCG-LTAK63, and subunit vaccines such as Ag85A and LT70. These vaccines demonstrated increased immune responses and better protection compared to BCG in preclinical trials. Innovative approaches like the use of nanocarriers and prime-boost strategies also show potential in enhancing vaccine efficacy. The development of new TB vaccines indicates significant progress with several potential candidates that could replace or complement the BCG vaccine. However, further research is needed to evaluate the efficacy and safety of these vaccines in clinical trials in humans before they can be widely implemented.

Keywords: BCG, new vaccine development, tuberculosis, subunit vaccines, vaccine alternatives.

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang dan memiliki sifat tahan terhadap asam, sehingga dikenal sebagai Basil Tahan Asam (BTA). Berdasarkan data dari World Health Organization (WHO), Tuberkulosis (TB) kini menjadi ancaman global karena hampir sepertiga populasi dunia telah terinfeksi. Sebanyak 95% kasus TB dan 98% kematian akibat TB terjadi di negara-negara berkembang. TB merupakan penyebab utama kematian di antara penyakit menular dan menduduki peringkat ketiga dari 10 penyakit paling mematikan di Indonesia, dengan angka

kematian mencapai 100.000 jiwa per tahun (Fransiska & Hartati, 2019).

Berbagai cara penanganan dan pengendalian tuberkulosis telah dilakukan berbagai pihak baik skala nasional maupun internasional. Upaya menekan angka kematian dan kesakitan akibat tuberkulosis, vaksinasi BCG dijadikan bagian dari program imunisasi wajib bagi anak-anak di Indonesia. Menurut *National Health Service* (NHS), vaksin BCG mengandung strain bakteri TB yang telah dilemahkan. Bakteri ini berfungsi untuk merangsang sistem kekebalan tubuh, sehingga mampu melawan infeksi TB tanpa menyebabkan penyakit TB itu sendiri (Saidah et al., 2023).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa vaksin BCG efektif dalam mencegah TB

meningitis dan TB pada anak-anak, tetapi tidak mampu memberikan perlindungan terhadap infeksi primer TB (Dockrell & Smith, 2017). Selain itu, vaksin BCG juga tidak mampu mencegah terjadinya infeksi paru laten. Efikasi vaksin ini terhadap infeksi TB paru sangat beragam, dengan tingkat perlindungan kurang dari 80%. Kurangnya ketersediaan vaksin TB generasi baru yang lebih efektif dan efisien menjadi alasan dilakukannya upaya-upaya pengembangan vaksin TB yang lebih baik (Sathkumara *et al.*, 2019). Berdasarkan temuan permasalahan tersebut, penulis tertarik melakukan studi literature review tentang pengembangan vaksin TB jenis baru sebagai pengganti vaksin BCG. Literature review ini bertujuan untuk meninjau perkembangan terbaru dalam pembuatan vaksin TB baru sebagai alternatif BCG.

Bahan dan Metode

Metode penelitian yaitu tinjauan sistematis, dengan mengumpulkan berbagai artikel penelitian dari database Google Scholar. Literatur yang digunakan mencakup dua bahasa, yaitu literatur bahasa Inggris dan bahasa

Indonesia. Strategi pencarian yang digunakan dengan kata kunci seperti: vaccines; tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; BCG; new vaccines. Setelah artikel terkumpul lalu dilakukan peninjauan ulang artikel yang telah diterbitkan untuk menghasilkan analisis baru berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Data yang dikumpulkan diseleksi berdasarkan kriteria inklusi, yaitu artikel yang diterbitkan antara tahun 2014-2024 dan relevan dengan pengembangan vaksin baru sebagai pengganti BCG. Kriteria eksklusi mencakup artikel yang tidak tersedia dalam bentuk teks lengkap atau yang diterbitkan sebelum tahun 2014. Selanjutnya, peneliti menganalisis artikel yang memenuhi kriteria dan menarik kesimpulan mengenai vaksin baru yang berpotensi menggantikan BCG.

Hasil dan Pembahasan

Hasil

Hasil pengumpulan data artikel melalui metode tinjauan sistematis diperoleh 10 artikel. Artikel ini berkaitan dengan penemuan berbagai vaksin sebagai pengganti vaksin BCG. Lebih jelas dilampirkan pada tabel 1.

