

## VAKSINASI *FOODBORNE DISEASE* SEBAGAI LANGKAH PENCEGAHAN RESISTENSI ANTIBIOTIK PADA ANAK

Geoffrey Christian Lo<sup>1\*</sup>, Yohanes Firmansyah<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara

<sup>2</sup>Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara

Jl. Letjen S. Parman No. 1, RT.6/RW.16, Tomang, Grogol Petamburan, Jakarta Barat

\*Email: [geoffrey.405220017@stu.untar.ac.id](mailto:geoffrey.405220017@stu.untar.ac.id)

### Abstrak

Prevalensi penyakit bawaan makanan atau *foodborne disease* tinggi terutama pada populasi dewasa dan anak. *World Health Organization (WHO)* mencatat 600 juta kasus *foodborne disease* di dunia yang menyebabkan 294.000 kematian pada dewasa dan 126.000 kematian pada balita. Angka morbiditas, mortalitas, dan beban finansial yang tinggi akibat *foodborne disease* pada populasi anak membuat vaksinasi perlu dilakukan untuk memberikan proteksi terhadap patogen *foodborne disease*, seperti *Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae*, virus hepatitis A, dan rotavirus. Pemberian vaksin juga menekan penggunaan antibiotik yang berlebihan dan tidak sesuai pada hewan dan manusia menyebabkan timbulnya bakteri resisten antibiotik yang menyebabkan 1,27 juta kematian pada 2019. Tinjauan pustaka ini dilakukan melalui *Google Scholar* akan memaparkan bagaimana vaksinasi *foodborne disease* pada anak dapat menurunkan penggunaan antibiotik dalam rangka mengurangi dan mencegah timbulnya resistensi antibiotik pada populasi anak.

**Kata kunci:** *Foodborne disease*, resistensi antibiotik, vaksinasi

### PENDAHULUAN

Makanan berperan penting penyebaran berbagai macam penyakit. Penyakit yang disebabkan oleh konsumsi makanan yang telah terkontaminasi mikroorganisme atau bahan kimia berbahaya dalam tahap produksi, distribusi, dan konsumsi dikenal dengan istilah *foodborne disease* atau penyakit bawaan makanan (Gallo *et al.*, 2020; WHO, 2024b). *Foodborne disease* merupakan masalah kesehatan global yang signifikan karena menyebabkan morbiditas, mortalitas, dan beban ekonomi besar (Kirk *et al.*, 2015). *World Health Organization (WHO)* melaporkan 600 juta kasus *foodborne disease* tiap tahun dan mengakibatkan 420.000 kematian dengan 30% kasus terjadi pada anak usia di bawah 5 tahun (WHO, 2024a). Etiologi *foodborne disease* terdiri dari bakteri, virus, dan parasit, seperti *Salmonella sp*, *Campylobacter sp*, *Escherichia coli O157:H7*, *Listeria monocytogenes*, *Vibrio cholerae*, norovirus, virus hepatitis A, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, dan *Toxoplasma gondii* (Bhaskar, 2017; Elbehiry *et al.*, 2023). Norovirus menjadi penyebab paling sering kesakitan diantara seluruh etiologi yang telah di indentifikasi, sementara *Salmonella sp* non-tifoid serta *Toxoplasma gondii* menjadi penyebab utama rawat inap dan kematian (CDC, 2018). Kematian akibat *foodborne disease* sering disebabkan oleh dehidrasi akibat diare serta komplikasi serius lainnya, seperti kegagalan multi-organ (WHO, 2024b).

*Foodborne disease* pada anak membutuhkan perhatian lebih dikarenakan sistem imun yang lebih lemah terutama pada anak dibawah usia 4 tahun, sehingga populasi ini lebih rawan terkena infeksi patogen *foodborne disease* dari konsumsi makanan cepat saji, susu formula, permen, cemilan, serta kontak dengan hewan peliharaan (Socket & Rodgers, 2001). Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) merekomendasikan pemberian beberapa jenis vaksin kepada anak untuk mencegah dan mengurangi morbiditas akibat *foodborne disease* di Indonesia, seperti vaksin hepatitis A, rotavirus, dan tifoid. Vaksin lainnya seperti vaksin kolera dapat diberikan kepada anak dan dewasa yang tinggal atau ingin bepergian ke daerah endemis penyakit kolera (IDAI, 2023).

