

# Prospek Pengembangan Vaksin Enterik

Cyrus H. Simanjuntak

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan  
Departemen Kesehatan R.I., Jakarta

## RESUME

Enteric disease is still a health problem in Indonesia, with high morbidity and mortality. In 1987, morbidity and mortality of diarrhoea were 27.7 cases per 1000 population and 0.78 cases per 100.000 population, respectively with CFR of 0.34‰ population.

The most frequent etiology of diarrhoea were *V. cholerae* 01, Rota virus, ETEC and Salmonella including *S. typhi*.

Since the development of biotechnology in medicine, a tremendous development of vaccine candidate against enteric disease has been explored and evaluated.

Oral vaccine of CVD-103 HgR for *V. cholerae* 01, which provided a good immunity in volunteers, is now evaluated for its immunogenicity and side effects in children of less than 10 year of age in Bangkok, Thailand. The hybrid *V. cholerae* 01-Ty2la *S. typhi* developed in Australia is now ready for field test of phase 1.

There are 3 oral vaccines against Rota virus being developed, RIT-4237 (Bovine strain), RRV or MMU-18006 (Simian strain) and WC3 (Bovine strain).

Oral vaccine for ETEC contains either virulence factor of LT and ST, increased the intestinal IgA in volunteers.

Ty2la *S. typhi* vaccine provides a moderate efficacy in several field trials, but parenteral vaccine of Vi-CPS promises a better results. Field trial in Nepal and South Africa, with a high endemic area for typhoid fever, revealed the efficacy of 70 - 80% in the population with a very minimum side effects.

If the development of these vaccine can be applied in the next 4 - 5 years, it is expected that the morbidity of the enteric disease will decreased drastically.

## PENDAHULUAN

Berbagai usaha untuk menanggulangi atau mencegah penyakit enterik dapat ditempuh, antara lain : perbaikan kesehatan perorangan, penyediaan air minum yang sehat, pembuangan kotoran dan limbah rumah tangga dengan baik, dan pemberian vaksin berisi kuman penyebab penyakit enterik tersebut. Yang disebut terakhir merupakan usaha yang paling ampuh apabila daya lindung (daya proteksi) vaksin tersebut cukup tinggi. Pemberian vaksin untuk pemberantasan penyakit menular merupakan senjata ampuh dan hal ini telah terbukti. Salah satu contoh yang dapat dikemukakan di sini ialah punahnya penyakit cacar (*Variola vera*) dari muka bumi akibat keberhasilan usaha vaksinasi

nasir cacar kira-kira 10 tahun yang lalu. Penyakit ini lenyap setelah dua kasus terakhir yaitu kasus alami di Etiopia dan kasus kontaminasi laboratorium di Birmingham, Inggris pada tahun 1978.

Sejak dilaksanakannya program PPI (Pengembangan Program Immunisasi), yang meliputi vaksin DPT, TT, BCG, Poliomieltitis dan Campak, penurunan insidensi penyakit yang bersangkutan sangat terasa dengan jelas. **Tabel 1** memperlihatkan penurunan angka kesakitan dan juga CFR (*Case Fatality Rate*) dari Difteri, Pertusis, Tetanus, Poliomieltitis maupun Campak. Sayangnya, bahwa hingga saat ini belum ada vaksin yang cukup baik terhadap penyakit enterik dan yang dapat dipakai secara

Diajukan pada Pertemuan Ilmiah Berkala BKGAI (Badan Koordinasi Gastroenterologi Anak Indonesia), Jakarta, 29 Juni - 1 Juli 1989.

**Tabel 1. Morbiditas dan CFR dari penyakit infeksi yang dapat dicegah dengan vaksinasi di Indonesia, tahun 1981-1985.**

Penyakit	Tolok ukur	Tahun				
		1981	1982	1983	1984	1985
Difteri	Morb.R (%)	1,52	2,15	2,20	1,48	1,05
	CFR (%)	0,100	0,091	0,103	0,096	0,118
Pertussis	Morb.R (%)	0,29	0,19	0,25	0,18	0,20
	CFR (%)	0,039	0,017	0,018-	0,028	0,024
Tetanus Neonatorum	Morb.R (%)	1,04	0,86	0,83	0,60	0,71
	CFR (%)	0,468	0,461	0,447	0,453	0,436
Tetanus	Morb.R (%)	3,63	3,24	3,87	3,00	3,46
	CFR (%)	0,222	0,147	0,193	0,208	0,187
Polyomyelitis	Morb.R (%)	0,11	0,06	0,07	0,05	0,04
	CFR (%)	0,031	0,0	0,064	0,024	0,014
Campak	Morb.R (%)	1,50	1,97	2,07	1,81	1,20
	CFR (%)	0,088	0,061	0,033	0,043	0,036

Sumber data : Ditjen P2M of PLP.

nasional atau massal. Vaksin yang ada sekarang yang sudah mendapat lisensi dan dipakai secara individu memberi daya lindung yang memang lumayan (sekitar 60 – 70%), akan tetapi memberi gejala samping yang sangat merugikan. Salah satu di antaranya yang masih dipergunakan ialah Typa, yaitu vaksin terhadap demam tifoid.