Tabel 1. Penemuan Berbagai Vaksin Sebagai Pengganti Vaksin BCG

Vaksin	Metode	Hasil	Referensi
TAT-Ag85B	Protein rekombinan Ag85B yang difusikan dengan TAT (TAT-Ag85B), yang digunakan sebagai vaksin untuk menginokulasi tikus yang terinfeksi <i>M. tuberculosis</i> .	IgG2a dalam serum, IFN- γ atau TNF α yang dihasilkan oleh sel-sel limpa meningkat secara signifikan pada tikus yang diinokulasi dengan TAT-Ag85B. Selain itu, inokulasi TAT-Ag85B secara signifikan mengurangi <i>M. tuberculosis</i> baik di paru-paru maupun limpa.	(Dong <i>et al.</i> , 2015)
Ag85B	Pembentukan protein rekombinan Ag85B yang dilakukan dengan pengklonaan dan ekspresi gen Ag85B pada galur sel mamalia	Hasil analisis western blot menunjukkan gen target berukuran 30 kDa tersekresi pada media kultur dari sel mamalia yang ditranfeksi. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa protein rekombinan Ag85B memiliki potensi sebagai kandidat vaksin baru untuk TB.	(Pambudi <i>et al.</i> , 2020)
MTBVAC	MTBVAC dikembangkan isolat klinis <i>M.tuberculosis</i> Mt103 yang mengalami penghapusan gen <i>phoP</i> dan <i>fadD26</i> lalu diuji kemampuan perlindungan dan keamanannya pada tikus.	Vaksinasi dengan MTBVAC, MTBVAC-L2, dan MTBVAS-L3 memberikan perlindungan yang lebih baik terhadap TB dibandingkan vaksin BCG pada tikus imunokompeten dimana MTBVAC memberikan profil keamanan terbaik.	(Pérez <i>et al.</i> , 2020)

RUTI	Vaksin RUTI diuji melalui uji mycobacterial growth inhibition assay (MGIA) secara <i>ex vivo</i>	Vaksin RUTI mampu menginduksi penghambatan mikrobakteri dan menghasilkan perubahan signifikan menjadi fenotipe monosit Ly6C- di limpa tikus.	(Prabowo et al., 2019)
Ag85A	Kompleks antigen 85 (Ag85) yang dimuat dalam nanocarrier membentuk immunostimulating complex diuji pada tikus	Hasil pemberian kompleks Ag85 yang dimuat dalam nanocarrier membentuk immunostimulating complex menunjukkan perbaikan signifikan dalam respon imun humoral dan seluler pada tikus uji	(Pabreja et al., 2016)
rBCG-LTAK63	Strain <i>Mycobacterium bovis</i> BCG Moreau digunakan untuk memproduksi BCG rekombinan, sedangkan <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv digunakan dalam uji dan eksperimen imunologi pada tikus betina BALB/c berusia 5-7 minggu, dan nantinya dievaluasi respons imun sebelum dan sesudah tantangan.	Hasil uji menunjukkan bahwa rBCG-LTAK63 memberikan perlindungan lebih baik dibandingkan BCG, dengan meningkatkan infiltrasi neutrofil dan makrofag, serta produksi Nitric Oxide dan Hidrogen Peroksida. rBCG-LTAK63 juga meningkatkan jumlah CD4+ dan CD8+ T cell, serta profil sitokin Th1/Th17 jangka panjang. Pada hari ke-15 setelah tantangan, tikus yang diimunisasi dengan rBCG-LTAK63 menunjukkan peningkatan TNF- α dan sel T multifungsi, menunjukkan respons imun lebih kuat dan perlindungan superior terhadap TB	(Carvalho Dos Santos et al., 2020)
rBCG-EPCP009, BCG Prime-EPCP009 Booster, and EPCP009 Protein	Tiga strategi imun menggunakan empat antigen pelindung (ESAT6, CFP-10, nPPE18, nPstS1) dikembangkan untuk kandidat vaksin rBCG-EPCP009, protein subunit EPCP009, dan BCG prime-EPCP009. Efek kekebalan pada tikus Balb/c dievaluasi melalui respons humoral, seluler, dan kemampuan sel limpa menghambat pertumbuhan mikobakteri <i>in vitro</i> .	Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada minggu ke-8 dan ke-12 setelah imunisasi awal, tikus yang diinokulasi dengan penguat protein EPCP009 prime-BCG menunjukkan peningkatan signifikan dalam tingkat IFN- γ spesifik PPD dan EPCP009, serta peningkatan IL-2, TNF- α , IL-17, GM-CSF, dan IL-12. Selain itu, rasio sel TCM IFN- γ +CD4+:IL-2+CD8+ lebih tinggi dibandingkan kelompok lain. Rasio IgG2a/IgG1 spesifik EPCP009 juga sedikit lebih tinggi pada kelompok ini. Uji <i>in vitro</i> menunjukkan bahwa limpa tikus dari kelompok ini menghambat pertumbuhan <i>Mycobacterium tuberculosis</i> lebih efektif dibandingkan dengan kelompok lainnya. Temuan ini mengindikasikan bahwa penguat protein EPCP009 prime-BCG memiliki imunogenisitas yang lebih baik dan potensi dalam pengembangan vaksin TB yang lebih efektif.	(R. Wang et al., 2023)
LT70	Penelitian ini mengembangkan protein multistage LT70 (ESAT6-Ag85B-MPT64(190–198)-Mtb8.4-Rv2626c) dengan	Hasil penelitian menunjukkan bahwa LT70 dapat diproduksi secara stabil dalam <i>Escherichia coli</i> dan dimurnikan melalui salting-out dan kromatografi.	(Liu et al., 2016)

berat molekul 70 kDa dari gabungan beberapa antigen. Respon sel T manusia terhadap LT70 dan antigen lainnya dianalisis, serta evaluasi respon imun LT70 pada adjuvan DDA dan Poly I:C serta kemanjuran protektifnya terhadap infeksi *M. tuberculosis* pada tikus C57BL/6.

