

# Masa Depan Pengembangan Vaksin Baru

Dyah Widyaningroem Isbagio

*Pusat Penelitian dan Pengembangan Pemberantasan Penyakit  
Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.*

## ABSTRAK

Pada abad 21 vaksin menjadi salah satu faktor penting kesehatan masyarakat dalam pencegahan dan pengobatan penyakit. Pada 5 sampai 15 tahun mendatang, vaksin baru dan teknologi pemberian vaksin baru akan menjadi dasar pencegahan dan pengobatan penyakit, yang akan mempengaruhi kesehatan masyarakat.

Prospek pencegahan dan pengobatan berbagai penyakit serius dengan menggunakan vaksin diramalkan merupakan perkembangan yang menggairahkan dalam bidang kesehatan masyarakat.

Tinjauan ini menjelaskan perkembangan terbaru ilmu dasar sebagai penyokong pengembangan vaksin baru dan potensi vaksin untuk pengobatan dan pencegahan sejumlah penyakit infeksi dan non infeksi.

## PENDAHULUAN

Vaksin secara potensial dapat mencegah dan mengobati penyakit manusia. Kemajuan baru di bidang vaksin seperti *conjugated pneumococcal vaccines* untuk orang dewasa, *nasal spray vaccines influenza*, dan *acellular pertussis vaccines* untuk orang dewasa, merupakan cara yang efisien untuk menghasilkan proteksi imun yang bertahan lama.

Penelitian sedang dilakukan pada vaksin yang banyak digunakan untuk penyakit-penyakit di negara berkembang seperti malaria, *hookworm*, *dengue*, *enterotoxigenic E. coli*, *shigella*, tuberkulosis.

Vaksin terhadap penyakit non infeksi (seperti kanker, diabetes, dan penyakit Alzheimer) dan ketergantungan nikotin dan kokain masih merupakan pengobatan alternatif.

Vaksin terhadap senjata biologi akan dimungkinkan dengan kemajuan pada vaksin DNA.

Teknologi pemberian vaksin baru akan mempermudah cara pemberian (seperti transkutan, depot, nasal dan pemberian oral) tanpa mengurangi efikasi.

Sejumlah vaksin yang mempunyai potensi untuk dikembangkan pada abad ke 21 dapat dilihat di **Tabel 1.**<sup>(1)</sup>

## PENGEMBANGAN VAKSIN BARU

### A. Vaksin baru terhadap penyakit-penyakit infeksi

#### 1. Pengembangan vaksin DNA

Satu pendekatan yang sangat diminati ialah merangsang

respon imun protektif yang dikehendaki dengan cara menyuntikkan DNA yang direkayasa dari organisme infeksius (*engineered DNA sequences*). Jika antigen dapat diidentifikasi, rangkaian DNA yang disandi untuk antigen protein sangat mungkin untuk disisipkan ke dalam pembawa/*carrier* genom (seperti beberapa poxvirus atau alphavirus). Bila diberikan ke dalam *host*, organisme ini (karena disisipi DNA) mengalami replikasi terbatas, protein yang dikehendaki diproduksi, dan di dalam *host* berkembang respon imun terhadap protein tersebut.

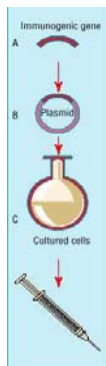
Dengan strategi yang sama, *naked DNA* disuntik langsung ke dalam *host* untuk memproduksi respon imun (**Gambar 1**). *Naked DNA* adalah rangkaian sederhana (*simple sequences*) dari DNA yang disisipkan ke dalam *plasmid* bakteri (*extra-chromosomal rings of DNA*) dan disuntikkan ke dalam *host*. Hal ini telah terbukti efektif pada *animal models*, tetapi penyuntikan DNA secara intramuskuler pada manusia gagal menghasilkan respon imun yang kuat, walaupun pemberian DNA secara transdermal atau intradermal lebih dianjurkan.