Penggunaan vaksin secara langsung dan tidak langsung mengurangi kejadian resistensi antibiotik. Vaksin berperan melawan patogen dan mengurangi kebutuhan penggunaan antibiotik. Imunitas yang dihasilkan dari vaksin berperan penting dalam menekan angkat kesakitan akibat infeksi dan secara langsung berperan dalam menekan penggunaan antibiotik. Pengurangan konsumsi antibiotik penting dalam mencegah munculnya bakteri resisten antibiotik dimana angka mortalitas akibat resistensi antibiotik mencapai 1,27 juta dari total 4,95 juta kematian di seluruh dunia pada 2019 (Mishra *et al.*, 2012; WHO, 2023). Resistensi antibiotik merupakan masalah global yang memerlukan pendekatan multidimensi, salah satunya melalui vaksinasi untuk *foodborne disease* pada anak.

## **METODE**

Rancangan penelitian yang dipakai adalah metode tinjauan pustaka dengan tipe *Literature Review* yang berarti artikel ini meninjau dan merangkum berbagai jenis literatur jurnal nasional dan internasional yang relevan dengan topik tertentu untuk memecahkan suatu masalah. Pencarian jurnal dilakukan melalui Google Scholar dengan memanfaatkan Google Search Engine atau mesin pencarian Google. Artikel yang ditinjau harus membahas topik yang berkaitan dengan efektivitas vaksinasi dalam menurunkan kebutuhan vaksinasi yang akhirnya menurunkan resistensi antibiotik pada populasi anak.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Sejak penemuan revolusioner penisilin oleh Alexander Fleming pada 1928, antibiotik telah menjadi pilihan utama untuk mengatasi infeksi bakteri, diikuti oleh penemuan berbagai kelas antibiotik lain seperti beta-laktam, aminoglikosida, dan tetrasiklin yang berasal dari bakteri, fungi, maupun antibiotik sintetik (Gaynes, 2017; Hutchings *et al.*, 2019). Jumlah antibiotik baru terus menurun sejak tahun 1970, karena keterbatasan mengkultur bakteri *fastidious*, dan sejak penemuan daptomisin dan linezolid pada 1980-an, hanya optimalisasi dan kombinasi antibiotik yang dilakukan tanpa kelas baru atau mekanisme baru melawan bakteri gram negatif selama 40 tahun terakhir, dengan penyebab utama perlambatan inovasi adalah biaya riset dan teknologi yang belum memadai (Bloom *et al.*, 2018; Durand *et al.*, 2019).

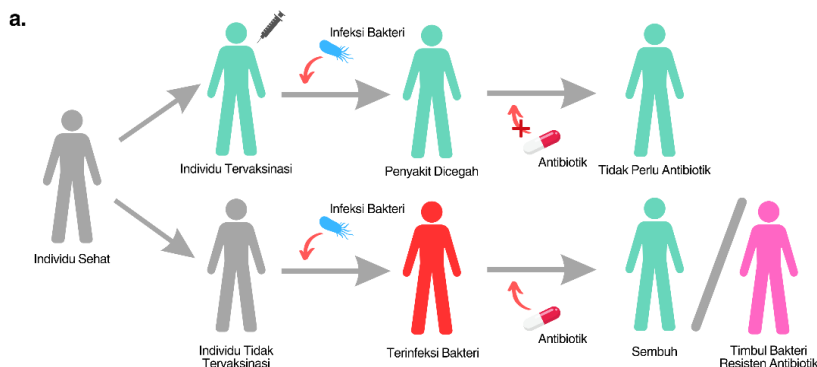
Seiring dengan kemerosotan perkembangan antibiotik, resistensi antibiotik yang pertama kali ditemukan pada 1940-an menjadi masalah mengkhawatirkan (Singer, 2003). Fenomena ini disebabkan oleh penggunaan antibiotik berlebihan, karena banyak orang dapat membeli antibiotik tanpa resep, seperti di Italia dan Tiongkok, atau bahkan melalui internet, untuk menghemat waktu dan biaya konsultasi dokter (Bianco *et al.*, 2020; Lin *et al.*, 2020; Mainous *et al.*, 2009). Kesalahan pemberian jenis dan dosis antibiotik oleh petugas kesehatan juga berpengaruh besar dalam kemunculan resistensi antibiotik, seperti yang terjadi di Amerika dimana diperkirakan 353 dari 506 preskripsi antibiotik per 1000 orang dilakukan dengan kurang tepat (Fleming-Dutra *et al.*, 2016). Pemberian antibiotik sebagai profilaksis pada hewan untuk mencegah infeksi diprediksi menjadi faktor risiko utama kemunculan bakteri resisten, karena jumlahnya jauh lebih banyak dibandingkan pada manusia (He *et al.*, 2020).

