

Imunogenitas dan Keamanan Vaksin Varisela pada Anak Sehat

Hindra Irawan Satari,* Sri Rezeki Hadinegoro,* Alan R Tumbelaka,* Hardjono Abdoerrachman,*
Htay H Han,** Bock H**

Untuk menilai reaktogenitas dan imunogenitas vaksin varisela hidup yang dilemahkan (galur-Oka) pada anak sehat. Studi deskriptif dilakukan pada 300 anak yang berumur 1- 12 tahun dan dibagi menjadi 3 subgrup menurut umur (1 <3 tahun, 3 <7 tahun, 7- 12 tahun). Sebelum penelitian anak-anak tersebut dimintakan kesediaan dari orang tuanya secara tertulis, dilakukan anamnesis mengenai riwayat varisela sebelumnya, dan pemeriksaan titer anti-varisela. Dalam kurun waktu waktu 2 minggu apabila hasil negatif, maka diberikan suntikan vaksin varisela (Varilrix) 0,5 ml pada lengan deltoid kiri, setelah dilakukan pemeriksaan fisis sebelumnya. Sesuai penyuntikan pada orangtua pasien diberikan kartu harian untuk mencatat suhu tubuh, gejala lokal atau umum yang terjadi setelah penyuntikan. Bila dianggap perlu, orang tua dapat membawa anak untuk diperiksa. Pada hari ke-42 dilakukan pemeriksaan fisis pada setiap anak dilanjutkan dengan pengambilan darah pasca vaksinasi. Kartu harian dikumpulkan kembali untuk dianalisis. Penelitian dilakukan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM Jakarta, dari tanggal 3 Mei 1998 sampai dengan 22 Oktober 1998. Seluruh sediaan arah pravaksinasi diperiksa di Laboratorium *Bioanalytical Research Corporation* (Barc) Jakarta dengan metode ELISA. Separuh diantara spesimen disimpan menunggu separuh spesimen darah pravaksinasi yang akan dikirim ke Rixenstat, Belgia untuk diperiksa ulang titer pra vaksinasi sekaligus memeriksa titer pasca vaksinasi, dengan metode *Indirek Immunoflouresent test* (IIF). Dari 300 anak yang masuk dalam penelitian ada 5 anak yang tidak menyelesaikan penelitian. Reaksi umum (9,80%) lebih banyak dijumpai daripada reaksi lokal (1%). Demam tinggi didapatkan pada 3 anak (1,7%), tiga diantaranya disangka (probable/suspected) ada hubungannya dengan tindakan vaksinasi. Subyek yang memperlihatkan gejala ruam tidak menunjukkan gejala demam tinggi. Semua gejala tadi menghilang tidak lebih dari 5 hari. Enam minggu setelah penyuntikan hanya satu subyek yang tidak menunjukkan adanya serokonversi (0,7%). Golongan umur muda menunjukkan nilai gmt yang lebih tinggi. Vaksin varisela hidup yang dilemahkan (galur Oka) pada penelitian ini aman, ditoleransi dengan baik dan mempunyai tingkat perlindungan yang tinggi pada anak 1 – 12 tahun

Kata kunci: reaktogenitas, imonugenitas, vaksin varisela.

* Subbagian Infeksi dan Penyakit Tropis, Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM, Jakarta. Htay H Han,** Bock H**. Clinical Research and Development, SmithKline Beecham Biological, Belgium.

Alamat korespondensi:

Dr. Hindra Irawan Satari, Sp.A(K)
Staf Subbagian Infeksi dan Penyakit Tropis, Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM, Jl. Salemba no. 6 Jakarta 10430.
Tel. 391 4126. Fax. 3907743.

 vaksin varisela hidup yang dilemahkan (strain = galur) Oka/SB Bio (Varilrix) pertama kali diperkenalkan penggunaannya untuk kelompok risiko tinggi. Sejak komersial di Eropa, sedangkan di Amerika Serikat mendapat lisensi untuk pertama kali pada tahun 1995. Rekomendasi penggunaan

vaksin bagi anak sehat dikeluarkan oleh *American Academy of Pediatrics* (AAP) pada bulan Mei 1995,¹ 'Advisory Committee on Immunization Practices' (ACIP) pada bulan Juli 1996,² dan diperbaharui oleh ACIP pada bulan Mei 1999.³ Di Indonesia vaksin varisela pertama kali dipasarkan tahun 1997. Sampai saat ini uji klinik telah dilakukan pada ribuan individu berbagai usia. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji reaktogenitas, keamanan dan imunogenitas vaksin varisela hidup yang dilemahkan buatan Glaxo SmithKline Beecham (strain = galur) Oka (Varilrix) yang diberikan pada anak sehat usia 1-12 tahun di Jakarta.

