

Reaksi Immunologis dan Reaksi Samping Vaksin Polio Oral Buatan Bio Farma

Gendrowahyhono*, Suharyono Wuryadi*, Mulyati Priyanto*, Yulitasari**, Sinta Purnamasari*, Klino *

*) Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan RI, Jakarta

***) SubDit. Imunisasi, Ditjen PPM & PLP, Departemen Kesehatan RI, Jakarta

ABSTRAK

Penelitian reaksi imunologis dan reaksi samping vaksin polio oral buatan Bio Farma telah dilakukan di Yogyakarta pada tahun 1994, dengan tujuan untuk mengetahui apakah imunogenisitas dan reaktogenisitas vaksin tersebut pada anak-anak berumur 2–3 bulan cukup baik, sehingga vaksin tersebut dapat dipasarkan di Indonesia.

Hasil pemeriksaan serologi menunjukkan bahwa *seroconversion rate* masing-masing tipe 1, 2 dan 3 adalah 98%, 98% dan 94%, demikian juga *seroconversion rate* terhadap ketiga tipe adalah 93%. Pada pengamatan selama 8 hari setelah vaksinasi pertama, kedua dan ketiga, tidak dijumpai adanya reaksi samping. Hasil isolasi virus hanya menemukan satu polio tipe-2 sebelum anak mendapat imunisasi, satu Coxsackie-B group dan satu polio tipe 2 setelah anak mendapat imunisasi.

Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa vaksin tersebut memberikan *seroconversion rate* yang cukup tinggi, baik terhadap masing-masing tipe maupun terhadap ketiga tipe virus polio, dan tidak ada reaksi samping bila diberikan kepada anak-anak yang berumur 2–3 bulan.

Disarankan, program imunisasi di Indonesia dapat menggunakan vaksin polio buatan Bio Farma, karena ternyata kualitasnya tidak berbeda dengan vaksin yang sekarang digunakan untuk program yaitu buatab dari SK&F atau Pasteur Merieux.

PENDAHULUAN

Dalam usaha memenuhi kebutuhan vaksin polio yang cukup banyak untuk program eradikasi polio di Indonesia, maka Perum Bio Farma telah memproduksi vaksin polio oral menggunakan *strain* standar Sabin; *strain* vaksin tersebut sudah dipakai secara luas di dunia, termasuk Indonesia, dan telah terbukti mempunyai reaksi imunologis (imunogenisitas) yang baik dan reaksi samping (reaktogenisitas) yang rendah. Teknologi yang digunakan dalam pembuatan vaksin tersebut berasal dari salah satu pabrik

vaksin terbesar di Jepang yaitu JPRI (*Japan Poliomyelitis Research institute*) di Tokyo.

Sebelum dapat dipasarkan di Indonesia, maka vaksin tersebut perlu diuji coba pemberiannya pada anak-anak yang berumur 2–3 bulan, dengan tujuan untuk mengetahui reaksi imunologis dan reaksi samping vaksin. Dipakainya batasan umur 2–3 bulan, adalah karena disesuaikan dengan batasan umur anak dalam program imunisasi yang selama ini dilaksanakan di Indonesia.

BAHAN DAN CARA KERJA

1) Lokasi

Penelitian dilakukan di Yogyakarta, dengan pertimbangan bahwa dengan Dinas Kesehatan Yogyakarta telah terjalin kerjasama yang baik dalam melaksanakan beberapa penelitian sebelumnya dan sudah tersedia tenaga yang terlatih untuk melakukan pengambilan spesimen darah bayi dan balita, selain itu juga partisipasi masyarakatnya cukup baik.

2) Sampel

Sejumlah 100 anak sehat yang berumur 2–3 bulan, belum pernah sakit polio, belum pernah mendapat vaksin polio dan berat badan normal, digunakan sebagai sampel dalam penelitian ini

Anak-anak tersebut diberi OPV buatan Bio Farma sebanyak tiga kali dengan selang waktu 4–6 minggu di antara masing-masing pemberian.

3) Vaksin

Vaksin yang diberikan adalah No. Batch 270063, dengan dosis 2 tetes, dimasukkan ke dalam mulut.