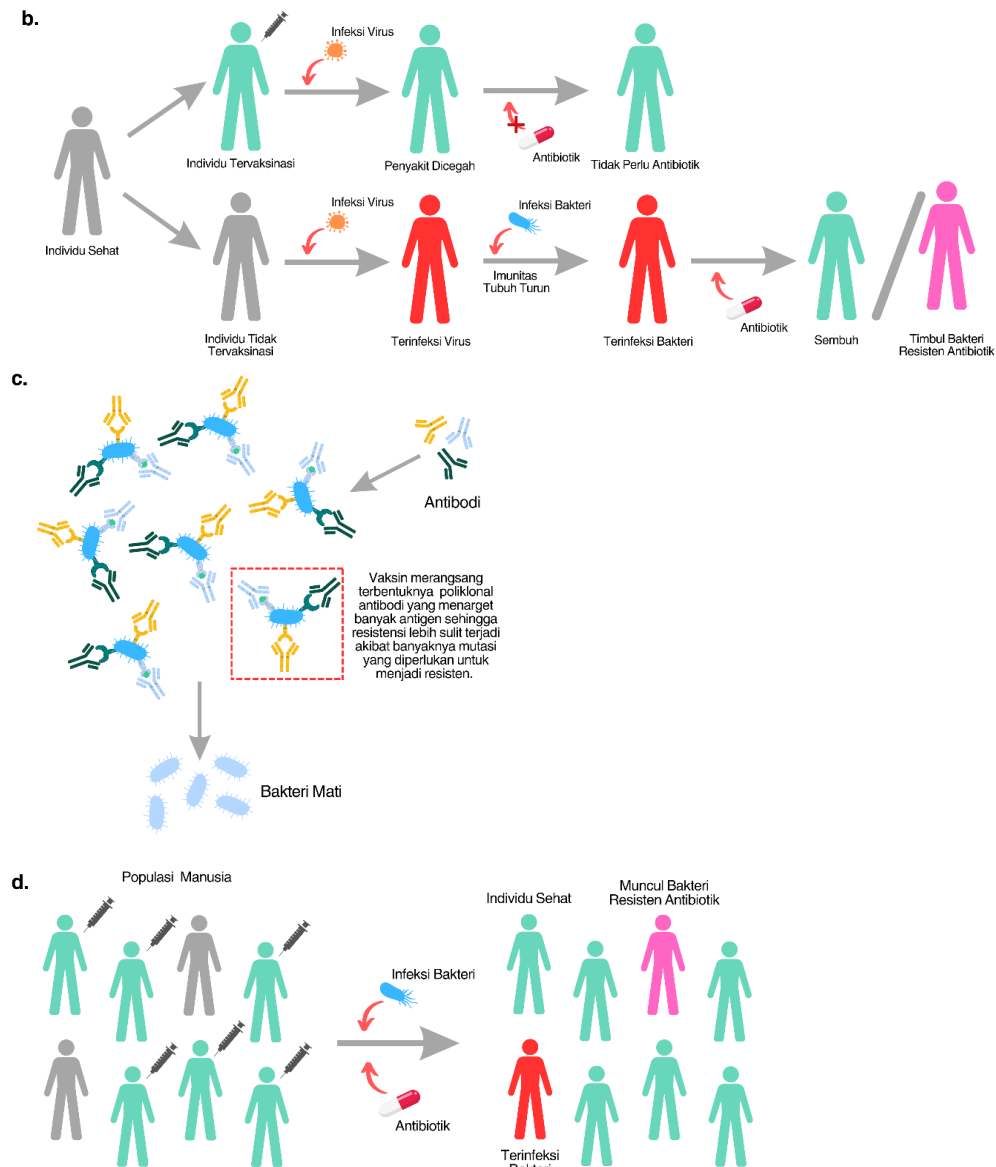
Perkembangan antibiotik yang lambat tidak mampu mengimbangi munculnya bakteri resisten, terutama terhadap beta-laktam, aminoglikosida, dan kloramfenikol karena enzim *beta-lactamase*, *aminoglycoside-modifying enzymes*, dan *chloramphenicol acetyltransferases*. Penggunaan antibiotik lama seperti minosiklin dan kolistin terbukti lebih efektif dibandingkan beta-laktam. Hal ini membuktikan integrasi sistem dengan peningkatan akurasi alat diagnosis, antibodi *monoclonal*, bakteriofag, dan vaksin, karena beberapa kajian menemukan bahwa vaksin dapat menjadi solusi efektif dan efisien dalam menangani resistensi antibiotik (Durand *et al.*, 2019).