Uji klinik pemberian secara intradermal *microscopic gold beads coated with DNA coding* untuk antigen permukaan hepatitis B menghasilkan tingkat antibodi protektif kepada antigen. Vaksin ini juga dihasilkan dari *CD8 cytotoxic lymphocytes*.

Walaupun telah sukses pada *animal models*, perkembangan di manusia sangat lambat. Sampai sekarang, hanya vaksin DNA terhadap hepatitis B dan malaria yang dapat menimbulkan respon imun yang diperkirakan protektif pada manusia. (**Gambar 1**).

**Tabel 1. Vaksin potensial pada abad 21**

Vaksin baru untuk	Vaksin terhadap
Maternal	Streptococcus grup B, respiratory syncytial virus
Neonatus	Respiratory syncytial virus, hepatitis B
Bayi 2-6 bulan	Pediatrik kombinasi (Acellular pertussis (DtaP), Haemophilus influenzae type b, hepatitis B, pneumococcal, meningococcal, hepatitis A), otitis (non-typable Haemophilus influenzae, Branhamella catarrhalis), rotavirus (new), meningococcal conjugate
Anak 1-2 tahun	Measles-mumps-rubella-varicella (MMRV), influenza (intranasal)
Anak 4-6 tahun	MMRV booster, pediatrik kombinasi booster, Streptococcus mutans (anti-carries, oral), Lyme diseases dan tick-borne encephalitis (endemic area)
Anak 11-13 tahun	HIV, human papillomavirus, herpes simplex virus 2, Neisseria gonorrhoeae, cytomegalovirus, parvovirus, Epstein-Barr virus
Dewasa muda	Toksoid difteri-tetanus, acellular pertussis, Helicobacter pylori (anti-ulcer), Chlamydia pneumoniae (anti atherosclerosis)
Usia > 50 tahun	Influenza (subcutaneous dan intranasal), pneumococcus (protein dan polisakarida), herpes zoster, kanker (vaksin profilaktik dan terapeutik)
Wisatawan	Vaksin terapi terhadap diabetes, multiple sclerosis, meningococcal conjugate
Negara berkembang	Enterotoxigenic Escherechia coli, shigella, malaria, dengue, tuberkulosis



**Gambar 1. Prinsip vaksinasi DNA.** Suatu gen imunogenik diinsersikan ke dalam plasmid (A), yang kemudian diinsersikan ke dalam biakan jaringan (B). Sel dipilih untuk ekspresi protein gen dan kemudian dibiakkan. DNA plasmid kemudian diekstraksi dari sel dan dipurifikasi sebelum digunakan pada hospes yang akan diimunisasi (C).

## 2. Pengembangan vaksin terapi

Secara tradisional vaksinasi adalah tindakan pencegahan penyakit infeksi dengan pemberian antigen imunogenik yang berasal dari permukaan agen yang infeksius, agar menghasilkan imunitas terhadap replikasi dan terjadinya infeksi oleh organisme asing.

Vaksin terapi dapat membatasi atau memusnahkan infeksi

atau kondisi infeksi yang telah ada.

Perkembangan vaksin terapi tergantung pada kemampuan vaksin DNA dalam merangsang respon imun humoral dan seluler (*cell mediated*) melalui inokulasi plasmid DNA yang mengandung sekuen untuk *transcription* dan *translation*, menghasilkan peptida atau protein imunogenik secara *in vivo*.

Usaha sedang dilakukan untuk pengembangan vaksin terapeutik terhadap HIV yang akan merangsang limfosit T spesifik terhadap virus HIV, dengan tujuan mengaktifkan sel T untuk merusak sel yang terinfeksi secara laten.