Akhir-akhir ini, berkat kemajuan bioteknologi, baik cara *recombinant DNA* dengan sistem *clone* maupun dengan cara *mutant*, telah ditemukan berbagai vaksin terhadap penyakit enterik yang sebagian besar sudah memasuki taraf ujicoba di lapangan. Akan tetapi, sebelum membicarakan vaksin tersebut ada baiknya dikemukakan lebih dahulu tentang besarnya masalah penyakit enterik di Indonesia.

### MORBIDITAS, MORTALITAS DAN ETIOLOGI PENYAKIT ENTERIK

Penyakit enterik masih merupakan penyebab utama kesakitan (morbiditas) dan kematian (mortalitas) di Indonesia, seperti halnya dengan di negara-negara sedang berkembang lainnya, terutama pada anak-anak.<sup>(2,3,4,5)</sup> Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) yang dilaksanakan pada tahun 1988 mengungkapkan bahwa insidensi penyakit diare pada bayi adalah 25 per 1000 bayi dan pada anak balita (1 - 4 tahun) adalah 20 per 1000 anak balita dalam kurun waktu 1 bulan.<sup>(6)</sup>

Secara nasional, angka kesakitan, kematian dan CFR dari penyakit diare dapat dilihat pada **Tabel 2**. Walaupun CFR cukup rendah yakni 0,34 % pada tahun 1987, akan tetapi angka morbiditas masih tinggi yakni 22,7 per 1000 penduduk. Di DKI sendiri, dari 29 rumah sakit pada tahun 1985, angka kesakitan adalah 1,2 per 1000 penduduk per tahun dan angka kematian adalah 0,6 per 100.000 penduduk per tahun dengan CFR sebesar 0,5%.<sup>(7)</sup>

Survei penyakit diare yang dilakukan pada masyarakat pada tahun 1982 di Jakarta, memperlihatkan bahwa morbiditas adalah sebesar 149 dan mortalitas sebesar 0,2 per 1000 penduduk per tahun dengan CFR sebesar 0,13%.<sup>(8)</sup> Di sini terlihat ada perbedaan morbiditas dan mortalitas menyolok dari data yang

**Tabel 2 : Morbiditas, Mortalitas dan CFR dari penyakit diare di Indonesia.**

Tolok ukur	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987
Kasus (10 <sup>6</sup> )	1,25	<sup>1</sup> 1,21	1,49	2,42	2,96	4,03	3,55	4,04	3,71
Kematian (10 <sup>3</sup> )	1,92	1,35	1,45	1,92	1,36	1,65	1,28	1,50	1,34
Angka morbiditas (10 <sup>-3</sup> )	8,9	8,2	10,1	15,6	18,9	26,6	22,0	24,3	22,7
Angka mortalitas (10 <sup>-5</sup> )	1,34	0,93	0,96	1,24	0,87	1,03	0,77	0,89	0,78
CFR(10 <sup>-3</sup> )	1,5	1,1	1,0	0,8	0,5	0,4	0,35	0,37	0,34

Sumber data : Dit Jen P2M & PLP

berasal dari rumah sakit dibandingkan dengan data hasil survei di masyarakat. Hal ini dapat dimengerti karena diare hasil survei di masyarakat merupakan semua bentuk dan tingkat diare yang sebagian besar tidak memerlukan perawatan di rumah sakit, sedang diare yang di rumah sakit hanyalah mereka yang menderita lebih berat dan memerlukan pertolongan medis. Angka diare yang berasal dari rumah sakit lebih kecil dari angka diare yang berasal dari survei, sedang CFR lebih besar. Penyakit demam tifoid, juga memperlihatkan insidensi yang sangat tinggi di masyarakat yang berkisar antara 360 - 810 kasus per 100.000 penduduk per tahun.<sup>(9)</sup> Penyakit ini terutama menyerang anak berumur 3 - 19 tahun (78%).