LT70 dikenali oleh sel T manusia dari pasien TB dan individu terinfeksi laten *M. tuberculosis*. Vaksin subunit LT70 menghasilkan kekebalan yang kuat dan efikasi perlindungan lebih tinggi ($5,41 \pm 0,37$ Log₁₀ CFU di paru-paru) dibandingkan vaksin Bacillus Calmette-Guerin ($6,01 \pm 0,33$ Log₁₀ CFU) dan kontrol PBS ($6,53 \pm 0,26$ Log₁₀ CFU) pada 30 minggu pascavaksinasi ($p < 0,05$). Temuan ini menjadikan LT70 sebagai kandidat vaksin subunit yang menjanjikan untuk infeksi *M. tuberculosis*.

multi-epitope vaccine

Penelitian ini menerapkan strategi imunoinformatika untuk menghasilkan imunisasi multi-epitop yang memadai terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) dengan menggunakan lima protein antigenik. Epitop sel B, *cytotoxic T lymphocyte* (CTL), dan *T helper lymphocyte* yang potensial diprediksi dari protein yang dimaksud dan dikombinasikan dengan adjuvan ribosomal 50 s L7/L12, kemudian vaksin dirancang.

Profil fisikokimia vaksin menunjukkan sifat antigenik, larut, dan tidak alergi. Sementara itu, docking, simulasi dinamika molekuler, dan analisis dinamika esensial mengungkapkan bahwa struktur vaksin multi-epitop berinteraksi kuat dengan *Toll-like receptors* (TLR2 dan TLR3). Analisis MM-PBSA dilakukan untuk memastikan energi bebas ikatan antar molekul dalam sistem dengan akurat. Simulasi imun diterapkan pada vaksin untuk memprediksi profil imunogeniknya. Terakhir, *in silico* cloning digunakan untuk memvalidasi efikasi vaksin. Analisis imunoinformatika menunjukkan bahwa vaksin multi-epitop ini berpotensi menginduksi respons imun spesifik, menjadikannya kandidat potensial melawan Mtb.

(Sethi et al., 2024)

Intranasal delivery of Ad-AE-R2

Menilai imunogenisitas dan efikasi protektif dari vaksin adenovirus rekombinan yang mengekspresikan dua protein fusi, Ag85B-ESAT6 (AE) dan Rv2031c-Rv2626c (R2), yang berasal dari antigen multi-tahap *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) melalui pemberian intranasal pada tikus.

Pemberian intranasal Ad-AE-R2 menginduksi imunitas mukosa dan sistemik yang tahan lama, dengan preferensi aktivasi imunitas sel T CD8+ yang ditunjukkan melalui akumulasi dan retensi sel T CD8+ di cairan lavage bronkoalveolar (BALF), paru-paru, dan limpa, serta pembentukan sel T CD8+ *tissue-resident memory* (TRM) di jaringan BALF dan paru-paru. Dibandingkan dengan imunisasi subkutan menggunakan Bacillus Calmette-Guerin (BCG), Ad-AE-R2 memberikan perlindungan yang lebih unggul terhadap tantangan BCG dosis tinggi melalui intratrakeal, terutama dalam melindungi paru-paru tikus.

(L. Wang et al., 2024)

Pembahasan

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang dan memiliki sifat tahan terhadap asam, sehingga dikenal sebagai Basil Tahan Asam (BTA) (Fransiska & Hartati, 2019). *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) merupakan vaksin yang berasal dari bakteri hidup yang dilemahkan dan dapat bertahan selama beberapa tahun setelah dilakukan vaksinasi. Imunisasi merupakan salah satu imunisasi wajib bagi anak Indonesia, karena mampu mencegah penularan TBC pada anak-anak seperti, TBC Miliar dan TBC Meningitis. Namun, BCG kurang efektif dalam melindungi orang dewasa dan tidak direkomendasikan bagi individu dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah. Sehingga diperlukan alternatif lain selain vaksin BCG untuk mencegah penularan TBC.

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) merupakan vaksin yang berasal dari bakteri hidup yang dilemahkan dan dapat bertahan selama beberapa tahun setelah dilakukan vaksinasi. Imunisasi merupakan salah satu imunisasi wajib bagi anak Indonesia, karena mampu mencegah penularan TBC pada anak-anak seperti, TBC Miliar dan TBC Meningitis. Imunisasi BCG diberikan saat berusia 0-2 bulan dengan dosis sebesar 0,05 mL yang diberikan secara intrakutan di regio M. deltoideus lengan kanan (Putri et al., 2023). Imunisasi BCG dipercaya mampu mencegah infeksi TB yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Beberapa studi yang menilai efektivitas vaksin BCG dalam menurunkan angka kejadian TB menunjukkan hasil yang bervariasi. Meskipun efikasi BCG dalam mencegah tuberkulosis miliaria dan meningitis pada anak telah terbukti konsisten, efikasi vaksin ini terhadap TB paru menunjukkan hasil yang beragam.