Vaksinasi merupakan tindakan pemberian vaksin yang dapat menurunkan risiko terkena penyakit dengan menstimulasi imunitas bawaan dan adaptif tubuh untuk membentuk pertahanan tubuh terhadap infeksi di masa mendatang untuk menurunkan tingkat keparahan penyakit (WHO, 2024c). Vaksin dapat dibuat dari berbagai bahan, seperti bakteri dan virus mati atau dilemahkan,

mRNA, rekombinan, polisakarida, konjugat, toksoid, adjuvan, dan vektor. Setiap jenis vaksin bekerja berbeda dalam menstimulasi sistem imunitas untuk memproduksi sel darah putih (monosit, limfosit, neutrofil, basofil, eosinofil) dan antibodi spesifik terhadap patogen tertentu (Health and Human Services, 2022; Pulendran & Ahmed, 2011). Vaksin telah berhasil melawan berbagai patogen, seperti virus SARS-CoV-2 penyebab COVID-19, mengeradikasi virus smallpox penyebab cacar dan virus rinderpest, serta hampir mengeliminasi virus polio. Vaksin juga terbukti menurunkan prevalensi penyakit tetanus, influenza, hepatitis B, hepatitis A, rubella, campak, pertusis, dan difteri secara drastis (CDC, 2020, 2022; Morens *et al.*, 2011).

Ada beberapa mekanisme bagaimana vaksin dapat mencegah terjadinya resistensi antibiotik. Pertama, vaksin merupakan media profilaksis atau pencegahan infeksi sehingga efektif digunakan sebelum patogen mulai bereplikasi dan menginfeksi berbagai macam organ tubuh (Gambar 1a) (Andre *et al.*, 2008). Eliminasi patogen yang tidak berkembang dengan baik dan segera dapat mengurangi kemungkinan munculnya mutasi penyebab resistensi antibiotik (Bagnoli & Payne, 2017). Kedua, vaksin multivalen merangsang respon imun terhadap lebih dari satu target antigen pada patogen, berbeda dengan antibiotik yang hanya menghambat satu proses spesifik. Ini menyebabkan patogen perlu lebih banyak mutasi dan modifikasi untuk menjadi resisten terhadap vaksin. (Gambar 1c) (Lauer *et al.*, 2017). Ketiga, vaksin untuk bakteri dapat menurunkan penggunaan antibiotik, terutama yang tidak tepat karena penurunan prevalensi manifestasi kesakitan (Gambar 1a) (Lipsitch & Siber, 2016). Pemberian vaksin PCV (*Pneumococcal Conjugate Vaccine*) menurunkan insidensi infeksi *S. pneumoniae* resisten antibiotik sebesar 56,91% dan mengurangi kemungkinan manusia membawa *S. pneumoniae* resisten sebesar 28,10% (Wang *et al.*, 2021) Vaksin PCV menurunkan infeksi *S. pneumoniae* resisten penisilin sebesar 67% di Afrika dan menurunkan kasus infeksi *S. pneumoniae* resisten multi obat hingga 84% pada anak di bawah 2 tahun di Amerika. Selain itu, penelitian di Amerika menunjukkan bahwa vaksin polisakarida Hib menurunkan insidensi infeksi *H. influenzae* pada balita sebesar 99% antara tahun 1985-1990 (Gabutti, 2022). Keempat, vaksin untuk virus dapat menurunkan penggunaan antibiotik untuk mengobati infeksi bakteri sekunder akibat manifestasi infeksi virus (Gambar 1b), terutama pada kasus infeksi virus influenza (Christopoulou *et al.*, 2014). Sebuah studi di Turki menunjukkan vaksin influenza dapat menurunkan angka kejadian otitis media akut pada anak sebesar 50,3% dibandingkan kelompok yang tidak mendapatkan vaksin (Ozgur *et al.*, 2006). Penelitian di Kanada melaporkan penurunan konsumsi antibiotik sebesar 64% pada individu yang menerima vaksin influenza, yang biasanya digunakan untuk mencegah infeksi sekunder seperti otitis media dan pneumonia (Klugman & Black, 2018; Kwong *et al.*, 2009). Kelima, vaksin untuk bakteri dan virus dapat mewujudkan terjadinya *herd immunity* yang menurunkan kemungkinan terpapar penyakit dan berkembangnya bakteri resisten antibiotik (Gambar 1d), seperti yang terjadi pada kasus penyebaran infeksi *V. cholerae* dan *S. pneumoniae* (Dagan & Fraser, 2000; Khatib *et al.*, 2012).