Bila kita melihat etiologi diare akut pada penderita yang dirawat di rumah sakit maupun berdasarkan survei di masyarakat, jelas bahwa penyebab diare yang memberi gejala agak berat sampai berat pada umumnya adalah : *V. cholerae* 01, Rota virus, ETEC dan *Salmonella* termasuk *S. typhi*.<sup>(8,10)</sup> Maka wajarlah apabila prioritas pengembangan vaksin terhadap penyakit enterik terutama ditujukan terhadap keempat penyebab ini.

### PENGEMBANGAN VAKSIN ENTERIK

#### 1. Kholera

Hanya setahun setelah ditemukan *V. cholerae* 01 sebagai penyebab penyakit kholera, vaksin kholera yang pertama telah ditemukan dan dievaluasi. Mula-mula ditemukan vaksin kholera berupa *Vibrio* yang masih hidup, lalu menyusul yang dilemahkan; kedua-duanya diberikan secara parenteral.<sup>(11)</sup> Kemudian dikembangkan kuman yang dimatikan yang juga diberikan secara parenteral. Vaksin ini memberi perlindungan yang lumayan (sekitar 60%), tapi daya lindungnya hanya bertahan dalam waktu singkat dan memberi gejala samping yang sangat mengganggu berupa demam dan malaise secara sistemik serta merah, sakit dan bengkak secara lokal di tempat suntikan.

Di Indonesia sendiri pada tahun enam puluhan hingga permulaan tahun tujuh puluhan telah dikenal beberapa vaksin yang di dalamnya terdapat vaksin terhadap kholera, seperti TCD, *Chotya*, dan belakangan *cholera sac*. Bahkan pemakaian vaksin *chotya* sudah diprogramkan di beberapa rumah sakit untuk diberikan dalam satu semprit dengan DPT pada anak umur 2 - 3 bulan sebagai pemberian awal immunisasi dasar.<sup>(12)</sup> Akan tetapi akibat daya lindung yang singkat serta timbulnya gejala samping yang sangat mengganggu, vaksin ini tidak begitu populer dan banyak negara yang meninggalkannya,

bahkan WHO tidak menganjurkan pemakaiannya secara massal.

Sejak permulaan tahun tujuh puluhan pemerintah selalu memberikan vaksinasi cholera/cholera sac kepada penduduk di daerah di mana terjadi wabah. Akan tetapi sejak pertengahan tahun tujuh puluhan, karena daya lindung vaksin ini sangat rendah dan hanya bertahan dalam waktu singkat (2 - 3 bulan), pemakaian vaksin ini dihentikan. Lalu para ahli berusaha mencari vaksin alternatif 'yang lebih baik yang mungkin dapat dipakai untuk program pemberantasan. Sehubungan dengan itu maka pada tahun 1978 telah dilakukan uji coba di lapangan terhadap vaksin kholera adsorbsi-aluminium hidroksida dan membandingkan hasilnya dengan vaksin kholera tanpa adsorbsi pada 470.000 penduduk di kodya Surabaya<sup>(13)</sup> Ternyata hasilnya tidak begitu mengembirakan, karenahanya memberi daya lindung sebesar 50 - 60% selama 14 bulan.

#### Vaksin Oral

Oleh karena vaksin parenteral yang klasik, yang menggunakan adsorbsi atau adjuvan dan yang lain-lain hanya memberi perlindungan parsial dengan masa perlindungan yang singkat, maka para ahli berpaling pada vaksin oral karena pemberian secara oral akan menyebabkan kontak langsung antara immunogen dengan sistem immunitas mukosa saluran usus, sehingga akan menghasilkan zat anti yang lebih baik. Dalam kaitan ini telah ditemukan dan diuji coba vaksin oral 'kholera yang pertama, yang terdiri dari 2 komponen vaksin, yakni : campuran sel utuh kholera mati (SUKMA) dengan toksin kholera sub unit B (SB) yang dimurnikan dan SUKMA saja di Bangladesh. Ternyata hasilnya cukup baik walaupun tidak terlalu mengembirakan, karena hanya memberi daya lindung sebesar 62% oleh vaksin SUKMA+SB dan 53% oleh vaksin SUKMA saja pada pemantauan selama satu tahun.<sup>f141</sup>

Pada tahun 1980 dengan teknik *recombinant DNA* dikembangkan suatu vaksin oral kholera. Prinsipnya ialah membuang gen toksin sub unit A atau sub unit A dan B bersama-sama dari khromosom *V. cholerae*01 sehingga didapatkan *strain attenuated* yang masih mampu membentuk koloni di usus sehingga sanggup mengeluarkan antitoksin dan antibakteri yang memberi perlindungan setelah pemberian satu dosis vaksin secara oral<sup>15)</sup>