Penelitian yang dilakukan Wulansa (2021), vaksin BCG berfungsi sebagai faktor protektif terhadap TB pada anak dengan nilai proteksi sebesar 0,094 dan dapat mencegah sekitar 10% kasus TB dalam populasi sampel (Wulanda & Delilah, 2013). Namun, BCG kurang efektif dalam melindungi orang dewasa dan tidak direkomendasikan bagi individu dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah. Adapun mekanisme kerja dari vaksin BCG dalam

melawan infeksi terutama untuk meningkatkan respons imun terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dijelaskan dalam beberapa poin penting yaitu (Tanner et al., 2019) :

Induksi Respons Imun Bawaan

Setelah vaksinasi, komponen bakteri BCG yang dilemahkan merangsang sel-sel imun bawaan seperti makrofag, neutrofil, dan sel dendritik. Aktivasi ini menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi, termasuk TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Sitokin ini memainkan peran penting dalam memicu respons inflamasi yang diperlukan untuk melawan patogen. Dengan mengaktifkan sel-sel imun, vaksin BCG membantu tubuh menciptakan lingkungan yang tidak menguntungkan bagi bakteri patogen, terutama *Mycobacterium tuberculosis*, yang menyebabkan penyakit tuberkulosis (TBC).

Memori imun bawaan (Trained Immunity)

Merupakan mekanisme yang melibatkan modifikasi epigenetik pada sel imun bawaan seperti monosit dan makrofag yang meningkatkan ekspresi gen-gen proinflamasi. Hal tersebut mengakibatkan sel-sel tersebut mampu memberikan respons yang lebih cepat dan kuat ketika terpapar ulang oleh patogen.

Respons Imun Adatif

Vaksin BCG memicu respons imun adatif yang melibatkan aktivasi sel T, khususnya sel T CD4⁺ dan CD8⁺ yang terprogram untuk mengenali dan menghancurkan sel yang terinfeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Aktivasi sel T penting dalam mengontrol dan mengeliminasi bakteri yang bertahan di dalam tubuh. Respons ini juga melibatkan pembentukan sel memori yang memungkinkan tubuh memberikan respons yang lebih cepat dan efektif bila terpapar kembali oleh bakteri penyebab TBC. Dengan demikian, vaksin BCG membantu dalam memberikan perlindungan jangka panjang terhadap infeksi TBC.

Strategi Penemuan vaksin terbaru dan Jelasin semua vaksin yang di tabel hasil sebagai Kandidat Vaksin TBC Baru

1. Deskripsi berbagai kandidat vaksin yang sedang dikembangkan.
2. Teknologi yang digunakan (misalnya, protein rekombinan, vektor virus, mRNA).

3. Hasil uji klinis awal dan potensi efektivitas.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Dong et al (2015), yang melakukan evaluasi terhadap efektivitas vaksin berbasis protein rekombinan, TAT-Ag85B yang difusikan dengan domain transduksi protein TAT. vaksin ini dikembangkan untuk meningkatkan respon imun terhadap *M. tuberculosis* pada hewan uji tikus. protein TAT sendiri memiliki kemampuan khusus untuk dapat melewati membran sel, yang mendukung pengiriman protein Ag85B kedalam sel imun, seperti makrofag dan sel dendritik. Ag85B sendiri dikenal memicu respon protektif yang kuat terhadap MTB, dan dengan penggabungan TAT, diharapkan dapat memperkuat efek vaksin ini dalam melawan infeksi MTB. dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa vaksinasi dengan TAT-Ag85B meningkatkan kadar antibodi IgG2a dalam serum serta produksi sitokin IFN- γ dan TNF- α oleh sel-sel limpa tikus. Peningkatan IgG2a dan sitokin Th1 ini menunjukkan dominasi respon imun tipe Th1, yang penting dalam pertahanan terhadap *M. tuberculosis* (MTB) (Dong et al., 2015).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Pambudi et al (2020), yang membahas produksi dari protein rekombinan Ag85B yang potensial sebagai kandidat vaksin baru untuk *M. tuberculosis* (MTB). Melalui metode Western blot, terdeteksi pita spesifik berukuran sekitar 30 kDa pada media kultur sel CHO-K1 yang ditransfeksi. Ini menunjukkan bahwa Ag85B berhasil tersekresi dari sel ke media kultur, indikasi keberhasilan ekspresi protein rekombinan tersebut. Dengan karakteristik yang serupa dengan Ag85B asli dari *M. tuberculosis*, protein ini berpotensi kuat sebagai kandidat vaksin baru untuk TB, diharapkan dapat menjadi alternatif yang lebih efektif dari vaksin BCG, yang efektivitasnya terbatas pada beberapa jenis TB (Pambudi et al., 2020).