Upaya lainnya termasuk pengembangan vaksin terapeutik terhadap *Helicobacter pylori*, kandidiasis mukosal, virus herpes, dan human papillomavirus. Vaksinasi DNA untuk virus hepatitis B telah menunjukkan harapan yang besar. Pemberian sekuen viral DNA (*viral DNA sequences*) dapat merangsang kekebalan humoral yang bertahan lama dan *cell mediated immunity* pada mencit yang diinfeksi dengan virus hepatitis B. Pada mencit transgenik, setidaknya terjadi penurunan atau *clearance* antigen permukaan hepatitis B, dengan bukti induksi antibodi dan proliferasi sel-sel *T CD4*. Kemampuan sistem imun untuk mengeliminasi agen infeksi setelah infeksi atau timbul sakit secara nyata memperbaiki kesehatan manusia.

Contoh penting lain pengembangan vaksin terapeutik termasuk pengembangan vaksin kanker tertentu, yang akan didiskusikan kemudian.

## 3. Kemajuan vaksin mutakhir

Angka kesakitan dan kematian akibat infeksi bakteri *Streptococcus pneumoniae* dan virus influenza di seluruh dunia perlu diperhatikan. Di beberapa negara barat, vaksin konjugasi *S. pneumoniae* diakui dapat mengurangi jumlah kasus penyakit *S. pneumoniae* yang invasif (bakteremia, meningitis, dan sepsis) pada bayi dan anak kecil.

Vaksin influenza hidup yang dilemahkan (*live attenuated influenza virus vaccine*) telah dilisensi di Amerika Serikat. Vaksin ini diberikan secara semprot (*intranasal spray*), dapat merangsang imunitas sistemik dan mukosal, sehingga mengurangi penggunaan suntikan parenteral.

### 3a. *Streptococcus pneumoniae*

Vaksin polisakarida multivalen *S. pneumoniae* telah ada di AS sejak 1977, tetapi produksinya kurang bagus atau respon imun pada anak-anak tidak konsisten, terutama pada anak <2 tahun. Vaksin polisakarida ini merangsang antibodi terutama melalui mekanisme sel T independen, tidak bertahan lama dan tidak dapat merangsang memori respon imun. Untuk alasan tersebut, saat ini telah dikembangkan suatu protein konjugasi pembawa antigen polisakarida dari *S. pneumoniae*, yang menimbulkan respon imun sel T dependen, sehingga bayi dan anak kecil lebih responsif terhadap vaksin.

AS telah melisensi vaksin konjugasi polisakarida *heptavalent S. pneumoniae* mengandung tujuh macam serotipe (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, dan 23F) yang umumnya paling berhubungan dengan invasi penyakit pada bayi dan anak kecil. Vaksin baru ini juga diperkirakan berguna untuk mengurangi risiko karier nasofaring tujuh macam serotype *S. pneumoniae* tadi<sup>(1)</sup>.

Tetapi vaksin konjugasi ini agaknya terlalu mahal untuk diproduksi; untuk mengatasinya sedang diusahakan mengidentifikasi antigen utama. Antigen utama ini jika telah diisolasi dapat diproduksi dalam jumlah besar dengan teknologi rekombinan dan tidak membutuhkan konjugasi. Keuntungan vaksin ini ialah biaya produksi rendah, dapat diproduksi dalam jumlah besar dan tidak ada spesifisitas serotipe.<sup>(2,3)</sup>

### 3b. Virus influenza

Saat ini hanya vaksin virus influenza inaktif parenteral yang dibuat di embrio ayam yang dilisensi di AS. Karena perubahan virus influenza yang beredar setiap tahun (*antigenic drift*), maka proteksi pada kelompok risiko tinggi memerlukan vaksinasi setiap tahun<sup>(1,4)</sup>.

Virus memiliki dua tipe varian antigenik yaitu *drift* dan *shift*. *Antigenic drift* dapat ditemukan pada kedua virus A dan B, walaupun pada virus B kejadiannya berlangsung kurang cepat. *Drift* menyebabkan variasi genetik minor yang disebabkan oleh mutasi titik gene haemaglutinin dan neuraminidase. Berbagai *strain drifted* mempunyai sub tipe H dan N yang sama, tetapi berbeda pada permukaan glikoproteinnya, hal ini menyebabkan manusia dapat terinfeksi lebih dari sekali. Epidemik flu tahunan terjadi karena lemahnya proteksi terhadap berbagai *strain drifted*. Akibat adanya *antigenic drift* ini maka komponen vaksin influenza perlu diperbaiki secara berkala<sup>(4)</sup>.

