

# Upaya Pencegahan *Hand, Foot, and Mouth Disease* Berat Melalui Vaksinasi *Enterovirus 71*

**Thomas Aditya**

Dokter Umum, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Kementerian Kesehatan Indonesia mencatat adanya peningkatan tren suspek penyakit tangan, kaki, dan mulut (*hand, foot, and mouth disease*/HFMD) di seluruh provinsi di Indonesia pada tahun 2024. Salah satu virus penyebab tersering berisiko berat dan kematian adalah *enterovirus 71* (EV71). Hingga saat ini belum ada terapi spesifik EV71. Vaksin EV71 telah dikembangkan dan disetujui badan regulasi berbagai negara (Tiongkok, Thailand, dan Indonesia) untuk pencegahan HFMD karena EV71. Studi multisenter fase IV menunjukkan profil keamanan yang baik dengan KIFI sebesar 1,079%. Sebagian besar KIFI adalah *grade* 1 dan 2.

**Kata Kunci:** *Enterovirus 71*, HFMD, penyakit tangan, kaki, dan mulut, vaksin.

## ABSTRACT

Indonesian Ministry of Health detected an increasing trend in suspected hand, foot, and mouth disease (HFMD) in all provinces in Indonesia in 2024. *Enterovirus 71* (EV71) is the main cause of severe HFMD and death. There has been no specific therapy for EV71. EV71 vaccine has been developed and approved by regulatory agencies in various countries (China, Thailand, and Indonesia) for the prevention of HFMD due to EV71. Multi-center phase IV study showed a good safety profile with an AEFI of 1,079%. Most AEFIs are grades 1 and 2. **Thomas Aditya. Prevention of Severe Hand, Foot, and Mouth Disease through Enterovirus 71 Vaccination.**

**Keywords:** Enterovirus 71, HFMD, hand, foot, and mouth disease, vaccine.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

### *Hand, Foot, and Mouth Disease* di Indonesia

Data Sistem Kewaspadaan Dini dan Respon (SKDR) Kementerian Kesehatan tahun 2024 menyampaikan bahwa dari awal tahun hingga akhir bulan April 2024 ada peningkatan tren suspek penyakit tangan, kaki, dan mulut (*hand, foot, and mouth disease*/HFMD) di seluruh provinsi di Indonesia. Dalam surat edaran tersebut disampaikan juga HFMD menjadi penyakit menular yang harus dilaporkan oleh fasilitas kesehatan.<sup>1</sup>

Peningkatan kasus HFMD salah satunya karena moda transmisi HFMD yang beragam. Penderita HFMD dapat menyebarkan virus HFMD melalui sekret/cairan hidung (ingus), tenggorokan (ludah, dahak), lesi kulit yang pecah, dan dari kotorannya. Penyebaran ini mudah terjadi melalui kontak erat dengan penderita (berbicara, memeluk, mencium), melalui udara (bersin, batuk), kontak dengan kotoran pasien, dan kontak dengan objek atau permukaan tercemar virus HFMD (memegang

gagang pintu, permukaan meja, perabotan tercemar virus, dll).<sup>2</sup> Penderita HFMD umumnya sangat menularkan virus pada minggu pertama sakit. Beberapa pasien masih menularkan virus beberapa hari atau minggu setelah gejala dan tanda infeksi hilang.<sup>3</sup>

Terdapat beragam penyebab HFMD, data laporan surveilans penyakit menular di Tiongkok membagi patogen penyebab menjadi 3 kategori: EV71, CA16, dan *enterovirus* lain; "*enterovirus* lain" adalah kumpulan virus yang mencakup lebih dari 20 *enterovirus*. EV71 menjadi penyebab paling sering, mencapai 44%.<sup>4</sup>