Menurut penelitian (Pérez et al., 2020), yang memfokuskan pada pengembangan vaksin hidup yang dilemahkan, MTBVAC, yang berbasis *Mycobacterium tuberculosis* strain klinis Mt103 dengan penghapusan gen *phoP* dan *fadD26*. MTBVAC dirancang untuk meningkatkan perlindungan terhadap tuberkulosis (TB) dibandingkan dengan vaksin BCG yang ada. Dari penelitian tersebut

menunjukkan hasil vaksin MTBVAC dapat memberikan perlindungan yang baik terhadap TBC dengan tingkat proteksi lebih baik dibandingkan vaksin BCG (Pérez et al., 2020).

Menurut penelitian (Prabowo et al., 2019), yang melakukan uji pada vaksin RUTI melalui *mycobacterial growth inhibition assay* (MGIA) secara ex vivo menunjukkan kemampuannya untuk menghambat pertumbuhan mikobakteri dan menghasilkan perubahan signifikan dalam fenotipe monosit pada limpa tikus. sehingga didapati bahwa vaksin RUTI berpotensi menyeimbangkan respon imun untuk melawan infeksi mikobakteri sekaligus mengendalikan peradangan yang berlebihan. Temuan ini mendukung hipotesis bahwa vaksin RUTI bisa mempromosikan respon imun yang efektif melalui imunitas seluler yang lebih terkontrol (Prabowo et al., 2019).

Menurut penelitian (Pabreja et al., 2016), pengembangan vaksin TBC jenis baru sebagai pengganti vaksin BCG sangat penting mengingat keterbatasan dan potensi komplikasi yang terkait dengan penggunaan BCG. Antigen 85A (Ag85A) muncul sebagai target yang menjanjikan untuk pengembangan vaksin TBC baru. Vaksin ini diformulasikan menggunakan kompleks immunostimulating (ISCOMs) yang mengandung Quil A, yang berfungsi sebagai sistem penghantaran antigen sekaligus adjuvan. Keunggulan dari vaksin berbasis ISCOMs ini terletak pada kemampuannya untuk menghasilkan respon imun yang lebih baik dibandingkan dengan antigen bebas, serta meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitasnya. Pemberian vaksin melalui jalur paru-paru sesuai dengan jalur infeksi alami TBC, sehingga diharapkan dapat meningkatkan efektivitasnya.

Hasil pengujian menunjukkan bahwa vaksin ini mampu meningkatkan produksi antibodi IgG, IgA, dan IgM, serta menghasilkan respon imun yang lebih tinggi dibandingkan dengan penggunaan antigen bebas. Selain itu, vaksin ini menunjukkan profil keamanan yang baik dalam uji toksisitas dan dapat mempertahankan integritas struktural antigen. Dengan demikian, vaksin berbasis ISCOMs yang mengandung Ag85A menunjukkan potensi sebagai kandidat vaksin TBC pengganti BCG, dengan efektivitas yang lebih baik dalam menginduksi respon imun dan sistem penghantaran yang sesuai dengan patogenesis

TBC. Meskipun demikian, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk membuktikan efikasi klinis dari vaksin ini. Pengembangan ini memberikan harapan baru untuk vaksin TBC yang lebih efektif sebagai alternatif dari vaksin BCG konvensional (Pabreja et al., 2016).

Hasil penelitian (Carvalho Dos Santos et al., 2020), pengembangan vaksin TBC jenis baru, yaitu rBCG-LTAK63, menunjukkan potensi signifikan sebagai pengganti vaksin BCG konvensional. Vaksin ini mengekspresikan adjuvan LTAK63 dan telah terbukti memberikan perlindungan yang lebih baik terhadap tuberculosis, dengan kemampuan untuk meningkatkan produksi Nitric Oxide dalam 24 jam dan Hydrogen Peroxide dalam 7 hari pasca-imunisasi, yang menandakan aktivasi sel imun yang lebih baik. Selain itu, rBCG-LTAK63 mampu menginduksi jumlah limfosit yang lebih tinggi, termasuk sel T CD4⁺ dan CD8⁺, serta menghasilkan profil sitokin Th1/Th17 yang lebih kuat setelah 90 hari imunisasi.

Evaluasi pasca tantangan dengan *Mycobacterium tuberculosis* menunjukkan peningkatan signifikan dalam sel T CD4⁺ yang mensekresikan TNF- α dan sel T multifungsional IL-2+TNF- α +. Meskipun hasil penelitian ini menjanjikan dan menunjukkan korelasi antara respon imun yang kuat dengan perlindungan yang lebih tinggi, masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memvalidasi efektivitas vaksin ini pada manusia sebelum dapat digunakan secara luas. Pengembangan rBCG-LTAK63 memberikan harapan baru dalam upaya mengendalikan dan mencegah tuberculosis, terutama mengingat BCG konvensional memiliki tingkat efektivitas yang bervariasi dan tuberculosis masih menjadi salah satu penyebab kematian utama di dunia (Carvalho Dos Santos et al., 2020).