*Live attenuated influenza vaccine* sedang diusulkan untuk disetujui oleh FDA AS, mengandung *recombinant cold-adapted strain of influenza A and B intranasal spray*. Vaksin ini telah diuji coba pada anak kecil dan orangtua. Pada anak seronegatif usia lebih dari 15 bulan, respon antibodi terhadap komponen influenza A dan B setelah pemberian vaksin dosis tunggal efikasinya mencapai 93%. Penggunaan *live attenuated trivalent vaccine* pada dewasa secara signifikan mengurangi kejadian sakit, kunjungan ke tenaga kesehatan, dan kehilangan hari kerja<sup>(5,6)</sup>.

## B. Vaksin baru terhadap penyakit non infeksi

Bila targetnya tepat, maka respon imun dapat digunakan untuk mengeliminasi sel dengan tingkah laku menyimpang (displasia) atau fungsi genom yang menyimpang (*malignancy*) atau untuk mengurangi jumlah sel inflamasi pada organ spesifik (seperti pada diabetes). Hal ini meningkatkan kemungkinan pengembangan vaksin terhadap penyakit yang tidak berhubungan dengan agen infeksi. Dua dari sekian banyak area yang menjanjikan adalah vaksin terhadap kanker dan penyakit autoimun.

### 1. Kanker

Identifikasi antigen tumor spesifik (*tumour associated antigen*) yang hanya ada pada sel kanker, seperti yang ditemukan pada leukemia, kanker mammae, melanoma, kanker prostat, dan kanker kolon, merupakan target imun untuk merancang vaksin imunogenik. Misalnya, ekspresi *protein GPI-B7-1* yang dipindahkan ke dalam membran sel tumor timoma *murine* dapat mencegah perkembangan tumor ini pada mencit. Pada manusia, merangsang respon sel T menggunakan isolat membran yang diambil dari jaringan tumor manusia yang mengekspresi *MHC (major histocompatibility complex) class II*

*molecule* menunjukkan kemungkinan dapat dibentuknya respon imun spesifik target yang dapat mengeleminasi sel tumor.

Upaya lain adalah vaksin terapeutik terhadap melanoma, kanker kolorektal, leukemia, dan kanker lainnya. Telah diteliti kemampuan vaksin DNA untuk membawa sekuen nukleotida yang tepat dan spesifik menyerupai *gene target*, seperti *gene ALVAC gp100* untuk melanoma dan *gene ALVAC CEA-B7.1* untuk kanker kolorektal dan fragmen protein spesifik seperti *peptide HER2/Neu* pada sel-sel kanker mammae, merupakan alat yang potensial untuk merangsang respon imun.

## 2. Penyakit autoimun

Penyakit yang berhubungan dengan aktivasi imun patologik, seperti penyakit autoimun dan alergi, mungkin dapat diobati atau dicegah dengan vaksin. Upaya pengembangan vaksin dilakukan terhadap rematoid arthritis, multiple sclerosis, myasthenia gravis, alergi makanan, dan terutama diabetes tipe I karena tingginya angka kesakitan dan kematian.

Pada diabetes tipe I, terjadi infiltrasi limfosit secara selektif ke sel *beta* pankreas yang mengekskresi insulin. Salah satu strategi pengembangan vaksin adalah mereduksi infiltrasi limfosit yang patologik dengan cara toleransi; yaitu pemberian sejumlah kecil antigen yang sama dengan target respon imun yang menyimpang dari kebiasaan, sehingga jika tidak ada stimulus sitokin, aktifitas sel T tertahan dan inflamasi berkurang.