Titer vaksin yang digunakan adalah Polio-1 = $10^{6,0}$ TCD₅₀; Polio-2 = $10^{5,0}$ TCD₅₀ dan Polio-3 = $10^{5,5}$ TCD₅₀/dosis.

4) Cara pengambilan darah dan tinja

Darah diambil dari vena cubiti sebanyak 2 ml dengan menggunakan syringe dan *wing needle*. Serum dipisahkan dengan cara sentrifugasi, dimasukkan dalam vial, kemudian disimpan dalam *freezer* (suhu beku) sampai saat dilakukan pemeriksaan.

Tinja diambil sebanyak 8 gram, dengan cara memasukkan sonde ke dalam rektum. Tinja yang menyemprom keluar ditampung dalam tabung khusus, kemudian disimpan sementara dalam lemari es atau langsung disimpan dalam *freezer*.

Darah dan tinja diambil dua kali yaitu pada saat sebelum vaksinasi dan 1 bulan setelah vaksinasi ke-3.

5) Pemeriksaan serologis

Semua pemeriksaan, serologis dan isolasi virus dilakukan di Laboratorium Pusat Penelitian Penyakit Menular Jakarta.

Uji netralisasi dengan teknik mikro, sesuai dengan cara WHO menggunakan sel HEP-2 Cincinnati dan WHO. Antigen yang digunakan adalah virus polio Sabin 1, 2 dan 3 yang berasal dari Bio Farma.

Serum yang akan diuji diencenkan 1:8 dengan medium MEM dan diinaktifkan pada suhu 56°C selama 30 menit. Dengan volume yang sama, serum yang sudah diinaktifkan tersebut dicampur dengan 100 TCID₅₀ virus polio (tipe 1,2 dan 3), dikocok perlahan-lahan, kemudian diinkubasi pada 37°C selama 2 jam. Setelah inkubasi selesai, suspensi sel HEP-2 ditambahkan pada campuran serum-virus tersebut dan diinkubasi lagi pada 37°C selama 5 hari. Pengamatan dilakukan setiap hari, untuk melihat adanya CPE (*Cytopathogenic Effect*).

Adanya netralisasi antara serum dan virus yang dicampur, dapat diketahui dan pengamatan sel HEP-2 yang tidak menunjukkan adanya CPE. Sebaliknya, sel HEP-2 yang menunjukkan CPE diartikan sebagai tidak ada reaksi netralisasi.

Serum yang mengadakan reaksi netralisasi, diartikan se-

bagai mempunyai antibodi terhadap virus yang dicampurkan. Sebaliknya, serum yang tidak menetralkan virus yang dicampurkan diartikan sebagai tidak mempunyai antibodi terhadap virus tersebut.

Bersamaan dengan setiap uji netralisasi dan serum yang akan diuji, disertakan juga uji titrasi ulang (*back titration*) dan virus yang digunakan, serta serum kontrol untuk melihat toksisitasnya terhadap sel, dan *reference homologous* antisera yang sudah diketahui titer antibodinya.

6) Pemeriksaan isolasi virus

Isolasi virus entero dan tinja dilakukan pada biakan sel HEP-2 dan Vero. Isolasi yang menunjukkan CPE dilanjutkan dengan identifikasi. Isolasi yang tidak menunjukkan CPE dilakukan pasase selama 2 kali, dan apabila sampai 2 kali pasase tidak menunjukkan adanya CPE dinyatakan sebagai negatif isolat.

Identifikasi terhadap isolat yang positif dilakukan dengan menggunakan pool antisera yang didapatkan dan WHO. *Pool* antisera tersebut terdiri dari pool antisera polio, Echo dan Coxsackie virus group. Prosedur pemeriksaan identifikasi sesuai dengan standard WHO⁽¹⁾.

7) Test potensi vaksin

Potensi vaksin polio yang akan dipakai dan yang sudah dipakai di lapangan diuji dengan pemeriksaan titrasi pada cell HEP-2 yang ditumbuhkan dalam *microplate* dan tabung.