### *Enterovirus 71*

*Enterovirus 71* (EV71) adalah virus RNA beruntai tunggal termasuk spesies *enterovirus* A manusia dari famili *Picornaviridae*. EV71 memiliki 7 genotipe (A-G) yang sudah diidentifikasi; genotipe B dan C, terutama sub-genotipe B1-B5 dan C1-C5 sebagai penyebab

tersering infeksi EV71.<sup>5</sup>

Virus ini dapat menyebabkan berbagai manifestasi, termasuk *hand, foot, and mouth disease* (HFMD) dan komplikasi neurologis yang parah, terutama pada anak-anak. EV71 pertama kali diidentifikasi di California pada tahun 1969 dan sejak itu telah menyebabkan epidemi di berbagai negara di seluruh dunia, terutama di kawasan Asia-Pasifik. Wabah besar EV71 pertama di kawasan Asia-Pasifik terjadi di Malaysia pada tahun 1997 menyebabkan 41 kematian anak. Sejak itu, epidemi EV71 dalam skala besar telah dilaporkan di banyak negara Asia-Pasifik, termasuk Taiwan, Australia, Tiongkok, Singapura, Vietnam, dan Kamboja. Baru-baru ini, epidemi EV71 juga telah dilaporkan di Amerika Serikat dan negara-negara Eropa.<sup>6,7</sup>

### Manifestasi Klinis EV 71

HFMD umumnya ditandai dengan ruam papulovesikular atau makulopapular, lepuh

**Alamat Korespondensi** email: thomasaditya.id@gmail.com



pada tangan, telapak kaki, dan bokong disertai lesi ulseratif yang nyeri di mulut. Infeksi *enterovirus 71* (EV71) menarik perhatian bukan hanya dari tingkat infeksi, namun lebih disebabkan oleh dampak buruknya, yaitu beban penyakit dan risiko komplikasi berat; risiko kasus berat HFMD dan kasus kematian masih didominasi oleh infeksi EV71. Sebagai salah satu virus neurotropik, EV71 juga dapat menyebabkan komplikasi neuropatologis dan kardiopulmoner serius, termasuk meningitis aseptik, paralisis flaksid akut, ensefalitis batang otak, miokarditis fatal, dan edema paru.<sup>8</sup>

Infeksi EV71 biasanya menyebabkan HFMD dengan gejala demam, ruam pada tangan dan kaki, dan luka di mulut. Pada beberapa kasus, EV71 dapat menyebabkan komplikasi neurologis yang parah, seperti ensefalitis batang otak dan paralisis flaksid akut. Komplikasi neurologis ini biasanya muncul dalam 3 sampai 5 hari setelah timbulnya demam atau lesi kulit.<sup>8</sup> Diagram menggambarkan patogenesis dan respons imun terhadap infeksi EV71 (**Gambar**).