Pada penyakit Alzheimer, protein amiloid beta diduga bertanggung jawab untuk terjadinya *neurodegenerative plaque* yang ditemui pada gangguan ini. Pada *murine* pemberian vaksin dapat mengurangi dan mencegah pembentukan *plaque*, disertai perbaikan fungsi kognitif.

Contoh lain pengembangan vaksin yang potensial adalah untuk mencegah ketergantungan kokain dan nikotin. Dengan penggunaan imunofarmakoterapi, antibodi dapat dirancang untuk menetralisasi obat pada target reseptor otak. Upaya juga sedang dibuat untuk mengembangkan vaksin terhadap arteriosklerosis dan mencegah konsepsi.

## C. Vaksin terhadap senjata biologis pembunuh massal

Senjata biologis pembunuh massal digunakan teroris untuk menimbulkan kerugian pada sejumlah besar orang, dengan biaya dan teknologi semurah mungkin, tetapi menimbulkan keprihatinan massa.

Karena kemampuan senjata biologis untuk menginfeksi dan membunuh sejumlah besar orang dengan risiko transmisi dari orang ke orang, maka praktis hanya vaksin yang dapat mencegah hal ini.

Terdapat sejumlah vaksin yang telah dilisensi terhadap *smallpox*, *plague*, *anthrax* dan lain-lainnya, tetapi hanya sejumlah kecil vaksin *anthrax* diproduksi di AS untuk kelompok risiko spesifik. Telah dikembangkan vaksin generasi kedua terhadap *anthrax*, *smallpox* dan *plague*, sedangkan vaksin terhadap agen lain bioterrorisme seperti virus *haemorrhagic fever* dan lainnya masih dalam pengembangan.

Walaupun demikian, terdapat kendala dalam memproduksi vaksin seperti ini untuk digunakan di masyarakat, antara lain finansial, kesulitan uji klinik efikasi, tidak adanya rasio risiko

dan manfaat di tingkat kesehatan masyarakat, dan keengganan pemerintah menghadapi realitas bioterorisme.

#### D. Teknologi baru pemberian vaksin

Hampir semua imunisasi yang direkomendasikan, memerlukan pemberian secara parenteral, dan banyak yang memerlukan rangkaian suntikan. Agar efektif, vaksin untuk beberapa penyakit dibutuhkan untuk mempertinggi imunitas mukosal seperti halnya imunitas sistemik. Untuk alasan tersebut, dipikirkan metode baru pemberian vaksin, sebagai alternatif suntikan.

Penggunaan vaksin secara topikal (mis *transcutaneous*), makanan tanaman transgenik (*transgenic edible plants*) yang mengandung gen untuk antigen vaksin manusia, dan sistem pemberian depo yang terkontrol (*controlled delivery depot system*) dengan *vaccine antigens encapsulated in biodegradable polymers* sedang dalam penelitian. Cara pemberian baru ini, dapat mengurangi suntikan berulang, keperluan melatih pekerja kesehatan, dan mungkin mengurangi keperluan rantai dingin yang ketat dalam penyimpanan vaksin.

##### 1. Imunisasi *transcutaneous*

Penelitian pada hewan menunjukkan adanya produksi antibodi sistemik maupun mukosal setelah pemberian vaksin topikal. Agen seperti toksin kolera dan enterotoksin *Escherichia coli* tak tahan panas (*heat labile enterotoxin of E. coli*), untuk kombinasi dengan antigen vaksin seperti tetanus toksoid yang bertindak sebagai adjuvan akan memproduksi antibodi protektif setelah pemberian pada kulit hewan.

Mutan non toksik (*non-toxic mutants*) atau subunit toksin kolera dan enterotoksin *E. coli* diperlukan pada setiap penggunaan di permukaan mukosa manusia. Berbagai ajuvan lain selain toksin kolera dan enterotoksin *E. coli* (termasuk *bacterial ADP-ribosylating exotoxins*, *interleukin 1 beta fragment*, *interleukin 2*, dan *tumour necrosis factor alpha*) juga telah diperlihatkan memproduksi respon imun setelah aplikasi topikal<sup>(1)</sup>.

