

PERKEMBANGAN VAKSIN DEMAM BERDARAH DENGUE DI INDONESIA

DEVELOPMENT OF DENGUE HEMORRHAGIC FEVER VACCINE IN INDONESIA

Namira Salma Ghinanafi¹, Nyayu Tri Yeni Aryani²

¹Fakultas Kedokteran UPN Veteran Jakarta, Jakarta, Indonesia

²SMF Ilmu Penyakit Dalam, RS Bhayangkara Tk.I Puskokes Polri

ABSTRAK

Kasus demam berdarah dengue (DBD) telah melonjak selama dua dekade terakhir di seluruh dunia, menjadi salah satu dari sepuluh ancaman utama terhadap kesehatan global. Penanganan dilaksanakan dengan mengontrol penyebaran penyakit melalui pemberantasan vektor, namun belum terdapat hasil yang efektif sehingga perlu intervensi yang terintegrasi berupa vaksinasi dengue. Vaksin yang sudah mendapatkan lisensi yaitu CYD-TDV, yang pada tahun 2018 penggunaannya dibatasi, serta TAK-003, yang terbukti menunjukkan efikasi yang baik pada infeksi dengue oleh keempat serotipe DENV baik pada seropositif maupun seronegatif. Optimalisasi program vaksinasi dengue memerlukan kerja sama multifaktorial dalam penyediaan sarana, prasarana, komunikasi, serta studi lebih lanjut.

Kata kunci: DBD, demam Dengue, vaksin dengue

ABSTRACT

Dengue hemorrhagic fever (DHF) cases have multiplied over the past two decades, becoming one of the top ten threats to global health. Treatment has only been carried out by preventing the spread of the disease through vector controlling so far, but there have been no effective results so an integrated intervention program is needed for preventing dengue. There are two licensed vaccines, namely CYD-TDV, which was put to a restricted use in 2018, and TAK-003, which has been shown to good efficacy result for dengue infection by all four DENV serotypes, for both seropositive and seronegative. To optimize this dengue fever prevention program, multifactorial cooperation is needed to provide adequate facilities, infrastructure, communication, and further studies.

Keywords: DHF, dengue fever, dengue vaccines

Sitasi : Namira SG. J Med Bhay 2023;1:13-18

Korespondensi : Namira SG, namirasalmag@upnvj.ac.id

Dikirim : 19 Januari 2023

Diterima : 4 April 2023

LATAR BELAKANG

Dengue adalah penyakit virus (arboviral) yang ditularkan melalui arthropoda yang paling umum, yaitu nyamuk betina *Aedes aegypti*, yang tersebar luas di daerah subtropis dan tropis di dunia.¹ Kasus demam berdarah dengue (DBD) telah meningkat delapan kali lipat selama dua dekade terakhir, menjadi hampir 400 juta pertahun di seluruh dunia.²

WHO memperkirakan 40-50% dari populasi dunia, lebih tepatnya 50-100 juta orang terinfeksi setiap tahun dengan 96 juta di antaranya bermanifestasi klinis.² Pada tahun 2004-2010, 75% penyakit DBD dunia ditemukan di Asia Pasifik, sementara Indonesia menempati peringkat ke-2 dengan kasus DBD terbesar di antara tiga puluh negara endemis.¹

Pada tahun 2018 jumlah kasus DBD di Indonesia sebanyak 65.602 dengan CFR 0,71%, artinya terdapat 467 kasus kematian per tahun atau 1,3 kematian per hari.¹ Dengue dapat menginfeksi siapa saja dan dalam tiga tahun terakhir hampir setengah kasus dengue di Indonesia dialami oleh orang dewasa. Dengue dapat menyebabkan terjadinya kondisi perembesan plasma berat yang ditandai dengan peningkatan hemokonsentrasi dan penumpukan cairan di rongga tubuh, hingga kematian.³

Sejauh ini belum tersedia pengobatan spesifik untuk dengue serta penanganan dilaksanakan dengan mengontrol penyebaran penyakit melalui vektor penyakit. Pemerintah telah mencanangkan program pengendalian vektor *Aedes aegypti* melalui kegiatan Pemberantasan Sarang Nyamuk (PSN) dengan 3M Plus namun nampaknya cara ini pun kurang efektif dalam mencegah infeksi dengue.³ Hal tersebut mengindikasikan kebutuhan akan vaksin dengue untuk penanggulangan secara menyeluruh yang maksimal dan terintegrasi.