Mekanisme pasti patofisiologi komplikasi

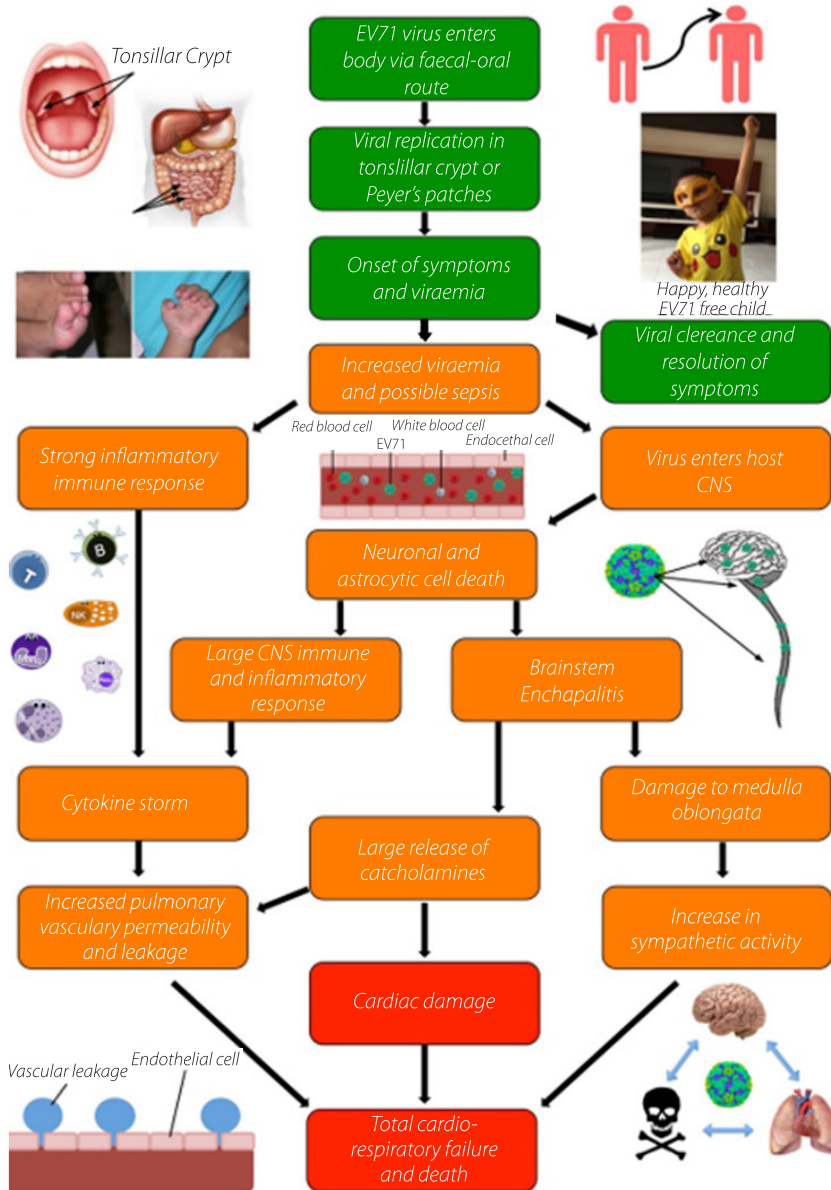
neurologis akibat infeksi EV71 belum sepenuhnya dipahami. Penelitian menunjukkan bahwa virus ini dapat menyerang sistem saraf pusat secara langsung dan menyebabkan kerusakan sel saraf.<sup>9</sup> Selain itu, EV71 juga dapat memicu respons inflamasi berlebihan, yang dapat memperburuk kerusakan saraf. Pada laporan kasus EV71 fatal, komplikasi menyerang sistem saraf, peningkatan produksi katekolamin meningkatkan permeabilitas vaskular pulmoner dan berdampak langsung pada jantung hingga dapat berujung pada *cardiopulmonary failure*<sup>9</sup> (**Gambar**).

Hingga saat ini tidak ada terapi spesifik untuk HFMD ataupun EV71, tata laksana bersifat simptomatik. Hal ini mendorong penelitian intensif untuk pengembangan anti-virus dan vaksin untuk EV71. Saat ini potensi beberapa agen anti-virus sedang dikembangkan yang menargetkan mekanisme adhesi, masuknya virus, pelepasan kapsid, translasi, pemrosesan poliprotein, pembentukan kompleks replikasi RNA membran yang diinduksi virus, dan RNA polimerase RNA-dependen.<sup>2</sup> Vaksin EV71 sudah dikembangkan dan beredar di berbagai negara sebagai upaya pencegahan spesifik terhadap HFMD.<sup>10</sup>

### Vaksin Enterovirus 71

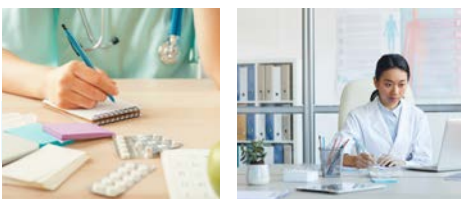
Vaksin *enterovirus* tipe 71 inaktif yang diproduksi dengan sel Vero digunakan untuk mencegah HFMD yang disebabkan infeksi EV71. Vaksin ini diperkenalkan pada tahun 2016 untuk anak-anak berusia 6 hingga 35 bulan dan kemudian diperluas hingga usia 71 bulan.<sup>11</sup>