Hasil penelitian (Wang et al., 2023), pengembangan vaksin TBC baru, khususnya BCG prime-EPCP009 booster, menunjukkan potensi signifikan sebagai pengganti vaksin BCG konvensional. Vaksin ini mampu meningkatkan respon imun dengan menghasilkan tingkat sitokin spesifik yang lebih tinggi, serta proporsi sel T yang lebih baik, yang menunjukkan perlindungan jangka panjang terhadap infeksi *M. tuberculosis*. Uji in vitro menunjukkan bahwa vaksin ini lebih efektif dalam menghambat pertumbuhan *M.*

tuberculosis dibandingkan dengan strategi imunisasi lainnya. Meskipun hasilnya menjanjikan, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memvalidasi efektivitasnya pada manusia. Vaksin baru ini diharapkan dapat memberikan perlindungan yang lebih baik dan lebih lama, serta membantu mengendalikan penyebaran tuberculosis, yang masih menjadi salah satu penyebab kematian utama di dunia (R. Wang et al., 2023).

Hasil penelitian (Liu et al., 2016), pengembangan vaksin TBC baru, yaitu LT70, merupakan langkah inovatif yang menggabungkan beberapa antigen kunci (ESAT6, Ag85B, MPT64, Mtb8.4, dan Rv2626c) dengan adjuvan DDA dan Poly I:C untuk meningkatkan efektivitas imunisasi. Vaksin ini menunjukkan keunggulan dibandingkan vaksin BCG konvensional dengan menghasilkan respons imun yang lebih kuat, termasuk peningkatan produksi IFN- γ yang penting dalam pertahanan terhadap infeksi *M. tuberculosis*. Hasil pengujian pada hewan menunjukkan bahwa LT70 mampu meningkatkan jumlah antibodi IgG1 dan IgG2c, serta mengurangi beban bakteri dalam paru-paru dan limpa. Selain dapat digunakan sebagai vaksin tunggal, LT70 juga efektif sebagai booster setelah vaksinasi BCG, memberikan perlindungan jangka panjang yang lebih baik. Dengan hasil yang menjanjikan ini, LT70 menjadi kandidat potensial untuk mengatasi keterbatasan vaksin BCG dan meningkatkan efektivitas pencegahan tuberculosis. Meskipun demikian, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memvalidasi efektivitas vaksin ini pada manusia sebelum dapat diterapkan secara luas dalam program vaksinasi TB (Liu et al., 2016).

Menurut Penelitian (Wang et al., 2024), pemberian vaksin Ad-AE-R2 melalui intranasal, yang merupakan adenovirus rekombinan dengan dua protein fusi Ag85B-ESAT6 (AE) dan Rv2031c-Rv2626c (R2), bertujuan untuk menilai imunogenisitas dan efikasi protektif terhadap antigen *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian intranasal Ad-AE-R2 mampu menginduksi kekebalan mukosa dan sistemik yang tahan lama, terutama melalui aktivasi sel T CD8⁺. Jika dibandingkan dengan imunisasi subkutan menggunakan BCG, Ad-AE-R2 menunjukkan

perlindungan yang lebih baik dalam melindungi paru-paru dari tantangan BCG dosis tinggi. Pembahasan ini menyoroiti potensi vaksin Ad-AE-R2 dalam meningkatkan kekebalan melalui jalur intranasal, terutama karena vaksin ini mampu memperkuat respons sel T CD8+ yang memainkan peran krusial dalam kontrol awal infeksi TB di paru-paru, yang menjadi target utama infeksi MTB (L. Wang *et al.*, 2024).

Vaksin BCG memiliki keterbatasan dalam memberikan perlindungan, terutama bagi orang dewasa dan mereka dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah. Oleh karena itu, diperlukan alternatif vaksin TBC yang lebih efektif. Beberapa penelitian telah menunjukkan potensi berbagai vaksin baru yang dikembangkan dengan teknologi rekombinan dan adjuvan untuk meningkatkan kekebalan terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Vaksin berbasis protein rekombinan seperti TAT-Ag85B dan Ag85B telah menunjukkan kemampuan dalam memicu respons imun yang kuat, termasuk peningkatan produksi sitokin Th1 yang penting dalam pertahanan terhadap MTB. Vaksin MTBVAC yang berbasis *Mycobacterium tuberculosis* juga menunjukkan tingkat perlindungan yang lebih baik dibandingkan dengan BCG. Selain itu, vaksin RUTI dan vaksin berbasis ISCOMs serta vaksin berbasis adenovirus (Ad-AE-R2) menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam menginduksi kekebalan mukosa dan sistemik yang tahan lama serta memberikan perlindungan lebih baik terhadap tantangan infeksi MTB. Vaksin rBCG-LTAK63 dan BCG prime-EPCP009 booster juga memperlihatkan potensi untuk meningkatkan respons imun secara signifikan (Wang *et al.*, 2024).