Dengan cara ini diperoleh vaksin A B-JBK70 (derivat El Tor Inaba N16962) dan A-B+ CVD-101 (derivat klasik Ogawa 395)<sup>(16)</sup>. Belakangan, ditemukan lagi CVD-103, yaitu turunan dari strain Klasik Inaba 569 B dengan menghilangkan gen dari toksin sub unit A. Derivat ini, seperti induknya, tidak lagi memperlihatkan toksin : *Shigalike cytotoxin*. Pada sukarelawan vaksin ini memperlihatkan immunitas yang bagus sekali dengan gejala samping yang sangat minim. Pada pengembangan selanjutnya diusahakan agar *strain* ini resisten terhadap merkuri, guna membedakannya dengan *strain* alami (liar); dengan begitu diperoleh derivat CVD-103HgR. Ternyata vaksin barn ini pada 18 orang sukarelawan tidak memperlihatkan adanya gejala samping. Saat ini vaksin ini sedang dinilai immunogenitas dan gejala sampingnya pada anak-anak di bawah umur 10 tahun di Bangkok, Thailand dan kemungkinan besar juga di Jakarta Utara, Indonesia.

Akhir-akhir ini telah pula ditemukan di Australia hibrida *V. cholerae* Ty21a *S. ryphi* dengan jalan *cloning* gen dari antigen lipopolisakarida Ogawa dan Inaba *V. cholerae* 01 pada *strain*

**Tabel 3. Daya lindung vaksin oral Ty21a *S. typhi* terhadap demam tifoid pada penilaian selama 2 tahun di Kompleks Pertamina Plaju, Oktober 1986-September 1988.**

Golongan Umur	Jenis Vaksin	Jumlah Penduduk	positif	Attack Rate (10 -5)	Daya Lindung (%)
Semua Umur	Plasebo (a)	10.268	184	896	-
	Kapsul (b)	5.209	55	528	41,1
	Bubuk (c)	5.066	41	405	54.5
3-14 tahun	Plasebo (d)	5.168	145	1.403	-
	Kapsul (e)	2.596	47	905	35.5
	Bubuk (f)	2.591	34	656	53.2
15-44 tahun	Plasebo (g)	5.100	39	382	-
	Kapsul (h)	2.613	8	153	52.9
	Bubuk (i)	2.475	7	141	63.1

Nilai (p): (a) vs (b) - 0,0006 (d) vs (e) - 0,0097 (g) vs (h) - 0,1835  
 (a) vs (c) < 0,0001 (d) vs (f) - 0,0001 (g) vs (i) - 0,0176  
 (b) vs (c) - 0,2316 (e) vs (f) - 0,1818 (h) vs (i) > 0,9999

Ty21a *S. typhi*. Derivat ini menghasilkan titer anti bodi yang tinggi terhadap antigen 0 dari Ogawa dan Inaba pada sukarelawan.

## 2. Rota virus

Umur yang rawan dari penderita Rota virus dan yang merupakan puncak tertinggi kasus yang dirawat ialah anak umur 6 - 12 bulan di negara yang sedang berkembang dan 12 - 18 bulan di negara maju. Oleh karena itu golongan inilah yang ideal sebagai penerima vaksin Rota virus. Oleh sebab itu kemasannya yang ideal dari vaksin ini sebaiknya dalam bentuk cairan.

Ada tiga calon vaksin yang sudah ditemukan dan yang pada saat ini sedang dievaluasi, yaitu RIT-4237 (*strain bovine*), RRV atau MMU-18006 (*strain simian*) dan WC3 (*strain bovine*). Vaksin RIT-4237 pada mulanya menjanjikan harapan besar di Eropa, tapi ternyata di negara yang sedang berkembang tidak memberikan hasil yang memuaskan. Di samping menghasilkan imunitas yang rendah pada bayi yang masih muda di negara yang sedang berkembang, kebutuhan dosis yang tinggi ( $10^8$  ICI Dso) menyebabkan vaksin ini mahal. Oleh karena itu vaksin ini segera ditinggalkan. Vaksin RRV atau MMU 18006, yaitu *strain simian* Rota virus memberi immunitas yang tinggi hanya pada serotipe 3. Oleh karena itu vaksin terhadap serotipe 1, 2 dan 4 dan mungkin serotipe lainnya yang masih belum diketahui, harus diusahakan lagi: Vaksin WC3, yaitu vaksin Rota virus *bovine*, memberi serorespons 95% pada bayi 5-11 bulan dengan dosis  $3 \times 10^7$  PFU. Dikatakan, vaksin ini telah memberi perlindungan terhadap Rota virus ganas pada bayi selama 3 tahun.<sup>17</sup>