Bahan dan cara

Vaksin yang dipakai adalah galur Oka yang ditemukan oleh M. Takahashi (Universitas Osaka, Jepang).⁵ dan diproduksi oleh GlaxoSmithKline Beecham, Belgia. Satu dosis (0,5 ml) mengandung > 10^{4,6} pfu (plaque-forming units).

Tiga ratus anak berusia 1 sampai dengan 12 tahun dibagi dalam 3 kelompok, masing-masing 1-3 tahun, 3-7 tahun dan 7-12 tahun, ikut dalam penelitian yang berlangsung dari 3 Mei 1998 sampai dengan 22 Oktober 1998, di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM Jakarta. Semua anak dinilai tahapan reaktogenitas terhadap vaksin varisela, sedang 150 pertama di antaranya diperiksa imunogenitas. Dua minggu sebelum penyuntikan semua anak diperiksa titer anti-varisela. Anak yang diikutsertakan dalam penelitian adalah anak dengan titer anti-varisela negatif. Pada hari pertama dilakukan pemeriksaan fisik, setelah terbukti sehat vaksin diberikan secara subkutan pada lengan kiri. Penerangan diberikan kepada orangtua pasien untuk mencatat pada kartu harian mengenai suhu tubuh, gejala lokal atau umum yang terjadi setelah penyuntikan (termasuk reaksi kulit berupa papul atau vesikel). Intensitas suhu tubuh dibagi menjadi 3, yaitu derajat 1 (ringan= 37,5-38°C), derajat 2 (sedang= 38,1-39,0°C), derajat 3 (berat=>39,0°C). Reaksi lokal dinilai hubungannya dengan vaksinasi dengan kategori sebagai berikut: PB (*probable*); mungkin ada hubungan langsung antara efek samping; SU (*suspected/reasonable possibility*); hubungan kausal langsung tidak dapat dilihat, tapi ada kemungkinan lain yang beralasan; UL (*unlikely*); ada penyebab lain selain vaksin; NR (*not related*); efek samping tidak berhubungan dengan vaksin. Bila dianggap perlu orang tua dapat membawa anak untuk diperiksa oleh peneliti. Pada

hari ke-42 dilakukan pemeriksaan fisis pada setiap anak, dilanjutkan dengan pengambilan darah pasca vaksinasi. Kartu harian dikumpulkan kembali untuk dianalisis.

Sediaan serum pre dan pasca vaksinasi disimpan pada suhu -20°C. Seluruh serum prevaksinasi diperiksa di laboratorium *Bioanalytical Research Corporation* (BARC) di Jakarta dengan metode ELISA. Seratus limapuluh pasang sediaan darah pre dan pasca vaksinasi dikirim ke Laboratorium SmithKline Beecham Biologicals, di Rixenstat Belgia untuk pemeriksaan ulang titer pra vaksinasi dan pemeriksaan titer anti-varisela pasca vaksinasi dengan metode *Indirect Immunofluorescence* (IIF).⁶ Dinyatakan serokonversi positif apabila titer IIF > 4.

Penelitian uji klinis ini dinilai secara deskriptif. Data reaktogenitas dan keamanan dinilai dari evaluasi insiden, intensitas dan lama ruam papular/vesikular pasca vaksinasi. Sebagai tambahan, insiden gejala lokal minggu pertama, demam 3 hari pertama dan ruam selama masa pemantauan 42 hari dihitung. Gejala ringan dan gejala simpang yang berat diuraikan. Imunogenitas dari ketiga golongan umur melalui komputer dihitung geometric mean anti varicella titres (GMT) dan nilai serokonversi.

Hasil

Di antara 300 anak yang ikut serta dalam penelitian 5 anak di antaranya tidak kembali untuk pengambilan darah pasca vaksinasi. Penilaian imunogenitas yang direncanakan pada 150 anak tidak dapat dilakukan seluruhnya oleh karena 14 sampel sera tidak dapat diperiksa.

Demam merupakan gejala yang mencolok dari gejala umum KIPI (9,8%). Duapuluh sembilan kasus (9,8%) menunjukkan gejala demam. Terdapat 5 kasus KIPI dengan demam derajat 3 dan 14 kasus di antaranya dianggap *probable* atau *suspected* dengan vaksinasi. Gejala ini menghilang tidak lebih dari 5 hari. Dari 5 kasus demam tinggi tersebut, 3 kasus (2,6%) dianggap *probable* atau *suspected* dengan vaksinasi. Dari data gejala lokal tercatat 3 kasus dengan ruam, data rinci tidak tersedia. Pada masa pemantauan 7 hari pertama dilaporkan satu anak menderita gejala lokal berupa subyek yang merupakan kelompok 2 dilaporkan mengalami demam derajat 1 (37,5-38,0°C) dengan nyeri tenggorokan yang menghilang dalam 2 hari. Pemantauan selanjutnya sampai dengan 42 hari