Vaksinasi merupakan salah satu strategi efektif untuk mengatasi infeksi dengue yang dapat menyebabkan kematian dan mendukung program pemerintah guna mencapai *Zero Dengue Death* di Indonesia pada tahun 2030.³ Pengembangan vaksin demam berdarah sangat menantang dengan kerumitan utamanya yaitu formulasi vaksin untuk

salah satu serotipe virus dengue belum tentu memberikan perlindungan yang efektif terhadap infeksi dengue dengan serotipe lainnya.⁴

Evaluasi studi lapangan dalam skala besar diperlukan untuk membuktikan perlindungan ideal yang tahan lama dan dapat membentuk antibodi terhadap infeksi dengue dari keempat serotipe yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4, serta menilai setiap peningkatan risiko demam berdarah atau demam berdarah berat pada individu yang telah divaksinasi dan tidak divaksinasi.

DISKUSI

Pada dekade terakhir tampak adanya kemajuan di bidang pengembangan vaksin demam berdarah dengan lisensi dari Dengvaxia® (CYD-TDV, *chimeric yellow fever virus-tetravalent dengue vaccine*) yang didaftarkan oleh Sanofi Aventis, diproduksi oleh Sanofi Pasteur, perusahaan farmasi Perancis. Penggunaan vaksin tersebut direkomendasikan hanya untuk individu dengan riwayat pernah terdiagnosis dengue sebelumnya (seropositif)—yang dapat dibuktikan dengan hasil pemeriksaan serologi IgG anti-dengue positif. Vaksin CYD-TDV diketahui dapat melindungi dari infeksi dengue terkonfirmasi virologis berat dan mengurangi risiko rawat inap selama 5 tahun pada orang yang pernah terpapar dengue sebelum vaksinasi.⁵ Pemberian pada orang yang belum pernah terinfeksi dengue sebelumnya (seronegatif) telah dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadinya penyakit DBD berat dan risiko rawat inap.^{5,6} sehingga diperlukan skrining pra-vaksinasi dan pemberian dibatasi hanya untuk individu yang sudah pernah terinfeksi dengue.

Hal tersebut diduga sesuai dengan teori hipotesis yang dikenal sebagai *antibody-dependent enhancement of infection* (ADE), yaitu peningkatan infeksi yang bergantung pada antibodi.⁷ Target utama respon antibodi terhadap DENV yaitu protein struktural *envelope* yang terletak di bagian luar virion. Antibodi terhadap protein env (antibodi anti-env) mampu mencegah pengikatan virus pada sel dan menetralkan infeksi virus sehingga menunjukkan berbagai tingkat reaksi silang terhadap setiap jenis serotipe virus. Antibodi ADE dianggap berperan dengan titer viremia yang tinggi dan tingkat

keparahan penyakit, yang menunjukkan bahwa apabila telah terbentuk antibodi spesifik terhadap serotipe dengue tertentu, maka infeksi akibat serotipe tersebut dapat dicegah, namun pada pasien yang terinfeksi ulang dengan jenis serotipe yang berbeda, maka antibodi dan limfosit T memori yang terstimulasi oleh infeksi primer akan mempunyai sekuens yang berbeda, menyebabkan pengikatan antibodi berada pada konsentrasi di bawah ambang netralisasi dan gagal menetralkan, sehingga meningkatkan ikatan virion dengan sel monosit melalui reseptor permukaan sel antibodi, meningkatkan kemampuannya untuk memasuki sel dan akibatnya menyebabkan gejala yang lebih berat.⁸⁻¹⁰ Beberapa peneliti mengatakan pola yang sama dapat terjadi pada seseorang yang divaksinasi—yang mungkin menjadi akar penyebab kesulitan CYD-TDV.⁷ Laporan efek samping serius belum pernah diterima oleh Badan POM RI, namun demikian hingga saat ini penggunaan vaksin Dengvaxia® di Indonesia tetap dihimbau untuk diawasi dengan ketat, terutama pada pasien yang telah teridentifikasi menerima vaksin.¹¹