## 3. ETEC (Enterotoxigenic E. coli)

ETEC dalam penyebab utama dari diare yang disebabkan oleh *E. coli* yang merupakan sebagian besar penyebab dari diare pada pelancong kulit putih dan anak-anak yang tinggal di negara yang sedang berkembang. Oleh karena itu vaksin terhadap *E. coli* ditujukan pada ETEC. Pada saat ini yang sedang dikembangkan ialah terhadap kedua faktor virulensinya, *LT-labile toxin* dan *ST-stable toxin*. Kira-kira 40% *strain* patogen *E.coli* selalu mempunyai paling sedikit salah satu dari ketiga antigen fimbrial yang

hingga saat ini telah diketahui, yakni CFA/I, CFA/II dan E8775, yaitu faktor yang merupakan mediator hingga kuman dapat melekat dan membentuk koloni pada mukosa usus.

Immunisasi per oral pada binatang percobaan dari salah satu antigen di atas dapat menaikkan antibodi IgA dan dapat menangkis tantangan ETEC yang mengandung antigen yang sesuai, tapi tidak pada antigen yang berbeda. Telah diketahui bahwa pembentukan antibodi pada sukarelawan yang dicoba sangat rendah. Diduga hal ini disebabkan karena gangguan isi lambung terhadap antigen yang diberi per oral. Oleh karena itu untuk mengatasi hal ini telah dilakukan immunisasi oral dengan pre-vaksinasi simetidin untuk menetralkan asam lambung. Dengan cara ini terlihat adanya peninggian titer antitoksin IgA intestinal. Vaksin ini melindungi binatang percobaan dari infeksi tantangan dengan semua bentuk *strain* antitoksin IgA intestinal terhadap kedua bentuk toksin (LT dan ST) dan ETEC.<sup>(18)</sup>

#### 4. Demam Tifoid

Vaksin parenteral, yang berasal dari sel-utuh kuman yang telah dimatikan telah tersedia sejak 1896 dan telah luas penggunaannya<sup>(19)</sup> Sekitar tahun 1950 - 1960 WHO telah mensponsori suatu uji-coba lapangan di beberapa vaksin parenteral. Telah diketahui pula bahwa vaksin demam tifoid yang diawetkan dengan fenol yang dididihkan lebih unggul dari vaksin yang diawetkan dan di inaktifkan dengan alkohol.<sup>(20)</sup> Segera setelah uji-coba tersebut diperoleh, Lembaga Riset Angkatan Darat Walter Reed, di Washington, Amerika Serikat, menyediakan vaksin standar yang *dilyophilized* (dikering-bekukan) untuk WHO yang akan dipergunakan untuk berbagai uji-coba selanjutnya yang lebih luas untuk memperoleh hasil yang lebih pasti.<sup>(21)</sup> Vaksin tersebut diberi kode vaksin L (vaksin inaktivasi fenol) dan vaksin K (vaksin inaktivasi aseton). Vaksin standar L dan K lalu di ujicoba secara acak tersamar ganda di Yugoslavia dan Guyana,<sup>(22,23)</sup> vaksin K di Polandia<sup>(24)</sup> dan vaksin L di Rusia<sup>(25)</sup> Uji-coba tersebut memperlihatkan bahwa vaksin parenteral tersebut memberi daya lindung yang cukup baik yaitu berkisar antara 51 - 88%. Akan tetapi vaksin ini tidak begitu populer karena gejala samping yang sangat mengganggu, baik secara sistemik (malaise, demam) maupun secara lokal (merah, bengkak dan sakit pada tempat suntikan).

##### *Vaksin Oral*

Akhir-akhir ini berbagai vaksin oral yang dilemahkan yang mempunyai daya lindung yang memberi harapan besar sekaligus memperlihatkan gejala samping yang hampir tidak berarti telah ditemukan oleh para peneliti. Dalam hal ini ada dua golongan *strain S. ryphi* yang dilemahkan yang menonjol dan diharapkan dapat dimanfaatkan sebagai vaksin yang memberikan daya lindung cukup poten, yakni Ty21a, dan Ty541 & Ty543.