Vaksin yang diuji potensinya diambil secara *random*, sebanyak 1 vial, dan sejumlah vaksin yang akan dipakai untuk setiap jadwal vaksinasi dan 1 vial sisa dan sejumlah vaksin tersebut.

8) Pengamatan reaksi samping

Setiap kali sehabis vaksinasi, bayi diamati selama 8 hari oleh petugas kesehatan setempat dengan supervisi peneliti pusat, untuk melihat dan mencatat dalam formulir yang sudah disediakan adanya gejala reaksi samping yang mungkin terjadi. Gejala yang diamati adalah : panas, batuk, tenggorokan merah, pilek, muntah, mencret, kaku kuduk, lumpuh satu kaki atau dua kaki dan apabila ada kelumpuhan apakah jika dicubit masih ada rasa atau tidak.

9) Analisis data

Analisis data dan uji netralisasi meliputi:

- Serokonversi terhadap ke-3 tipe virus polio.
- Serokonversi terhadap masing-masing senotipe.
- Tidak ada serokonversi.

Analisis data dan isolasi virus meliputi:

- Tinja pertama: semua enterovirus.
- Tinja kedua: semua enterovirus.

HASIL

1) Pemeriksaan serologis

Pemeriksaan serologis dilakukan terhadap 100 sera dari bayi-bayi yang mengikuti penelitian dari awal sampai akhir.

Hasil uji netralisasi untuk mengetahui status antibodi anak dari 100 anak sebelum mendapatkan OPV dan sesudah men-

dapatkan OPV III dapat dilihat pada **Tabel 1**. Lima puluh empat persen anak sebelum imunisasi adalah tripel negatif (tidak mempunyai antibodi sama sekali), dan setelah anak diimunisasi 3 kali ternyata tidak ada lagi anak yang tripel negatif. Dari 100 anak sebelum imunisasi ternyata hanya 12% anak yang mempunyai antibodi terhadap ketiga tipe virus polio, akan tetapi setelah anak mendapat imunisasi 3 kali, persentase anak yang mempunyai antibodi terhadap ketigatipe virus meningkat menjadi 95%. Demikian juga, status antibodi anak terhadap masing-masing tipe virus polio meningkat setelah anak mendapat imunisasi 3 kali.

Tabel 1. Status antibodi polio pada 100 anak umur 2-3 bulan sebelum dan sesudah mendapat OPV buatan Rio Farma, di Yogyakarta, 1994

Status Imunisasi	Neutralizing antibody polio positif								Trppel negatif	
	Tipe-1		Tipe-2		Tipe-3		Tipe-1+2+3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sebelum mendapat OPV	29	29	19	19	34	34	12	12	54	54
Sesudah mendapat OPV III	99	99	98	98	97	97	35	35	0	0

Hasil uji netralisasi dan 54 anak yang seronegatif sebelum mendapat imunisasi menunjukkan bahwa serocon *version rate* masing-masing tipe virus polio dan ketiga tipe virus polio, setelah anak mendapat imunisasi, cukup baik yaitu tipe- 1 98%, tipe-2 98%, tipe-3 94% dan tipe-1+2+3 93% (**Tabel 2**).

Tabel 2. Serokonversi 54 bayi umur 2-3 bulan yang mendapat OPV III buatan Bio Farma, terhadap masing-masing tipe polio, di Yogyakarta, 1994

	Tipe-1	Tipe-2	Tipe-3	Tipe-1+2+3
Jumlah sero negatif sebelum diberi OPV	54	54	54	54
Jumlah sero positif sesudah diberi OPV III	53	53	51	50
<i>Conversion rate</i>	98,1%	98,1%	94,4%	92,6%

4) Pemeriksaan isolasi virus

Pemeriksaan isolasi virus dari 100 tinja anak sebelum imunisasi, hanya menemukan satu isolat positif, dan setelah diidentifikasi ternyata virus polio tipe-2.

Hasil isolasi dan 100 tinja anak sesudah mendapat imunisasi juga hanya menemukan 2 isolatpositif, dan setelah diidentifikasi ternyata adalah virus polio tipe-2 dan Coxsackie-B group. Virus polio tipe-2 diekskresi oleh anak yang sama pada saat sebelum dan sesudah ia mendapat imunisasi.