Vaksin dengue kedua yang disetujui izin edarnya oleh BPOM yaitu Qdenga (TAK-003) yang diproduksi oleh IDT Biologika GmbH Germany dan dirilis oleh Takeda GmbH Germany, merupakan vaksin dengan indikasi untuk mencegah penyakit dengue pada usia enam sampai 45 tahun yang terdaftar atas nama PT. Takeda Indonesia.¹² Persetujuan vaksin TAK-003 mengacu pada hasil penelitian selama tiga tahun setelah vaksinasi dari uji coba fase 3 *Tetravalent Immunization against Dengue Efficacy Study* (TIDES) yang melibatkan lebih dari 20.000 anak dan remaja berusia empat hingga enam belas tahun yang tinggal di daerah endemik demam berdarah di Asia dan Amerika Latin. Uji coba tersebut menunjukkan bahwa vaksin TAK-003 dapat memicu respons kekebalan terhadap keempat jenis serotipe yang bertahan setidaknya tiga hingga empat tahun setelah dosis kedua.^{12,14,15}

Vaksin TAK-003 maupun CYD-TDV merupakan jenis vaksin *live attenuated tetravalent dengue vaccine* (TDV), yaitu virus yang dilemahkan kemudian setiap strain virus yang telah mengandung masing-masing serotipe akan diproduksi secara

terpisah untuk diformulasikan membentuk vaksin tetravalen.¹³

Vaksin TAK-003 terdiri atas empat *strain* virus dengue, yaitu *strain* dengue serotipe 2 *attenuated* (TDV-2), rekombinan *strain* dengue serotipe 2/1 (TDV-1), rekombinan *strain* dengue serotipe 2/3 (TDV-3), dan rekombinan *strain* dengue serotipe 2/4 (TDV-4). Vaksin *strain* TDV-2 dibentuk dari virus dengue serotipe 2 yang dilemahkan dengan cara membiakkannya secara berulang sehingga melumpuhkan daya infeksiya namun sifat imunogeniknya tetap terjaga, bekerja sebagai inti yang dirancang untuk melindungi dari salah satu keempat serotipe virus.¹⁴ Rekombinan *strain* vaksin *attenuated* serotipe 1, 3, dan 4 direkayasa dengan mensubstitusi struktur gen *pre-membrane* (prM) dan *envelope* (E) TDV-2 dengan gen prM dan E *strain* virus dengue serotipe 1, virus dengue serotipe 3, dan virus dengue serotipe 4.⁷ Perbedaan vaksin TAK-003 yang juga menjadi faktor kelebihanannya, terdapat pada pembentukannya yang menggunakan dasar virus dengue, sedangkan vaksin CYD-TDV dibuat menggunakan gen penyandi dari modifikasi virus *yellow fever* sebagai vektor substitusinya.⁴