**Gambar 1. Mekanisme vaksin dalam mencegah resistensi antibiotik. a. Vaksin bakteri dapat mencegah seseorang terinfeksi bakteri sehingga orang tersebut tidak memerlukan antibiotik dan menurunkan risiko timbulnya bakteri resisten antibiotik. b. Vaksin virus dapat mencegah seseorang terinfeksi virus sehingga mengurangi penggunaan antibiotik untuk mengatasi infeksi sekunder akibat infeksi bakteri karena sistem imun yang melemah. c. Vaksin dapat merangsang antibodi terhadap berbagai antigen target pada bakteri sehingga lebih banyak mutasi diperlukan untuk bakteri menjadi resisten antibiotik. d. Vaksin dapat menciptakan kekebalan kelompok yang menurunkan risiko penyebaran infeksi bakteri sehingga dapat mengurangi kemunculan bakteri resisten antibiotik.**

Vaksin memiliki prospek yang lebih baik dibandingkan antibiotik karena teknologi pembuatan vaksin telah berkembang pesat dalam setengah abad terakhir (Baker *et al.*, 2018). Telah ditemukan teknik pembuatan vaksin yang lebih efektif seperti *reverse vaccinology* (Rappuoli, 2000), *structural vaccinology* (Anasir & Poh, 2019), *generalized modules for membrane antigens* (GMMA) (Hu *et al.*, 2022), *bioconjugation* (Romano *et al.*, 2022), dan *adjuvant* (Di Pasquale *et al.*, 2015). Mayoritas teknik ini dilakukan dengan bantuan sekuensi genom dan bioinformatika untuk mengetahui potensi

antigen yang dapat ditarget dan pembuatan desain antigen yang merangsang respon imun (Parvizpour *et al.*, 2020). Penggunaan program komputer memungkinkan desain vaksin baru untuk berbagai patogen dan peningkatan efektivitas vaksin lama, serta menghemat biaya riset dengan mengurangi jumlah percobaan melalui proses *docking* dan kalkulasi efektivitas, efikasi, dan efek samping secara *in silico* (Elrashedy *et al.*, 2024).

Beberapa vaksin yang diberikan pada anak dapat mencegah resistensi antibiotik pada patogen penyebab *foodborne disease*, seperti tiga jenis vaksin tifoid yang tersedia: TCV (vaksin konjugat tifoid), Ty21a (vaksin hidup peroral), dan ViP (vaksin polisakarida Vi *capsular*) (States *et al.*, 2000). Penelitian pada 27.231 anak di Pakistan menunjukkan vaksin ViP memberikan proteksi signifikan pada anak usia 5-16 tahun (57%), namun tidak signifikan pada anak usia 2-5 tahun (28%), dengan penurunan antibodi dua tahun setelah vaksinasi (Khan *et al.*, 2012). Sebuah studi kohort oleh Vadrevu *et al.* (2021) pada 327 anak usia di bawah dua tahun yang diberikan vaksin Typhbar TCV menunjukkan peningkatan titer serum IgG anti-Vi pada anak yang diberikan *booster* dan tidak sebesar 32 kali, 14 kali, 10 kali dan 21 kali, 8 kali, 5 kali secara berurutan-turut pada usia 3, 5, dan 7 tahun (Vadrevu *et al.*, 2021). Islam *et al.* (2020) menemukan bahwa efek proteksi ViP untuk melawan tifoid pada anak usia lebih dari 2 tahun adalah 33% (Taufiqul Islam *et al.*, 2020). Model simulasi menemukan bahwa cakupan imunisasi 80% dapat menghilangkan 35% kasus infeksi *S. typhi* resisten dan 44% total kasus dalam 10 tahun (Kaufhold *et al.*, 2019). Pemberian vaksin tifoid pada anak cukup efektif merangsang pembentukan antibodi terhadap *S. typhi* dan mengurangi tingkat morbiditas demam tifoid dengan menurunkan penggunaan antibiotik *fluoroquinolone* seperti levofloksasin (36%) dan siprofloksasin (16%) dalam penanganan demam tifoid. Hal ini bertujuan untuk mengurangi munculnya *S. typhi* tipe H58 yang resisten *fluoroquinolone* atau multi obat (Dyson *et al.*, 2019; Kurniawati & Marianti, 2020).