##### 2. Pemberian vaksin melalui makanan tanaman transgenik (*transgenic edible plants*).

Judul di atas sepertinya khayalan ilmiah (*science fiction*), akan tetapi kenyataannya tidak demikian. Sebagai ganti nyeri suntikan maka beberapa vaksin mungkin pada suatu saat dapat diberikan bersama dengan makanan yang kita telan. Riset di Amerika Serikat sedang berlangsung menggunakan kentang yang mendapat rekayasa genetika sehingga mengandung vaksin makanan.

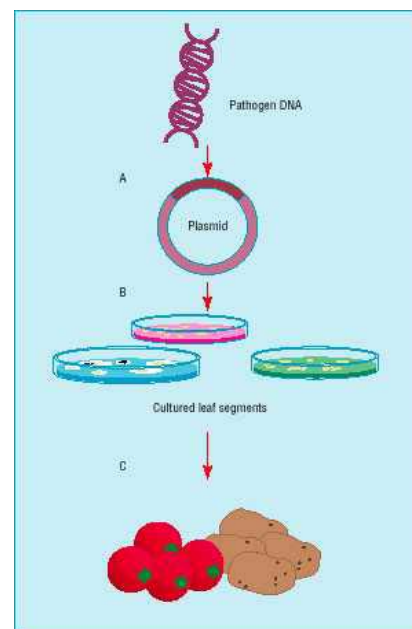
Sebagai pengganti menanam materi genetik dari virus dan bakteri pada ragi atau sel lainnya, maka gen kunci dimasukkan ke dalam tanaman makanan yang kemudian akan berkembangbiak, membuat vaksin dengan biaya murah. Agaknya hal ini dimungkinkan minimal pada hewan. Tikus telah berhasil diimunisasi terhadap kolera/*enterotoxic E. coli* setelah hewan ini makan kentang mengandung calon vaksin. Selain itu kentang yang mengandung vaksin hepatitis B memberikan efek yang disebut para ilmuwan "priming", yaitu meningkatkan respons imun pada tikus yang respons imunnya rendah pada imunisasi dengan vaksin hepatitis B komersial.

Saat ini peneliti di Boyce Thompson Institute for Plant Research di New York sedang mencoba pengembangan kentang yang mengandung kandidat vaksin kolera dan vaksin hepatitis B. Selanjutnya para peneliti merencanakan rekayasa genetika atau vaksin lainnya dalam jumlah tak terbatas dengan biaya murah. Tanaman lain yang dijadikan target pembawa vaksin ialah kedelai, yang dapat diproses menjadi susu kedelai yang dapat diminum oleh anak.

Selanjutnya dalam beberapa tahun ke depan para peneliti berharap dapat mengembangkan prototipe vaksin makanan terhadap hepatitis B yang dapat diproduksi dan disebarluaskan di negara berkembang dengan biaya hanya 10 sen dollar per dosis (jauh lebih murah dari harga vaksin hepatitis B yang berasal dari plasma)<sup>(2)</sup>.

Baru-baru ini antigen vaksin lain seperti tetanus dan difteria toksoid pada pisang merupakan penelitian masa depan.<sup>(1)</sup> Walaupun demikian kelompok ilmuwan lainnya tetap skeptis terhadap pengembangan vaksin hepatitis B oral, oleh karena antigen permukaan virus hepatitis B (HbsAg) dengan cepat dirusak oleh saluran cerna.

Pengembangan tanaman yang mampu mengekspresikan antigen vaksin adalah suatu strategi baru (**Gambar 2**)<sup>(1)</sup>.



**Gambar 2.** Prinsip pembuatan vaksin dari tanaman *edible*. Gen patogen dari manusia diinsersikan ke bakteri yang akan menginfeksi tanaman (A). Bakteri kemudian menginfeksi biakan segmen tanaman makanan (B), yang akan tumbuh menjadi tanaman utuh yang mengandung gen patogen manusia (C). Bila dimakan akan merangsang respons imunologis.