Vaksin dikembangkan menggunakan EV71 sub-genotipe C4, namun titer antibodi terhadap kelima sub-genotipe EV71 B4, B5, C2, C4, dan C5 teramati secara signifikan setelah vaksinasi, terlepas dari titer NTab awal.<sup>12</sup> Hal ini menunjukkan bahwa vaksin EV71 sub-genotipe C4 mampu menginduksi aktivitas *cross-neutralizing* terhadap sub-genotipe EV71 lain pada anak dan bayi. Namun demikian, *cross-protection* virus EV71 perlu dipantau dan diteliti lebih lanjut. Vaksin EV71 dikatakan dapat memproteksi jika terbentuk titer antibodi anti-EV71 setidaknya 1:16, dan karena bersifat monovalen EV71, vaksin EV71 tidak dapat memproteksi HFMD yang disebabkan oleh *coxsackievirus* A16.<sup>13</sup>



**Gambar.** Imunopatofisiologi *enterovirus 71* (EV71) dan gejalanya.<sup>8</sup>

**Keterangan:** Hijau menggambarkan gejala ringan yang biasanya sembuh dalam 7–10 hari, termasuk foto gejala di tangan, kaki, dan mulut (kiri) dan anak sehat (kanan). Jingga menunjukkan patofisiologi dan respons host yang menyebabkan hasil sedang hingga berat. Merah melambangkan hasil sedang hingga fatal. EV71: *enterovirus 71*; HFMD: *hand, foot, and mouth disease*; CNS: *central nervous system*.



### Proteksi Jangka Panjang Vaksin *Enterovirus 71*

Hasil uji klinis fase III menunjukkan vaksin EV71 inaktif menurunkan risiko kasus HFMD/ herpangina, rawat inap karena HFMD, dan HFMD berat dengan komplikasi neurologis.<sup>13</sup> Proteksi vaksin terhadap HFMD terkait EV71 atau herpangina adalah 94,8% (95% [CI], 87,2%-97,9%) selama periode surveilans 12 bulan.<sup>13</sup> Dalam studi yang sama, vaksin EV71 mencegah 100% kasus rawat inap terkait EV71 (0 kasus di kelompok vaksin vs 24 kasus di kelompok plasebo,  $p < 0,001$ ) (95% [CI], 83,7%-100%) dan 100% mencegah kasus HFMD parah dengan komplikasi neurologis (0 kasus di kelompok vaksin vs. 8 kasus di kelompok plasebo,  $p = 0,004$ ) (95% [CI], 42,6%-100%).<sup>13</sup> Respons imun kuat dari vaksin EV71 dapat diamati 10 hari setelah 1 dosis dengan tingkat seropositif 100% pada hari ke-60 setelah 2 dosis vaksinasi.<sup>14</sup>

Persistensi *geometric mean titer antibody* terhadap EV71 diamati setidaknya 5 tahun setelah vaksinasi dalam studi *follow up* setelah 64 bulan yang menunjukkan kelompok divaksinasi EV71 memiliki *seropositivity* lebih tinggi dibandingkan plasebo.<sup>15</sup>

### Profil Keamanan Vaksin *Enterovirus 71*

Studi *multi-center phase IV* menunjukkan profil

keamanan yang baik dengan KIPi sebesar 1,079%. Sebagian besar KIPi adalah *grade 1* dan 2, tidak terdapat laporan KIPi *grade 4*.<sup>16</sup>

### Ko-administrasi Vaksin *Enterovirus 71* dengan Vaksin Lainnya

Ko-administrasi dengan vaksin lain menjadi strategi yang efisien untuk meningkatkan angka vaksinasi dan mengurangi jumlah kunjungan ke klinik. Pada pemberian simultan dengan vaksin lainnya, keamanan dan imunogenitasnya juga baik. Pemberian vaksin EV71 dengan vaksin lain antara lain vaksin hepatitis B, vaksin *meningococcal polisakarida*, vaksin *measles, mumps, and rubella* (MMR), dan vaksin *Japanese encephalitis* tidak mengganggu respons imun terhadap vaksin dan tidak meningkatkan kejadian KIPi.<sup>17,18</sup>