5) Pemeriksaan potensi vaksin

Hasil pemeriksaan potensi vaksin menggunakan sel HEp-2 sesuai dengan anjuran WHO, yang diambil pada saat sebelum dan sesudah digunakan di lapangan, menunjukkan hasil potensi yang masih memenuhi syarat, yang berarti tidak terjadi penurunan potensi selama penggunaan di lapangan (**Tabel 3**).

6) Pengamatan reaksi samping

Pengamatan setelah pemberian OPV 3 kali dan wawancara terhadap orang tua bayi yang ikut dalam penelitian, selama 8 hari dan masing-masing tahap vaksinasi, menunjukkan tidak adanya

Tabel 3. Hasil pemeriksaan potensi vaksin polio oral Bio Farma, Batch No. 270063

Tgl. Pengambilan sampel di lapangan	Tgl. Pengiriman sampel ke Laboratorium	Tgl. Pemeriksaan sampel	Titer Trivalent OPV
11 Januari 1994	25 Januari 1994	3 Februari 1994	10 ^{-6.4} /ml
12 Januari 1994	25 Januari 1994	3 Februari 1994	10 ^{-6.4} /ml
13 Januari 1994	25 Januari 1994	3 Februari 1994	10 ^{-6.4} /ml
25 Januari 1994	25 Januari 1994	3 Februari 1994	10 ^{-6.4} /ml
11 Februari 1994	26 Februari 1994	4 Maret 1994	10 ^{-6.4} /ml
12 Februari 1994	26 Februari 1994	4 Maret 1994	10 ^{-6.4} /ml
13 Februari 1994	26 Februari 1994	4 Maret 1994	10 ^{-6.4} /ml
25 Februari 1994	26 Februari 1994	4 Maret 1994	10 ^{-6.4} /ml
1 Maret 1994	25 April 1994	2 April 1994	10 ^{-6.4} /ml
12 Maret 1994	25 April 1994	2 April 1994	10 ^{-6.4} /ml
13 Maret 1994	25 April 1994	2 April 1994	10 ^{-6.4} /ml
25 Maret 1994	25 April 1994	2 April 1994	10 ^{-6.4} /ml

gejala-gejala reaksi samping setelah pemberian vaksin oral polio pada bayi-bayi kelompok studi, baik setelah pemberian yang pertama, ke dua maupun yang ke tiga. Demikian juga dengan pengukuran suhu badan anak, ternyata tidak ada kenaikan temperatur badan di atas normal ataupun penurunan di bawah normal (**Tabel 4**).

Tabel 4. Pengamatan reaksi samping pada penelitian vaksin polio oral buatan Bio Farma, di Yogyakarta, 1994

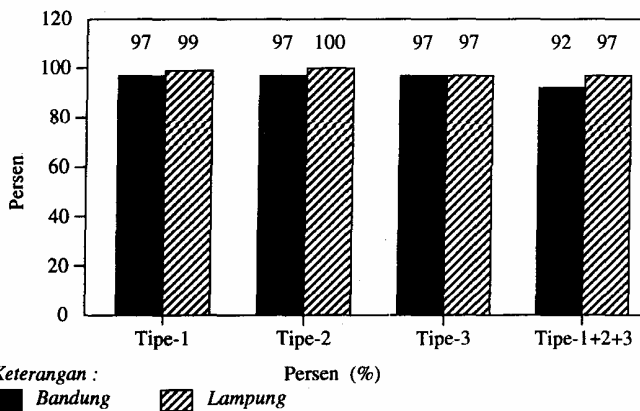
Gejala yang diamati	Ya (%)	Tidak (%)	36,9°C	37°C	37,1°C
Suhu badan	—	—	1	98	1
Panas	0	100			
Batuk	0	100			
Tenggorokan merah	0	100			
Pilek	0	100			
Muntah	0	100			
Mencret	0	100			
Kaku kuduk	0	100			
Lumpuh satu kaki	0	100			
Lumpuh dua kaki	0	100			