Vaksin kolera oral atau *oral cholera vaccines* (OCV) dapat digunakan untuk melawan patogen *V. cholerae*. Studi oleh Lucas *et al.* (2005) di Mozambik selama 5 bulan menunjukkan bahwa vaksin kolera memberikan 84% proteksi pada populasi yang mendapat 2 dosis dan 78% pada populasi yang mendapat 1 dosis, tanpa perbedaan signifikan antara balita dan orang dewasa (Lucas *et al.*, 2005). Vaksinasi massal kolera pada 48.178 individu usia 2 tahun ke atas di Zanzibar, dengan 23.921 individu (50%) menerima 2 dosis, melaporkan efektivitas vaksin mencapai 79%. Kekebalan kelompok (*herd immunity*) juga tercapai, ditandai dengan penurunan risiko infeksi kolera pada individu yang tidak divaksinasi akibat peningkatan vaksinasi di sekitar mereka (Khatib *et al.*, 2012). Penelitian oleh Franke *et al.* (2018) di Haiti menemukan bahwa vaksin kolera selama 4 tahun efektif 76% untuk semua usia dan 77% untuk usia 5 tahun ke atas dengan 2 dosis, tetapi hampir nol setelah 2 tahun dengan 1 dosis, serta pada balita, efektivitasnya adalah 10% untuk satu dosis dan 32% untuk dua dosis (Franke *et al.*, 2018). Vaksin kolera efektif dengan 2 dosis pada individu usia 5 tahun ke atas, mengurangi kejadian diare akibat *V. cholerae*, membentuk imunitas, dan menurunkan penggunaan antibiotik azitromisin, tetrasiklin, dan siprofloksasin, sehingga mengurangi kemungkinan munculnya *V. cholerae* resisten terutama pada anak-anak (Chiyangi *et al.*, 2017; Das *et al.*, 2020; Leibovici-Weissman *et al.*, 2014).

Vaksin rotavirus dan hepatitis A efektif melawan patogen virus penyebab *foodborne disease* pada anak, dengan vaksin rotavirus menurunkan kejadian dan kematian akibat diare, terutama pada balita (Burnett *et al.*, 2018). Tinjauan sistematis oleh Jonesteller *et al.* (2017) menemukan bahwa median efektivitas vaksin Rotarix adalah 84%, 75%, dan 57% di negara dengan angka kematian anak rendah, menengah, dan tinggi, sedangkan efektivitas vaksin RotaTeq adalah 90% dan 45% di negara dengan angka kematian anak menengah dan tinggi, serta lebih efektif melawan infeksi rotavirus berat (Jonesteller *et al.*, 2017). Penelitian pada anak di Amerika mengemukakan vaksin RV1 memiliki efektivitas tertinggi pada tahun kedua kehidupan (86%) dan vaksin RV5 pada tahun pertama (91%) dan ketiga (88%) kehidupan (Payne *et al.*, 2015). Vaksin RV1 dan RV5 efektif memproteksi anak dari infeksi rotavirus, seperti diare, yang dapat mengganggu keseimbangan flora normal di saluran pencernaan (Zhao *et al.*, 2021). Dua studi menemukan infeksi sekunder, seperti infeksi sekunder, seperti septikemia (32,6%) akibat *Klebsiella sp.*, *E. coli*, *E.*

*faecium*, *S. aureus*, *R. planticola*, dan *C. albicans* dimana pada salah satu kasus dilakukan penanganan menggunakan antibiotik amoksisilin-clavulanat (Aldemir-Kocabaş *et al.*, 2017) (Gözmen *et al.*, 2014). Kutikuppala *et al.* (2024) menemukan bahwa pemberian vaksin rotavirus pada anak dapat menurunkan resistensi antibiotik karena pengurangan preskripsi antibiotik untuk menangani infeksi sekunder (Simhachalam Kutikuppala *et al.*, 2024).