Hasil penelitian (Sethi *et al.*, 2024), inovasi ini menggunakan pendekatan multi-epitope yang dirancang secara rasional, menggabungkan beberapa komponen antigenik penting dari *M. tuberculosis* untuk menghasilkan respons imun yang lebih efektif. Berdasarkan studi yang dilakukan, vaksin baru ini menunjukkan kemampuan yang lebih baik dalam menginduksi respon imun seluler dan humoral, ditandai dengan peningkatan produksi sitokin spesifik dan aktivasi sel T yang lebih optimal. Keunggulan vaksin ini juga terlihat dari kemampuannya dalam menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis* secara lebih efektif dalam pengujian

in vitro dibandingkan dengan strategi imunisasi konvensional. Penggunaan teknologi proteomik subtraktif dan vaksinologi terbalik dalam pengembangannya memungkinkan identifikasi target imun yang lebih tepat, sehingga menghasilkan vaksin yang lebih spesifik dan efektif. Meskipun hasil awal menunjukkan potensi yang menjanjikan, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memvalidasi keamanan dan efektivitasnya pada manusia. Pengembangan vaksin baru ini memberikan harapan baru dalam upaya pengendalian tuberkulosis global, terutama mengingat pentingnya meningkatkan perlindungan terhadap infeksi *M. tuberculosis* yang masih menjadi ancaman kesehatan masyarakat yang signifikan (Sethi *et al.*, 2024).

Kesimpulan

Vaksin BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*) telah menjadi bagian penting dalam program imunisasi untuk mencegah tuberkulosis, efektivitasnya terbatas, terutama pada orang dewasa dan individu dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah. Vaksin BCG terbukti efektif dalam mencegah tuberkulosis pada anak-anak, seperti tuberkulosis miliaria dan meningitis, namun tidak memberikan perlindungan yang memadai terhadap infeksi paru-paru dan infeksi primer TB. Temuan ini juga mengidentifikasi sejumlah kandidat vaksin baru yang sedang dikembangkan untuk menggantikan vaksin BCG. Vaksin-vaksin ini, seperti TAT-Ag85B, MTBVAC, RUTI, rBCG-LTAK63, dan Ad-AE-R2, menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam meningkatkan respons imun terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Selain itu, vaksin RUTI dan vaksin berbasis ISCOMs menunjukkan potensi dalam menginduksi kekebalan yang lebih baik serta mengendalikan peradangan yang berlebihan, sementara rBCG-LTAK63 dan BCG prime-EPCP009 booster memperlihatkan kemampuan untuk meningkatkan respons imun secara signifikan. Vaksin berbasis adenovirus, seperti Ad-AE-R2, juga menunjukkan efektivitas yang lebih baik dalam menginduksi kekebalan mukosa dan sistemik. Hasil awal dari berbagai uji klinis menunjukkan bahwa vaksin-vaksin ini dapat memberikan perlindungan yang lebih baik dan lebih lama terhadap infeksi *M. tuberculosis* dibandingkan dengan vaksin BCG konvensional.

Meskipun temuan ini memberikan harapan baru dalam pengembangan vaksin tuberkulosis yang lebih efektif, masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memvalidasi keamanan dan efektivitas vaksin-vaksin baru ini pada manusia. Dengan demikian, pengembangan vaksin baru ini sangat penting dalam upaya global untuk mengendalikan dan mencegah tuberkulosis, yang tetap menjadi salah satu ancaman kesehatan masyarakat yang signifikan di seluruh dunia.

Ucapan Terima Kasih

Artikel ini dapat terselesaikan dengan baik berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan banyak terima kasih yang sebesar – besarnya kepada ibu apt. Anggit Listyachyani Sunawidhi, S.Farm., M.Sc., Ph.D. selaku dosen di Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram. Selain itu, penulis juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang terlibat yang telah memberikan dukungan serta berperan, baik secara langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan penulisan artikel ini.

Referensi

Carvalho Dos Santos, C., Rodriguez, D., Kanno Issamu, A., Cezar De Cerqueira Leite, L., & Pereira Nascimento, I. (2020). Recombinant BCG expressing the LTAK63 adjuvant induces increased early and long-term immune responses against Mycobacteria. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 16(3), 673–683. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1669414>

Dockrell, H. M., & Smith, S. G. (2017). What have we learnt about BCG vaccination in the last 20 years? *Frontiers in Immunology*, 8(SEP), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01134>

Dong, H., Jing, W., Yingru, X., Wenyang, W., Ru, C., Shengfa, N., Congjing, X., Jingjing, D., Wan, W., Jiang, H., & Rongbo, Z. (2015). Enhanced anti-tuberculosis immunity by a TAT-Ag85B protein vaccine in a murine tuberculosis model. *Pathogens and Global Health*,