### Rekomendasi dan Advokasi Vaksinasi EV71 untuk Populasi Anak

Vaksinasi EV71 pada anak sudah masuk dalam rekomendasi CDC Tiongkok dan asosiasi kedokteran ilmu kesehatan anak di beberapa negara, antara lain Tiongkok dan Thailand.<sup>19,20</sup> Vaksinasi skala besar setelah diperkenalkannya vaksin EV71 di Tiongkok pada tahun 2016, menunjukkan penurunan angka kejadian HFMD serta kematian dan kasus berat HFMD.<sup>21</sup>

Di Indonesia, beberapa publikasi melaporkan kasus infeksi EV71 yang beragam manifestasinya dari herpangina hingga berujung kematian, sehingga sangat diperlukan edukasi masyarakat dari tenaga kesehatan.<sup>10,22</sup> Mayoritas publik percaya akan pentingnya vaksin, mereka membutuhkan informasi bahwa vaksinasi EV71 sudah dapat diberikan di fasilitas kesehatan terdekat. Rekomendasi dari tenaga kesehatan merupakan faktor penting dalam menentukan kesiapan pasien untuk mendapat vaksinasi. Diperlukan edukasi terkait risiko penyakit EV71 dan dorongan aktif dari tenaga kesehatan atas pentingnya vaksinasi untuk pencegahan infeksi EV71.

### Simpulan dan Tindak Lanjut

Kasus HFMD yang meningkat di Indonesia pada tahun 2024 perlu diwaspadai terutama pada populasi anak. *Enterovirus 71* adalah penyebab utama HFMD berat dan mengancam jiwa karena risiko komplikasi sistem saraf. Vaksin EV71 telah dikembangkan dan direkomendasikan oleh berbagai negara untuk populasi anak sejak 6 bulan hingga 71 bulan dengan efektivitas dan profil keamanan yang baik. Untuk mengurangi risiko penyebaran HFMD dan kasus EV71 berat dan mengancam jiwa, perlu implementasi strategi vaksinasi EV71 di fasilitas kesehatan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Surat Edaran Kemenkes Dirjen P2P Nomor: Sr.01.01/c/1383/2024 Tentang Kewaspadaan Terhadap Peningkatan Hand, Foot, And Mouth Disease (HFMD).
2. Guerra AM, Orille E, Waseem M. Hand, foot, and mouth disease [Internet]. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431082/>.
3. Aw-Yong KL, NikNadia NMN, Tan CW, Sam IC, Chan YF. Immune responses against enterovirus A71 infection: Implications for vaccine success. *Rev Med Virol*. 2019;29(5):e2073. DOI: 10.1002/rmv.2073.
4. Chinese Center for Disease Control and Prevention technical guidelines for the use of enterovirus type 71 inactivated vaccines. *China CDC Immunization and Prevention*; 2016. No. 74.
5. Cox JA, Hiscox JA, Solomon T, Ooi MH, Ng LF. Immunopathogenesis and virus–host interactions of enterovirus 71 in patients with hand, foot and mouth disease. *Front Microbiol*. 2017;8:2249. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02249.
6. Li ML, Shih SR, Tolbert BS, Brewer G. Enterovirus A71 vaccines. *Vaccines*. 2021;9:199. DOI: 10.3390/vaccines9030199.
7. Liu P, Yuan Y, Cui B, Huo Y, Bian L, Chen L, et al. Cross-antigenicity between EV71 sub-genotypes: Implications for vaccine efficacy. *Viruses* 2021;13(5):720. DOI: 10.3390/v13050720.
8. Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardoso J, Solomon T. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol*. 2010;9(11):1097-105. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70209-X.
9. Puenpa J, Wanlapakorn N, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. The history of enterovirus A71 outbreaks and molecular epidemiology in the Asia-Pacific region. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):75. DOI: 10.1186/s12929-019-0573-2.
10. Putri ND, Wiyatno A, Kinobe R, Amir I, Djer MM, Adrienne A, et al. Genetic characterization of enterovirus 71 from a sibling of a fatal case of hand, foot and mouth disease in Jakarta, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Publ Health*, 2021;52:828-35.
11. Zhang L, Gao F, Zeng G, Yang H, Zhu T, Yang S, et al. Immunogenicity and safety of inactivated enterovirus 71 vaccine in children aged 36-71 months: A double-blind, randomized, controlled, non-inferiority phase III trial. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(4):440-7. DOI: 10.1093/jpids/piaa129.