Vaksin hepatitis A diberikan kepada anak untuk mencegah manifestasi infeksi virus hepatitis A. Tinjauan sistematis oleh Andani (2022) menemukan vaksinasi hepatitis A kepada anak-anak untuk mencegah infeksi, menurunkan insidensi di semua kelompok umur, dengan efek bertahan selama 14 tahun untuk 2 dosis dan 6 tahun untuk 1 dosis, serta efektivitas lebih dari 95% selama 3-5 tahun untuk 2 dosis (Andani *et al.*, 2022). Penelitian Sagliocca *et al.* (1999) menemukan bahwa vaksin hepatitis A menurunkan insidensi terbesar pada usia 10-14 tahun dari 10,3 menjadi 1,8 per 100.000 orang per tahun, insidensi global dari 6,2 menjadi 2,6 per 100.000 orang per tahun, dengan efektivitas 97% dan proteksi terhadap re-infeksi sebesar 79% (Sagliocca *et al.*, 1999). Efektivitas vaksin hepatitis A sangat tinggi, terutama pada remaja, meskipun infeksi sub-genotipe IB virus hepatitis A dalam kasus langka dapat berkembang menjadi gagal hati akut (Ajmera *et al.*, 2011). Vaksin hepatitis A juga berperan dalam mengurangi penggunaan antibiotik dan mencegah resistensi pada anak, karena gagal hati akut akibat infeksi hepatitis A dapat menyebabkan infeksi jamur (32%), pneumonia (50%), bakteremia (20-25%), dan infeksi saluran kemih (20-25%) (Rolando *et al.*, 1996).

## KESIMPULAN

Vaksinasi *foodborne disease* yang direkomendasikan oleh IDAI, yaitu vaksin tifoid, kolera, hepatitis A, dan rotavirus ditemukan memiliki efektivitas yang baik dalam mencegah infeksi patogen *foodborne disease* pada anak. Penurunan insidensi infeksi *S. typhi* dan *V. cholerae* serta komplikasi infeksi bakteri sekunder akibat infeksi virus hepatitis A dan rotavirus dapat mengurangi penggunaan antibiotik untuk pengobatan. Pengurangan penggunaan antibiotik dapat mencegah kemunculan patogen resisten pada anak di seluruh dunia, termasuk Indonesia. Peningkatan cakupan vaksinasi *foodborne disease* pada anak di Indonesia berperan dalam menurunkan angka resistensi antibiotik. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mempelajari hubungan antara vaksinasi *foodborne disease* dan resistensi antibiotik pada anak.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ajmera, V., Xia, G., Vaughan, G., Forbi, J. C., Ganova-Raeva, L. M., Khudyakov, Y., Opio, C. K., Taylor, R., Restrepo, R., Munoz, S., Fontana, R. J., & Lee, W. M. (2011). What factors determine the severity of hepatitis A-related acute liver failure? *Journal of Viral Hepatitis*, 18(7). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2010.01410.x>
- Aldemir-Kocabaş, B., Karbuz, A., Özdemir, H., Tural-Kara, T., Tapısız, A., Belet, N., Güriz, H., Çiftçi, E., & İnce, E. (2017). Complications with rotavirus: A single center experiences. *Turkish Journal of Pediatrics*, 58(6), 602–608. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2016.06.005>
- Anasir, M. I., & Poh, C. L. (2019). Structural vaccinology for viral vaccine design. *Frontiers in Microbiology*, 10(MAR). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00738>
- Andani, A., van Damme, P., Bunge, E. M., Salgado, F., van Hoorn, R. C., & Hoet, B. (2022). One or two doses of hepatitis A vaccine in universal vaccination programs in children in 2020: A systematic review. *Vaccine*, 40(2), 196–205. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.038>
- Andre, F. E., Booy, R., Bock, H. L., Clemens, J., Datta, S. K., John, T. J., Lee, B. W., Lolekha, S., Peltola, H., Ruff, T. A., Santosham, M., & Schmitt, H. J. (2008). Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bulletin of the World Health Organization*, 86(2), 140–146. <https://doi.org/10.2471/BLT.07.040089>
- Bagnoli, F., & Payne, D. J. (2017). Reaction: Alternative Modalities to Address Antibiotic-Resistant Pathogens. *Chem*, 3(3), 369–372. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2017.08.017>
- Baker, S. J., Payne, D. J., Rappuoli, R., & De Gregorio, E. (2018). Technologies to address