Pada tahun 1975 vaksin Oral Ty21a suatu *strain S. typhi* dengan galaktose epimerase (Gal E) telah ditemukan oleh Germanier dan Furer.<sup>(26)</sup> Vaksin ini telah dievaluasi di masyarakat di beberapa negara. Yang pertama ialah di Alexandria, Mesir, yang dilakukan secara acak tersamar ganda dengan kontrol plasebo. Hasilnya sangat baik (karena ternyata daya lindungnya adalah 96%, dan yang berlaku paling sedikit selama

3 tahun.<sup>27</sup> Akan tetapi vaksin ini mempunyai kelemahan, karena tidak praktis dipakai secara besar-besaran. *Vaksinee* harus lebih dahulu memecahkan ampul dan melarutkan isinya dengan buffer fosfat sebelum diminum; lagi pula beberapa menit sebelumnya *vaksinee* harus mengunyah tablet bikarbonat untuk menetralkan asam lambung. Lagi pula, penelitian di Santiago, Chili memperlihatkan daya lindung kapsul berlapis enterik di daerah dengan insidensi 141,7 per 10<sup>5</sup> penduduk per tahun adalah sebesar 67% selama 3 tahun pelacakan<sup>(28)</sup> suatu perbedaan akan daya lindung yang sangat menyolok.

Oleh karena itu di Indonesia telah dilakukan pula uji-coba lapangan pada karyawan Pertamina, Plaju dan keluarganya secara acak tersamar ganda dan kontrol plasebo. Vaksin yang dipakai dikemas dalam 2 bentuk yaitu kapsul berlapis enterik dan bentuk bubuk yang setiap dosis vaksin mengandung 1-5 X10<sup>9</sup> kuman *attenuated* Ty21a. Sebagai plasebo dipakai *Lactobacillus acidophylus* yang dimatikan. Vaksin bubuk sebelum diminum, diencerkan dulu dengan *buffer* sitrat; 1 dosis dengan 100 ml akua (air minum tanpa klor). Vaksin diberikan 3 dosis dengan selang waktu 1 minggu antara dosis. Ternyata vaksin ini pada pengamatan 2 tahun memberi daya lindung yang lebih rendah lagi dari di Chili yakni sebesar 41,1% oleh kapsul berlapis enterik dan 54,5% oleh vaksin kemasan bubuk dan dua-duanya bermakna secara statistik bila dibandingkan dengan plasebo. Juga tampak bahwa vaksin kemasan bubuk lebih baik dari pada vaksin kapsul berlapis enterik, meskipun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik.

##### *Vaksin Parenteral V/ Capsular Polysaccharide (Vi-CPS)*

Oleh karena vaksin oral Ty21a demam tifoid memberi hasil yang boleh diktakan tanggung, yang secara ideal kurang menguntungkan karena harganya yang mahal, maka para ahli mencoba beralih pada vaksin parenteral *Vi Capsular Polysaccharide (Vi-CPS)*. Vaksin ini memberi harapan besar, karena di samping lebih murah dari Ty21a, pemberiannya hanya sekali suntik, sehingga tak ada persoalan dengan kemungkinan *drop-out* suatu hal yang sering menjadi problem utama pada pelaksanaan program vaksinasi secara massal pada masyarakat. Vaksin ini sangat aman, hampir tanpa gejala samping.<sup>(29)</sup> Selain itu telah diuji coba di dua negara yaitu Nepal<sup>(30)</sup> dan Afrika Selatan<sup>(31)</sup> yang insidensi demam tifoidnya cukup tinggi dengan hasil masing-masing sebagai berikut. Di Nepal dengan insidensi demam tifoid 1620 per 10<sup>5</sup> penduduk pertahun daya lindungnya adalah 72-80% sedang di Afrika Selatan dengan insidensi 850 kasus per 10<sup>5</sup> penduduk pertahun daya lindungnya adalah sebesar 77 - 81%.

Uji-coba klinik vaksin parenteral Vi-CPS hampir selesai dilakukan pada anak umur 1 - 10 tahun dan orang dewasa di Jakarta Utara untuk menilai gejala samping dan reaksi imun dari vaksin ini. Hasil sementara memperlihatkan tidak ada gejala samping yang berarti, dan reaksi imunitas secara serologis masih sedang dilakukan pemeriksaan sehingga belum dapat disajikan hasilnya di sini. Bila hal ini memberi hasil baik, maka selanjutnya akan diteruskan dengan uji-coba lapangan pada objek yang lebih luas untuk menilai daya lindungnya pada masyarakat di Indonesia.