Tabel 1. Reaktogenitas pada berbagai kelompok umur

| Gejala Umum | Kelompok | 1 | | 2 | | 3 | | Jumlah | |
|-------------|-----------------|--------|------|---------|-----|--------|-----|---------|-----|
| | | n = 99 | | n = 117 | | n = 79 | | N = 295 | |
| | Intensitas | n | % | n | % | n | % | | |
| Demam | Jumlah | 14 | 14,1 | 10 | 8,5 | 5 | 6,3 | 29 | 9,8 |
| | Derajat 3 | 1 | 1,0 | 4 | 3,4 | 0 | 0,0 | 5 | 1,7 |
| | PB/SU | 5 | 5,1 | 7 | 6,0 | 2 | 2,5 | 14 | 4,7 |
| | Derajat 3 PB/SU | 0 | 0,0 | 3 | 2,6 | 0 | 0,0 | 3 | 2,6 |
| Ruam | Jumlah | 1 | 1,0 | 2 | 1,7 | 0 | 0,0 | 3 | 1,0 |

Keterangan:

Kelompok 1: 1 - 3 tahun, Kelompok 2: 4 - 7 tahun, Kelompok 3: 8 - 12 tahun

Demam derajat 3: demam $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$, N = jumlah kartu harian yang dikembalikanPB/SU: *Probable* atau *suspected* berhubungan dengan vaksinasi (ditentukan oleh peneliti)

pascavaksinasi didapatkan 14 anak menunjukkan gejala umum dengan intensitas derajat 1 atau 2. Tiga gejala nyeri kepala dan demam dilaporkan oleh satu subyek pada hari penyuntikan dan faringitis dilaporkan 2 hari pasca vaksinasi, KIPI diklasifikasikan sebagai probable atau suspected berhubungan dengan vaksinasi. Tidak terdapat efek simpang serius yang ditemukan/dilaporkan selama masa penelitian. Kejadian KIPI lebih banyak ditemukan pada golongan umur muda dibandingkan dengan golongan yang lebih tua.

Enam minggu setelah vaksinasi hanya 1 yang seronegatif (99,3%). Nilai GMT lebih tinggi pada golongan umur 1-3 tahun dibandingkan golongan umur 3-7 dan 7-12 tahun.

Pembahasan

Sejak tahun 1970, berbagai penelitian terhadap penggunaan vaksin varisela (Oka strain) telah dilakukan diberbagai tempat di seluruh dunia, mencakup lebih dari 10.000 individu sehat serta pasien

berbagai penyakit.⁷ Hasil penelitian membuktikan bahwa galur Oka memberikan titer antibodi yang tinggi dan ditoleransi dengan baik.

Penelitian ini memberikan bukti yang cukup bahwa vaksin varisela aman, imunogenik, dan ditoleransi dengan baik pada anak sehat usia 1 sampai dengan 12 tahun sesuai yang dilaporkan para peneliti dari Amerika Serikat⁸ dan Afrika Selatan.⁹ Penelitian ini menunjukkan baik GMT titer antibodi anti varisela maupun serokonversi (99,3%) tidak berbeda dari yang dilaporkan di Afrika Selatan (100%)⁹ dan Finlandia (98,6%).¹⁰

Toleransi yang baik juga berhasil diperlihatkan pada penelitian ini sampai dengan hari ke-42. Reaksi yang terjadi di beberapa laporan sekitar 5 sampai 10% berupa demam dan ruam kulit. Demam lebih dari 38°C yang ditemukan Weibel dkk¹¹ pada 15%, sedangkan pada penelitian ini demam ditemukan pada 9,8%.

Ruam kulit kadang dapat berupa vesikel yang sifatnya ringan apabila dibandingkan dengan perjalanan penyakit alamiah. Penelitian ini men-

Tabel 2. Imunogenitas vaksinasi varieria pada anak sehat

| Kelompok | Waktu | N | S+ | % | GMT |
|----------|-------|-----|-----|-------|-------|
| 1 | Pasca | 42 | 42 | 100,0 | 136,7 |
| 2 | Pasca | 46 | 45 | 97,8 | 122,3 |
| 3 | Pasca | 47 | 47 | 100,0 | 87,2 |
| Total | Pasca | 135 | 134 | 99,3 | 112,6 |

Keterangan:

Kelompok 1: 1 - 3 tahun, Kelompok 2: 3 tahun - 7 tahun, Kelompok 3: 7 - 12 tahun, Pasca: 6 minggu pasca vaksinasi, S+: Seropositif, GMT: *Geometric Mean Titer*

dapatkan reaksi kulit yang berupa ruam tidak lebih dari 1,7%, lebih rendah apabila dibandingkan dengan penelitian Ramkisson dkk.⁹ serta Merucie dkk.¹⁰ Ramkisson melaporkan ruam terbanyak berupa makulopapular yang terdiri atas 2 sampai 5 lesi. Tidak ditemui reaksi berupa vesikel seperti yang dilaporkan di Afrika Selatan.⁹ Feder dkk.¹² menemukan ruam varicella-form timbul dalam 2 minggu pasca vaksinasi yang disebabkan wild-type virus Varicella-zoster. Reaksi lokal ditemui pada 2 anak berupa rasa nyeri, pada umur lebih dari 3 tahun.

Studi di Amerika Serikat menghitung untung rugi vaksinasi varisela secara rutin dengan patokan harga US \$35, ternyata tindakan vaksinasi cukup ekonomis apabila penyuntikan dilakukan pada anak sehat dan anak dengan leukemia apabila diberikan secara bersamaan dengan vaksin MMR.¹³ Sampai saat ini di Indonesia vaksinasi varisela belum merupakan prioritas oleh karena harganya yang cukup tinggi. Di masa mendatang apabila masyarakat mampu menyediakan vaksin tersebut tentu banyak manfaat yang dapat diperoleh. Oleh karena meski penyakit ini ringan, tetapi penyakit ini sangat menular dan dapat menyebabkan anak tidak masuk sekolah, disamping itu perawatan anak di rumah dapat mengganggu jadwal kerja orang tua, sehingga faktor ini dapat dipertimbangkan untuk indikasi pemberian vaksin ini.

Faktor berkurangnya risiko terjadinya herpes zoster di kemudian hari dapat juga difikirkan sebagai salah satu pertimbangan. Guess dkk¹⁴ mendapatkan bahwa risiko untuk terjadinya herpes zoster pada anak imunokompeten yang terkena varisela pada umur <20 tahun adalah 68 per 100000 person-years, sedang pada individu yang mendapat vaksinasi varisela risikonya 2,6 per 100000 dosis vaksin. Salzman dan Gracia menemukan vaksin ini juga dapat melindungi anak yang terpajan kasus varisela apabila diberikan dalam waktu kurang dari 3 hari sejak timbulnya ruam.¹⁵

Kesimpulan

Vaksin varisela hidup yang dilemahkan (galur Oka) pada penelitian ini aman, dapat ditoleransi dengan baik dan memberikan tingkat perlindungan yang tinggi pada pemberian dosis tunggal bagi anak sehat usia 1 - 12 tahun.

Daftar Pustaka

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics* 1995; 95:791-6.
2. Centers for Diseases Control and Prevention. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; 45(RR-11):1-36.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999; 48(RR-6):1-5.
4. Satgas Imunisasi IDAI. Jadwal Imunisasi Rekomendasi IDAI. *Sari Pediatri* 2000, 2(1):43-7.
5. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T, Isomura S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974; 2:1288-90.
6. Landry ML, Cohen SD, Mayo DR, Fong CKY, Andiman WA. Comparison of fluorescence-antibody-to-membrane-antigen test, indirect immunofluorescence assay and a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for determination of antibody to varicella-zoster virus. *J Clin Mikrobiol* 1987; 25:832-5.
7. White CJ, Kuter BJ, Ngai A, dkk. Modified cases of chickenpox after varicella vaccination: correlation of protection with antibody response. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:19-23.
8. Garson A, LA Rudge, Hardy I. Varicella vaccine: The American experience. *J Infect Dis* 1988; 188:653-88.
9. Ramkisson A, Coovadis HM, Jugnundan P, Haffejee IE, Meurice F, Vandevoorde D. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine in healthy Indian children aged 9-24 months. *SAMJ* 1995; 85:1295-8.
10. Francois Meurice, Jean Luc De Bouver, Daniel Vandevoorde, Sheila Woods, Bugaeris H. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (Oka/SB Bio) in healthy children. *J Infect Dis* 1996;174(Suppl 3):S324-9.
11. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, dkk. Live attenuated varicella vaccine: efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med* 1984; 310:1409-15.
12. Feder HM, LA Russa P, Steinberg S, Gershon AA. Clinical varicella following varicella vaccination: don't be fooled. *Pediatrics* 1997; 99:897-9.
13. Lieu TA, Cochi SL, Black Sb, dkk. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 1994; 271:375-81.
14. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Population based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1986; 78:723-7.
15. Salzman MB, Garcia C. Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:256-7.