109(8), 363–368. <https://doi.org/10.1080/20477724.2015.1111658>

- Fransiska, M., & Hartati, E. (2019). Faktor Resiko Kejadian Tuberculosis. *Jurnal Kesehatan*, 10(3), 252–260. <http://dx.doi.org/10.35739/jk.v10i3.459>
- Liu, X., Peng, J., Hu, L., Luo, Y., Niu, H., Bai, C., Wang, Q., Li, F., Yu, H., Wang, B., Chen, H., Guo, M., & Zhu, B. (2016). A multistage mycobacterium tuberculosis subunit vaccine LT70 including latency antigen Rv2626c induces long-term protection against tuberculosis. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 12(7), 1670–1677. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1141159>
- Pabreja, S., Garg, T., Rath, G., & Goyal, A. K. (2016). Mucosal vaccination against tuberculosis using Ag85A-loaded immunostimulating complexes. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 44(2), 532–539. <https://doi.org/10.3109/21691401.2014.966195>
- Pambudi, S., Widayanti, T., & Stephanie, N. (2020). EKPRESI ANTIGEN Ag85B DARI *Mycobacterium tuberculosis* PADA GALUR SEL MAMALIA. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBi)*, 7(1), 86–95. <https://doi.org/10.29122/jbbi.v7i1.3840>
- Pérez, I., Uranga, S., Sayes, F., Frigui, W., Samper, S., Arbués, A., Aguiló, N., Brosch, R., Martín, C., & Gonzalo-Asensio, J. (2020). Live attenuated TB vaccines representing the three modern Mycobacterium tuberculosis lineages reveal that the Euro–American genetic background confers optimal vaccine potential. *EBioMedicine*, 55, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102761>
- Prabowo, S. A., Painter, H., Zelmer, A., Smith, S. G., Seifert, K., Amat, M., Cardona, P. J., & Fletcher, H. A. (2019). RUTI vaccination enhances inhibition of mycobacterial growth ex vivo and induces a shift of monocyte phenotype in mice. *Frontiers in Immunology*, 10(APR), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.0089>

- 4
- Putri, T. R., Hilmi, I. L., & Salman, S. (2023). Review Artikel: Hubungan Pemberian Imunisasi Bcg Terhadap Penyakit Tuberkulosis Pada Anak. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 6(1), 237–242. <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v6i1.16>
- Saidah, I., Istiani, H. G., & Shifa, N. A. (2023). Hubungan Riwayat Asi Eksklusif Dan Usia Pemberian Imunisasi Bcg Dengan Kejadian Tbc Pada Anak Di Rsud Khidmat Sehat Afiat Kota Depok Tahun 2022. *Jurnal Masyarakat Sehat Indonesia*, 2(02), 44–49. <https://doi.org/10.70304/jmsi.v2i02.33>
- Sathkumara, H. D., Pai, S., De Jesús Aceves-Sánchez, M., Ketheesan, N., Flores-Valdez, M. A., & Kupz, A. (2019). BCG vaccination prevents reactivation of latent lymphatic murine tuberculosis independently of CD4+ T cells. *Frontiers in Immunology*, 10(MAR), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00532>
- Sethi, G., Varghese, R. P., Lakra, A. K., Nayak, S. S., Krishna, R., & Hwang, J. H. (2024). Immunoinformatics and structural aided approach to develop multi-epitope based subunit vaccine against Mycobacterium tuberculosis. *Scientific Reports*, 14(1), 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66858-5>
- Tanner, R., Villarreal-Ramos, B., Vordermeier, H. M., & McShane, H. (2019). The humoral immune response to BCG vaccination. *Frontiers in Immunology*, 10(JUN), 5–7. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01317>
- Wang, L., Kang, J., & Jiang, H. (2024). Intranasal Immunization with a Recombinant Adenovirus Encoding Multi-Stage Antigens of Mycobacterium tuberculosis Preferentially Elicited CD8+ T Cell Immunity and Conferred a Superior Protection in the Lungs of Mice than Bacillus Calmette–Guerin. *Vaccines*, 12(9), 1022. <https://doi.org/10.3390/vaccines12091022>
- Wang, R., Fan, X., Xu, D., Li, M., Zhao, X., Cao, B., Qian, C., Yu, J., Fang, D., Gu, Y., Wan, K., & Liu, H. (2023). Comparison of the Immunogenicity and Efficacy of rBCG-EPCP009, BCG Prime-EPCP009 Booster, and EPCP009 Protein Regimens as Tuberculosis Vaccine Candidates. *Vaccines*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/vaccines11121738>
- Wulanda, A. F., & Delilah, S. (2013). Efektivitas Imunisasi BCG terhadap Kejadian Tuberkulosis Anak di Kabupaten Bangka. *Jurnal Kesehatan Poltekkes Kemenkes RI Pangkalpinang*, 9(1), 37–41. <https://doi.org/10.32922/jkp.v9i1.333>