## RINGKASAN

Penyakit enterik masih merupakan problem kesehatan masyarakat di Indonesia, karena masih mempunyai angka kesakitan dan kematian yang cukup tinggi. Pada tahun 1987, angka kematian diare adalah 27,7 kasus per 1000 penduduk dan angka kematian sebesar 0,78 kasus per 100.000 penduduk per tahun dengan CFR = 0,34 ‰. Insidensi demam tifoid sekitar 360-810 kasus per 100.000 penduduk per tahun.

Penyebab tersering penyakit enterik yang memerlukan perawatan di rumah sakit ialah : *V. cholerae* 01, Rota virus, ETEC dan Salmonella termasuk *S. ryphi*.

Berkat kemajuan bioteknologi kedokteran telah banyak ditemukan vaksin enterik yang sebagian besar akan dan telah memasuki uji-coba lapangan tahap 1 dan 2.

Vaksin oral kholera CVD-103 HgR sedang dalam taraf pengujian immunogenitas dan gejala samping pada anak-anak dibawah umur 10 tahun di Bangkok, Thailand. Sedang vaksin yang menyusul, yaitu hibrida *V. cholerae*-Ty21a *S. ryphi* akan segera memasuki pengujian tahap 1.

Ada 3 vaksin oral terhadap Rota virus yang sudah ditemukan, yakni : RIT-4237 (*strain Bovine*), RRV atau MMU-18006 (*strain Simian*) dan WC3 (*strain Bovine*). Ketiga calon vaksin ini masih sedang menjalani pengujian klinik.

Vaksin oral terhadap ETEC yang ditujukan terhadap kedua unsur virulensinya (LT dan ST) pada sukarelawan sudah diketahui memberi hasil peninggian antitoksin IgA intestinal terhadap kedua faktor toksin diatas.

Vaksin terhadap demam tifoid merupakan vaksin yang perkembangannya lebih maju dari vaksin enterik lain. Walaupun vaksin oral Ty21a memberi hasil yang cukup baik, tapi vaksin ini tidak terlalu memberi harapan. Vaksin parenteral Vi-CPS merupakan calon vaksin yang jauh lebih baik. Uji coba di lapangan telah membuktikan bahwa daya lindung vaksin ini antara 70-80% di daerah yang insidensi demam tifoidnya cukup tinggi dengan gejala samping yang sangat minim.

Bila semua calon vaksin tersebut di atas dapat diaplikasikan dalam 4 atau 5 tahun mendatang, diperkirakan penyakit enterik akan segera turun dengan drastis.