Data studi klinik fase 2 dan fase 3 menunjukkan bahwa vaksin TAK-003 dapat mencegah demam berdarah secara keseluruhan sebesar 80,2% pada tindak lanjut 18 bulan, dengan efikasi sebesar 81% setelah dosis pertama.¹⁶ Vaksin TAK-003 menurunkan risiko rawat inap penerima lebih tinggi dibandingkan dengan plasebo yaitu sebesar 84%, dan mencegah penyakit sebesar 61% tanpa risiko gangguan keamanan yang signifikan.^{16,17} Pada studi terkontrol plasebo menunjukkan bahwa antibodi bertahan di atas *baseline* hingga 48 bulan setelah vaksinasi dengan risiko demam berdarah terkonfirmasi virologis relatif lebih rendah.¹⁸ Vaksin ini menunjukkan efikasi yang baik pada subjek dengan seropositif maupun seronegatif¹⁶⁻¹⁸ Data studi klinik yang ada menunjukkan bahwa efikasi vaksin TAK-003 lebih rendah pada anak usia di bawah enam tahun dibandingkan pada kelompok usia enam sampai 45 tahun. Saat ini belum tersedia data efikasi TAK-003 untuk usia di atas 45 tahun, sehingga manfaat

pada kelompok usia tersebut masih belum dapat dipastikan.⁷

Vaksin CYD-TDV menunjukkan efikasi secara keseluruhan 65,6% pada usia sembilan sampai enam belas tahun. Pada anak-anak dengan seropositif menunjukkan efikasi vaksin 70% (<9 tahun) dan 82% (≥9 tahun), sedangkan anak dengan seronegatif memiliki tingkat efikasi yang jauh lebih rendah yaitu 14% (<9 tahun) dan 53% (≥ 9 tahun).⁶ Pada anak dengan seronegatif yang divaksinasi antara usia dua hingga enam belas tahun, kemungkinan mengalami demam berdarah berat, yang dikonfirmasi secara virologi, jauh lebih besar serta terbukti memiliki peningkatan risiko rawat inap sekunder akibat DBD tiga tahun setelah dosis vaksin pertama dibandingkan dengan anak yang sebelumnya menerima plasebo. Hal tersebut karena timbulnya efek ketidakseimbangan respons imun akibat pemberian vaksin CYD-TDV.^{5,6}

Hal tersebut menggambarkan bahwa TAK-003 memiliki perlindungan keseluruhan yang lebih baik terhadap penyakit DBD dan mengurangi rawat inap setelah vaksinasi, terlepas dari paparan infeksi dengue sebelumnya pada seseorang. Efektivitasnya masih belum sama terhadap keempat strain, namun produsen berprinsip untuk fokus terhadap kemanjuran secara keseluruhannya terlebih dahulu.¹⁴

Efek samping akibat pemberian vaksinasi CYD-TDV menunjukkan bahwa 50% individu pada sebuah penelitian mengalami reaksi alergi potensial yang serius, yang dapat timbul dalam waktu tujuh hari setelah vaksinasi, serta penyakit viscerotropik atau neurotropik akut—yang sebelumnya disebut sebagai ensefalitis pasca-vaksin—dalam tiga puluh hari setelah vaksinasi.¹⁹

Data keamanan berdasarkan analisis studi klinik fase 1, fase 2, dan fase 3 pada usia enam sampai 45 tahun menunjukkan bahwa Kejadian Tidak Diharapkan (KTD) atau *adverse events* yang dilaporkan akibat vaksin TAK-003 umumnya bersifat ringan hingga sedang, secara keseluruhan dapat ditoleransi dengan baik.⁷ Efek samping lokal dan sistemik yang paling umum yaitu nyeri di tempat suntikan (43% untuk TAK-003 dan 26% untuk plasebo) dan sakit kepala (masing-masing 34% dan 30%).²⁰ Efek samping lokal lainnya

antara lain yaitu eritema (bercak kemerahan) dan pembengkakan sementara yang dapat hilang dalam satu sampai tiga hari setelah pemberian vaksin.¹² Efek samping sistemik yang dilaporkan antara lain malaise, mialgia (nyeri otot), astenia (rasa lelah), hilang nafsu makan, mengantuk, dan demam. Reaksi hipersensitivitas sangat jarang dilaporkan (<0,1% subjek) serta tidak terdapat kejadian hemoragik maupun reaksi anafilaksis yang dilaporkan setelah pemberian vaksin TAK-003.¹⁴