Kelompok lain mempermasalahkan peraturan produksi tanaman mengandung vaksin. Apakah dianggap tanaman atau produk biologik? Kelompok lain mempertanyakan apakah seseorang dapat *overdosis* vaksin. Apakah cara ini memungkinkan adanya sistem vaksinasi yang berbeda untuk negara maju dan untuk negara berkembang? Akhirnya pertanyaan pokok yang harus dikaji ialah : Apakah masyarakat dapat menerima hal ini?<sup>(2)</sup>

### 3. Sistem pemberian depo terkontrol

Penggunaan pemberian terkontrol antigen vaksin, atau teknologi depo vaksin akan mengurangi jumlah penyuntikan parenteral, tetapi secara potensial menyerupai infeksi alam. Sejumlah antigen *encapsulated in microspheres composed of biodegradable polymers such as poly (lactic/glycolic) acid (PLGA)*, yang dapat ditujukan ke berbagai macam sel pada sistem imun atau dapat dibentuk depo pada tempat suntikan, memungkinkan pelepasan lambat antigen sepanjang waktu. Profil pelepasan antigen vaksin tergantung dari ukuran partikel, dan kombinasi besar kecil mikrosfer yang dibuat mirip profil konsentrasi antigen pada imunisasi konvensional, yang dapat bertindak sebagai kombinasi injeksi primer dan *booster*. Studi terbaru pada hewan ditemukan bahwa *toxoid tetanus encapsulated* atau *Haemophilus influenza type b* polisakarida menghasilkan kadar antibodi tinggi yang menetap untuk beberapa bulan<sup>(1)</sup>.

### KESIMPULAN

Masa depan vaksinologi memberikan harapan besar dalam pengendalian penyakit. Vaksin dapat diberikan secara oral, semprot hidung, atau transkutan oleh awam dengan pelatihan minimal dan dengan cara yang tidak memerlukan peralatan mahal. Walaupun terdapat perkembangan cepat dalam pengembangan vaksin baru; ada keprihatinan tentang keamanan vaksin dan meningkatnya sentimen anti vaksin akan mempengaruhi cakupan imunisasi, kemauan pabrik untuk mengembangkan vaksin baru, dan kemauan individu dan tenaga kesehatan untuk menggunakannya.

Kemajuan vaksin dan teknologi vaksin membutuhkan usaha edukasi masyarakat yang lebih kuat. Hal ini terutama diperlukan untuk vaksin DNA, vaksin kombinasi, vaksin vektor, dan vaksin yang diberikan dengan cara depo parenteral. Selanjutnya potensi vaksin spesifik berdasarkan genotip individu (vaksin terhadap keganasan spesifik pada orang tertentu) juga akan meningkat perhatian kita.

Akhirnya, prospek pencegahan dan pengobatan pada berbagai penyakit serius dengan menggunakan vaksin diramalkan merupakan era yang menggairahkan dalam bidang kesehatan masyarakat dan vaksinologi.

### KEPUSTAKAAN

1. Poland GA, Murray D, Guerrero RB. New Vaccine Development. *BMJ* 2002; 324:1315-9
2. State of the World's Vaccines and Immunization. Ch. 4 : Key vaccine under development. Geneva:WHO,1996; pp.101-112
3. Mulholland K. Pneumococcal vaccines for developing countries. In : Trend of Vaccines in Developing Country and Its Implication on Regulation. One day Seminar on the Occasion of 112th Bio Farma Anniversary, Jakarta 2002 : 1-6
4. Cheung M, Liberman. Influenza – Update on Strategies for Prevention. *J.Paediatr. Obstetr. Gynaecol.* 2003; 29:15-23.
5. Belshe RB, Mendelman PM, Reanor J, King J, Gruber WC, Piedra P et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338:1405-12.
6. Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, Jackson LA, Gorse GJ, Belshe RB et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal virus vaccine in healthy, working adults : a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 137-144.