PEMBAHASAN

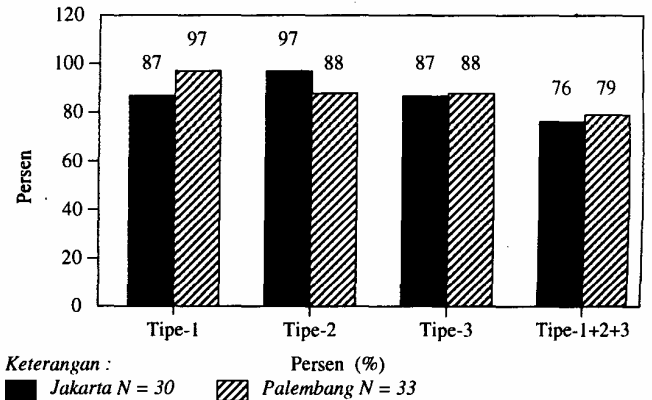
Dari pemeriksaan serum anak sebelum dan sesudah vaksinasi dengan vaksin polio oral buatan Bio Farma, ternyata hasil serokonversi terhadap masing-masing tipe dan ketiga tipe virus polio sangat baik. Bila hasil uji coba ini dibandingkan dengan hasil-hasil penelitian yang pernah dilakukan di Lampung⁽²⁾ dan Bandung⁽³⁾ yang menggunakan vaksin sejenis buatan SK&F Smith Kline atau Pasteur Merieux yang biasa dipakai dalam program imunisasi, ternyata tidak berbeda (**Gambar 1**).

Demikian juga bila dibandingkan dengan hasil-hasil penelitian di beberapa negara di Asia (**Tabel 5**), maka hasil serokonversi penelitian ini lebih baik dari hasil penelitian di Oman, Pakistan, Saudi Arabia dan Uganda. Sedangkan dengan hasil penelitian di Cina, Korea, Zimbabwe dan Singapura hampir sama meskipun lebih rendah sedikit. Dari hasil-hasil penelitian tersebut di atas juga terlihat bahwa serokonversinya terhadap tipe-2 lebih tinggi bila dibandingkan dengan tipe-1 dan 3. Menurut beberapa ahli, hal ini mungkin disebabkan oleh adanya interferensi dan tipe-2 dan virus entero lain terhadap tipe-1 dan tipe-3⁽⁶⁾.

Gambar 1. Seroconversion rate terhadap OPV III dan anak-anak di Bandung (1979) dan Lampung (1984)



Gambar 2. Status antibodi polio anak setelah mendapat imunisasi lengkap di Jakarta (1989) dan Palembang (1991)



Tabel 5. Serokonversi terhadap OPV setelah pemberian 3-4 kali dosis pada anak-anak umur 2-7 tahun di beberapa negara Asia*

Negara	Neutralizing antibody (%)			Jadual Imunisasi (bulan)	Jumlah bayi	Enceran serum
	Tipe-1	Tipe-2	Tipe-3			
Cina	99	100	99	2/3/4	92	1 : 8
Korea	100	100	100	2/4/6	26	1 : 8
Oman	97	97	74	3/5/7	35	1 : 8
Pakistan	89	92	94	0/3/5/7	36	1 : 8
S. Arabia	77	84	72	3/4/5	64	1 : 8
Singapura	100	100	100	3/4/5	30	1 : 8
Uganda	90	98	62	3/4/5	60	1 : 8
Zimbabwe	100	100	100	3/4/5	28	1 : 8

*) Dikutip dan WHO⁽⁶⁾

Status antibodi anak setelah mendapat imunisasi dengan vaksin Bio Farma, terhadap tipe-1+2+3 lebih tinggi dibandingkan dengan status antibodi anak setelah mendapat imunisasi dengan vaksin yang digunakan dalam program imunisasi (SK&F) di Jakta dan Palembang (Gambar 2).