Respons imun yang ditimbulkan oleh vaksin TAK-003 menargetkan protein struktural dan non-struktural yaitu NS1,²¹ meliputi respons seluler dari sel B dan T secara luas,²² respons imunitas humoral IgG pada penerima vaksin seronegatif dan seropositif yang bekerja pada keempat serotipe DENV dan beberapa antigen virus,^{21–23} serta menghasilkan produksi antibodi penetralisir atau *neutralizing antibodies* (nAbs) reaktif silang dan tipe spesifik.^{16,21,23}

Perusahaan perlu menyelesaikan beberapa langkah terlebih dahulu sebelum vaksin dapat didistribusikan, yaitu pelabelan dan pengemasan produk, termasuk beberapa detail label khusus bahasa Indonesia.¹⁴ Vaksin TAK-003 diharapkan dapat mulai didistribusikan di Indonesia mulai tahun depan, dengan adanya rekomendasi dari Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) untuk pemberian vaksinasi pada orang dewasa usia 19-45 tahun dengan jadwal dua dosis (0 dan 3 bulan)²⁴ yang terdapat dalam sediaan bubuk dan pelarut melalui injeksi secara subkutan pada otot lengan bagian atas (daerah deltoid).¹⁴

KESIMPULAN

Vaksin TAK-003 telah terbukti secara efektif menunjukkan efikasi yang baik untuk mencegah kasus demam berdarah yang terkonfirmasi secara virologis, mencegah hospitalisasi yang disebabkan oleh keempat serotipe DENV tanpa perlu skrining infeksi dengue pra-vaksinasi,^{16,17} dapat ditoleransi dengan baik tanpa adanya bukti perburukan penyakit, serta tidak ada risiko keamanan signifikan yang telah diidentifikasi.^{7,20}

Studi lebih lanjut diperlukan untuk meneliti lebih jauh respon yang diinduksi vaksin dan bagaimana imun tubuh mampu berkorelasi dengan perlindungan yang diberikan oleh vaksin TAK-003 terhadap patogenesis infeksi DENV.

Keberhasilan program vaksinasi DBD ini akan bergantung pada kerja sama multifaktorial, seperti penyediaan sarana dan prasarana yang memadai, komunikasi efektif untuk membangun kesadaran masyarakat akan pentingnya vaksinasi, serta alokasi dana secara berkelanjutan, terutama apabila pemerintah berencana untuk menganjurkan vaksin DBD ini sebagai bagian dari program vaksinasi nasional.