## KEPUSTAKAAN

1. Simanjuntak CH. Infectious diseases in Indonesia; Epidemiological aspects. Antibiotika Monitor 1987; tom III (3) : 42 - 6.
2. Budiarmo RL. Sebab-sebab kematian bayi dan anak balita. Survei Kesehatan Rumah Tangga 1980. Bull Penelit. Kes. 1983; XI (1), 1 - 4.
3. Simanjuntak CH, Paleologo FP, Punjabi NH dkk. Dalam persiapan publikasi.
4. Sutedjo, Sugiono M, Rochiatmo K, Sudijanto. Morbidity in outpatients attending the Department of Health, Medical School University of Indonesia, Dr. Ciptomangunkusumo, General Hospital, Jakarta. Paediatr Indon 1968; 8 : 235.
5. Tumbelaka WAFJ. Aspect of Paediatric Gastroenterology in Indonesia. Paediatr Indo 1969; 9 : 59 - 66.
6. Darmadi S, Budarso RL dan Simanjuntak CH. Pola Kesakitan. Dalam : Prosiding Seminar Survei Kesehatan Rumah Tangga 1986, Eds L. Ratna Budiarmo dkk. Badan Litbangkes Depkes RI. hal 136 - 49.
7. Endang ER, Rachman CI, Wirjowidagdo S. Morbiditas dan mortalitas diare di DKI Jakarta. Kumpulan Makalah Pertemuan Ilmiah Berkala BKGAI X Eds. Salimo H dkk. Surakarta, 20 - 22 Nop. 1986. hal 238 - 9.
8. Sutoto, Mochtar MA, Karyadi, Brotowasisto. Morbidity and mortality study on diarrhoea] diseases in North Jakarta-An urban area. SEA J Trop Med Pub Hlth 1982; 13 (3) : 405 - 11.
9. Simanjuntak CH, Hoffman SL, Punjabi NH dkk. Epidemiologi demam tifoid di suatu daerah pedesaan di Paseh, Jawa Barat. Cermin Dunia Kedokteran 1987; 45 : 16 - 8.
10. Simanjuntak CH, Hasibuan MA, Siregar LO, Koiman I. Etiologi mikro biologis penyakit diare akut. Bull Penelit Kes XI (2) : 1 - 9.
11. Levine MM, Kaper JB, Hemngton D dkk The current status of cholera vaccine development and experience with cholera vaccine trials in volunteers. SEA J Trop Med Pub Hlth 1988; 19 (3 & 4) : 401 - 15.
12. Sugiono M, Sutedjo. Early combined Chotypa and DPT basic immunization on Indonesian infants starting at the age of 2 - 3 months. Paediatr Indon 1964; 4 : 204 - 17.
13. Saroso JS, Bahrawi W, Witjaksone H dkk. A controlled field trial of plain and aluminium hydroxyde-adsorbed cholera vaccine in Surabaya, Indonesia, during 1973 - 75. Bull WHO 1978; 56 (4) : 619 - 27.
14. Clemens JD, Harris JR, Sack DA dkk. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh. SEA J Trop Med Pub Hlth 19 (3) : 417 - 22.
15. Kaper JB, Lockman H, Baldini M, Levine MM. Recombinant non toxigenic *V. cholerae* strains as attenuated cholera vaccine candidate. Nature 1984; 308 : 655 - 8.
16. Levine MM, Kaper JB, Herrington D dkk. Volunteer studies of deletion mutants of *V. cholerae* 01 prepared by recombinant techniques. Inf Immun 1988; 56 : 161 - 5.
17. Bishop R The present status of Rota virus vaccine development. SEA J Trop Med Pub Hlth 1988; 19 (3) : 429 - 35.
18. Klipstein FA. Development of E. coil vaccines, against diarrhoeal disease in human. Dalam : Development of Vaccines and Drug Against Diarrhea. Prosiding : 11th Nobel Conference, Stockholm Eds. Jan Holmgren Alf Lindberg Roland Mollby. 1985, hal 62 - 7.
19. Groschel DHM, Homick RB. Who introduce typhoid vaccination : Almoth Wright or Richard Feiffer? Rev Infect Dis 1981; 3 : 1251 - 4.
20. Yugoslav Typhoid Commission. A controlled field trial of the effectiveness of phenol and alcohol typhoid vaccines. Bull WHO 1962; 26 : 357 - 69.
21. Walter Reed Army Institute of Research. Preparation of dried acetone-a inactivated and heat-phenol inactivated typhoid vaccines. Bull WHO 1964; 30 : 635 - 46.
22. Ascroft MT, Nicholson CC, Balwant S, Ritchie JM, Soryan A dan William F. A seven-year field trial of two typhoid vaccines in Guiana. Lancet 1967; 2 : 1056 - 60.
23. Yugoslav Typhoid Commission. A controlled field trial of the effectiveness of acetone dried and inactivated and heat-phenol-inactivated typhoid vaccines in Yugoslavia, Bull WHO 1964; 30 : 623 - 30.
24. Polish Typhoid Committee. Controlled field trials and laboratory studies on the effectiveness of typhoid vaccines in Poland 1961 - 64. Bull WHO 1966; 34 : 221 - 22.
25. Hejfec LB, Salmin LV, Lejtman MZ, et al. Acontrolled field trial and laboratory study of five typhoid vaccines in the USSR Bull WHO 1966; 34 : 321 - 39.
26. Germanier R, Furer E. Isolation and characterization of Gal E mutant Ty21a of *Salmonella typhi* : a candidate strain for a live oral typhoid vaccine. J Infect Dis 1975; 141 : 553 - 8.
27. Wandan MH, Serie C, Cerisier Y, Sallam S. Germanier R A controlled field trial of live *Salmonella typhi* strain Ty21a oral vaccine against typhoid - Three Year Results. J Inf Dis 1982; 145 (2) : 292 - 5.
28. Levine MM, Ferreccio C, Black RE dkk. Large-scale field trial of Ty21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsule formulation. Lancet 1987; V : 1049 - 52.
29. Tacket CO, Ferreccio C, Robbins JB dkk. Safety and immunogenicity of two *Salmonella ryphi* Vi Capsular Polysaccharide vaccines. J Inf Dis 1986; 154 (2) : 342 - 5.
30. Acharya IL, Lowe Cu, Thapa R dkk. Prevention of typhoid fever in Nepal with the VI capsular Polysaccharide of *Salmonella ryphi*. A preliminary report. N Engl J Med 1987; 317 (18) : 1101 - 4.
31. Klugman KP, Gilbertson IT, Kornhof HJ dkk. Protective activity of Vi Capsular Polysaccharide vaccine against typhoid fever. Lancet 1987; 21 : 1165 - 9.