Isolasi virus polio dan anak sebelum divaksinasi, ternyata hanya menemukan satu anak yang mengekskresi virus polio pada saat sebelum dan sesudah imunisasi, tetapi tidak mengganggu pembentukan antibodi anak setelah mendapat vaksinasi. Demikian juga ditemukan ekskresi virus Coxsackie-B group dari anak yang sudah mendapat imunisasi, tetapi tidak mengganggu pembentukan antibodinya. Mungkin infeksi virus Coxsackie-B tersebut terjadi sesudah imunisasi, sehingga tidak menghambat pembentukan antibodi terhadap vaksin polio yang diberikan.

Seperti halnya dengan vaksin yang selama ini dipergunakan dalam program imunisasi di Indonesia, dan strain Sabin, maka ternyata tidak dijumpai adanya reaksi samping yang membahayakan bagi kesehatan anak penerima vaksin.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa vaksin polio oral buatan Bio Farma, yang diberikan pada bayi-bayi yang berumur 2-3 bulan, tidak menimbulkan reaksi samping.

Hasil serokonversinya terhadap masing-masing tipe dan ketiga tipe virus polio, sangat baik.

Status antibodi anak setelah mendapat imunisasi dengan

vaksin oral polio buatan Bio Farma cukup tinggi dibandingkan dengan status antibodi anak setelah mendapat imunisasi rutin dan program (SK&F Smith Kline atau Pasteur Merieux).

Hasil isolasi virus polio tipe-2 dan satu anak sebelum diberi vaksin tidak mempengaruhi pembentukan antibodi anak setelah mendapat vaksinasi.

Berdasarkan hasil penelitian ini maka vaksin polio oral buatan Bio Farma memenuhi syarat untuk dipergunakan dalam program imunisasi, khususnya dalam rangka program eradikasi polio di Indonesia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada yang terhormat Direktur Umum Perum Bio Farma dan Direktur Pengembangan Perum Bio Farma, atas kepercayaan yang diberikan kepada Pusat Penelitian Penyakit Menular untuk melakukan penelitian ini.

Demikian juga penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada Kepala Pusat Penelitian Penyakit Menular yang telah memberikan saran dan petunjuknya dalam pelaksanaan penelitian ini kepada penulis.

Ucapan terima kasih juga ditujukan kepada:

1. Kepala Kan. Wil. Departemen Kesehatan Propinsi DI Yogyakarta,
 2. Kepala Dinas Kesehatan Propinsi DI Yogyakarta,
 3. Kepala Dinas Kesehatan Kodya Yogyakarta,
 4. Kepala Puskesmas Kec. Wirobrajan, Mantrijeron, Tegalrejo dan Mergangsan.
 5. Kepala RSU Kodya Yogyakarta,
 6. Semua pihak yang terlibat dalam penelitian ini,
- atas segala bantuan yang berupa pemberian izin penelitian, penyediaan tempat dan fasilitas lainnya, serta bantuan dalam pengambilan spesimen, sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar.

KEPUSTAKAAN

1. WHO. Manual for the Virological Investigation of Poliomyelitis. Global Poliomyelitis Eradication By the Year 2000. EPIJPolio/90. 1: 63-71.
2. Gendrowahyuhono dkk. Tanggap kebal anakterhadap vaksinasi polio dengan dua kali dosis dan tiga kali dosis. Medika 1987; 4: 369-88.
3. DepKes RI. Hasil trial imunisasi polio di lima kecamatan di Kodya Bandung (survei sero-virologik) pada bayi sehat golongan umur 3-14 bulan, pada tahun 1978-1979. Suatu kerjasama antara Dit. Jen. P3M. Dinas Kesehatan Prop. Jawa Barat dan PN Bio Farma, 1981.
4. Gendrowahyuhono. Serokonversi terhadap vaksin polio oral di kalangan anak-anak di daerah kumuk di Jakarta. Cermin Dunia Kedokt 1993; 83: 49-51.
5. Bambang Heryanto, Gendrowahyuhono. Tanggap kebal terhadap vaksin oral pada anak-anak di daerah kumuk di Palembang. Maj Kes Mas Indon 1994; XXII (10): 635-42.
6. Robertson SE. Poliomyelitis. The Immunological Ba for Immunisation. Expanded Programme on Immunization, World Health Organization, Geneva, 1993.