REFERENSI

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Infeksi Dengue Anak dan Remaja. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2021.
2. World Health Organization. Dengue and Severe Dengue [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
3. Kementerian Kesehatan RI. Strategi Nasional Penanggulangan Dengue 2021-2025. Farikha M, editor. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2021.
4. Wijaya SK. Menjelang Dua Puluh Tahun Perjalanan Panjang Dengvaxia® (CYD-TDV). *BioTrends* [Internet]. 2016;7(2):24–7. Available from: <http://cvi.asm.org/content/16/12/1709/F3.large.jpg>
5. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jul 26;379(4):327–40. doi:10.1056/NEJMoa1800820
6. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2015 Sep 24;373(13):1195–206. doi:10.1056/NEJMoa1506223
7. Matsuyama K. How Takeda developed its dengue vaccine after decades of setbacks. *Bloomberg*; 2022.
8. Wahongan IF, Suoth EJ, Antasionasti I, Tallei T. Review-Strategi dan Tantangan Pengembangan Vaksin Demam Berdarah. *Pharmacon*. 2022 Aug;11(3):1530–5.
9. Amin HZ, Sungkar S. Perkembangan Mutakhir Vaksin Demam Berdarah Dengue. *eJKI*. 2013 Dec;1(3):226–33. doi:10.23886/ejki.1.3007.
10. Martínez-Vega RA, Carrasquila G, Luna E, Ramos-Castañeda J. ADE and dengue vaccination. *Vaccine*. 2017 Jul;35(32):3910–2. doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.004
11. Badan POM. Penjelasan BPOM RI Terkait Isu Keamanan Vaksin Dengue Demam Berdarah [Internet]. Jakarta; 2018 [cited 2023 Jan 10]. Available from: <https://www.pom.go.id/new/view/more/klarifikasi/79/PENJELASAN-BADAN-POM-RI-----TERKAIT--ISU-KEAMANAN-VAKSIN-DENGUE--DEMAM-BERDARAH-.html>
12. Badan POM RI. Persetujuan Izin Edar Vaksin Dengue (Qdenga) untuk Usia 6-45 Tahun. In Jakarta; 2022 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://www.pom.go.id/new/view/more/pers/659/Persetujuan-Izin-Edar-Vaksin-Dengue--Qdenga--untuk-Usia-6---45-Tahun.html>
13. Guirakhoo F, Pugachev K, Zhang Z, Myers G, Levenbook I, Draper K, et al. Safety and Efficacy of Chimeric Yellow Fever-Dengue Virus Tetravalent Vaccine Formulations in Nonhuman Primates. *J Virol*. 2004 May;78(9):4761–75. doi:10.1128/JVI.78.9.4761-4775.2004
14. Takeda. Takeda's QDenga® (Dengue Tetravalent Vaccine [Live, Attenuated]) Approved in Indonesia for Use Regardless of Prior Dengue Exposure [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2022/takedas-qdenga-dengue-tetravalent-vaccine-live-attenuated-approved-in-indonesia-for-use-regardless-of-prior-dengue-exposure/>
15. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, Reynales H, López-Medina E, Borja-Tabora C, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). *Clinical Infectious Diseases*. 2022 Aug 24;75(1):107–17. doi:10.1093/cid/ciab864
16. Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, Velásquez H, Theresa Alera M, Sierra V, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020 May;395(10234):1423–33. doi:10.1016/S0140-6736(20)30414-1
17. López-Medina E, Biswal S, Saez-Llorens X, Borja-Tabora C, Bravo L, Sirivichayakul C, et al. Efficacy of a Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) in Healthy Children and Adolescents 2 Years after Vaccination. *J Infect Dis*. 2022 May 4;225(9):1521–32. doi:10.1093/infdis/jiaa761
18. Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, Rivera L, Jimeno J, Villarreal AC, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2–17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020 May;395(10234):1434–43. doi:10.1016/S0140-6736(20)30556-0

19. Sage Working Group on Dengue Vaccines, WHO Secretariat. Background Paper on Dengue Vaccines. 2018. p. 162.
20. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate. *Clinical Infectious Diseases*. 2022 May 26;76(3):e1350–9. doi:10.1093/cid/ciac418
21. Sharma M, Glasner DR, Watkins H, Puerta-Guardo H, Kassa Y, Egan MA, et al. Magnitude and Functionality of the NS1-Specific Antibody Response Elicited by a Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine Candidate. *J Infect Dis*. 2020 Mar 2;221(6):867–77. doi:10.1093/infdis/jiz081
22. Michlmayr D, Andrade P, Nascimento EJM, Parker A, Narvekar P, Dean HJ, et al. Characterization of the Type-Specific and Cross-Reactive B-Cell Responses Elicited by a Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine. *J Infect Dis*. 2021 Feb 3;223(2):247–57. doi:10.1093/infdis/jiaa346
23. Nascimento EJM, Norwood B, Kpamegan E, Parker A, Fernandes J, Perez-Guzman E, et al. Antibodies Produced in Response to a Live-Attenuated Dengue Vaccine Are Functional in Activating the Complement System. *J Infect Dis*. 2022 Dec 3; doi:10.1093/infdis/jiac476
24. Pengurus Besar Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. Rekomendasi PAPDI tentang Pemberian Vaksinasi Dengue pada Orang Dewasa. Jakarta; 2022.