12. Mao Q, Cheng T, Zhu F, Li J, Wang Y, Li Y, et al. The cross-neutralizing activity of enterovirus 71 subgenotype C4 vaccines in healthy Chinese infants and children. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e79599. DOI:10.1371/journal.pone.0079599.
13. Zhu F, Xu W, Xia J, Liang Z, Liu Y, Zhang X, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China. *N Engl J Med*. 2014;370(9):818-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1304923.
14. Wang S, Zeng J, Zhang X, Gan Z, Fan J, Chen Y, et al. Short-term dynamic changes in neutralizing antibodies against enterovirus 71 after vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Jul 2;16(7):1595-601. DOI: 10.1080/21645515.2020.1711678.
15. Hu Y, Zeng G, Chu K, Chu K, Zhang J, Han W, Zhang Y, et al. Five-year immunity persistence following immunization with inactivated enterovirus 71 type (EV71) vaccine in healthy children: A further observation. *Human Vaccines Immunotherapeut*. 2018;14(6):1517-23. DOI:10.1080/21645515.2018.1442997.
16. Zeng J, Tang T, Wang YJ, Lyu HK, Huang JH, Li X, et al., Multi center safety study of enterovirus type A71 inactivated vaccine (vero cells) after market launch, *Chinese J Prev Med*. 2019;53(3):252-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.03.003.
17. Liu X, Yang W, Zhang C, Wu H, Wang R, Ding Q, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated enterovirus 71 vaccine co-administered with measles-mumps-rubella vaccine and live-attenuated Japanese encephalitis vaccine: A phase 4, single-center, randomized controlled trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(12):5348-54. DOI: 10.1080/21645515.2021.2010428.
18. Zhang Z, Liang Z, Zeng J, Zhang J, He P, Su J, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated enterovirus 71 vaccine administered simultaneously with hepatitis B vaccine and group A meningococcal polysaccharide vaccine: A phase 4, open-label, single-center, randomized, noninferiority trial. *J Infect Dis*. 2019;220(3):392-9. DOI: 10.1093/infdis/jiz129.
19. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Health tips for hand-foot-and-mouth disease [Internet]. 2023. Available from: [https://en.chinacdc.cn/health\\_topics/maternal\\_child\\_healthcare/202307/t20230719\\_267922.html](https://en.chinacdc.cn/health_topics/maternal_child_healthcare/202307/t20230719_267922.html).
20. Biovalys. Table of vaccination for children and adolescents in Thailand 2024 recommended by the pediatric infectious disease society of Thailand [Internet]. 2024. Available from: <https://biovalys.com/table-of-vaccination-for-children-and-adolescents-in-thailand-2024-recommended-by-the-pediatric-infectious-disease-society-of-thailand/>.
21. China CDC Disease Surveillance Data [Internet]. Available from: <http://www.jbjc.org/article/doi/10.3784/jbjc.2021.000>.
22. Hartoyo E. Gambaran klinis dan karakteristik genetik human enterovirus 71 penyebab hand foot and mouth disease di Banjarmasin – Kalimantan Selatan tahun 2016. *Sari Pediatri* 2020;21:271. DOI: 10.14238/sp21.5.2020.271-5.