- antimicrobial resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(51), 12887–12895. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717160115>
- Bhaskar, S. V. (2017). Foodborne diseases-disease burden. *Food Safety in the 21st Century: Public Health Perspective*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801773-9.00001-7>
- Bianco, A., Licata, F., Zucco, R., Papadopoli, R., & Pavia, M. (2020). Knowledge and practices regarding antibiotics use. *Evolution, Medicine and Public Health*, 2020(1), 129–138. <https://doi.org/10.1093/EMPH/E0AA028>
- Bloom, D. E., Black, S., Salisbury, D., & Rappuoli, R. (2018). Antimicrobial resistance and the role of vaccines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(51), 12868–12871. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717157115>
- Burnett, E., Parashar, U., & Tate, J. (2018). Rotavirus Vaccines: Effectiveness, Safety, and Future Directions. *Pediatric Drugs*, 20(3), 223–233. <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0283-3>
- CDC. (2018). *Estimates of Foodborne Illness in the United States*. <https://www.cdc.gov/foodborneburden/questions-and-answers.html#:~:text=What are the leading causes,Norovirus caused the most illnesses>.
- CDC. (2020). *Vaccine Safety: Overview, History, and How It Works*. <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/history/index.html#:~:text=Through use of vaccines%2C we,at an all-time low>.
- CDC. (2022). *Vaccines for Your Children: Diseases You Almost Forgot About*. <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/diseases/forgot-14-diseases.html>
- Chiyangi, H., Muma, J. B., Malama, S., Manyahi, J., Abade, A., Kwenda, G., & Matee, M. I. (2017). Identification and antimicrobial resistance patterns of bacterial enteropathogens from children aged 0-59 months at the University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia: A prospective cross sectional study. *BMC Infectious Diseases*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2232-0>
- Christopoulou, I., Roose, K., Ibañez, L. I., & Saelens, X. (2014). Influenza vaccines to control influenza-associated bacterial infection: Where do we stand? *Expert Review of Vaccines*, 14(1), 55–67. <https://doi.org/10.1586/14760584.2015.957191>
- Dagan, R., & Fraser, D. (2000). Conjugate pneumococcal vaccine and antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*: Herd immunity and reduction of otitis morbidity. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 19(5 SUPPL.). <https://doi.org/10.1097/00006454-200005001-00012>
- Das, B., Verma, J., Kumar, P., Ghosh, A., & Ramamurthy, T. (2020). Antibiotic resistance in *Vibrio cholerae*: Understanding the ecology of resistance genes and mechanisms. *Vaccine*, 38, A83–A92. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.06.031>
- Di Pasquale, A., Preiss, S., Da Silva, F. T., & Garçon, N. (2015). Vaccine adjuvants: From 1920 to 2015 and beyond. *Vaccines*, 3(2), 320–343. <https://doi.org/10.3390/vaccines3020320>
- Durand, G. A., Raoult, D., & Dubourg, G. (2019). Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53(4), 371–382. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010>
- Dyson, Z. A., Klemm, E. J., Palmer, S., & Dougan, G. (2019). Antibiotic resistance and typhoid. *Clinical Infectious Diseases*, 68, S165–S170. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1111>
- Elbehiry, A., Abalkhail, A., Marzouk, E., Elmanssury, A. E., Almuzaini, A. M., Alfheaid, H., Alshahrani, M. T., Huraysh, N., Ibrahim, M., Alzaben, F., Alanazi, F., Alzaben, M., Anagreyah, S. A., Bayameen, A. M., Draz, A., & Abu-Okail, A. (2023). An Overview of the Public Health Challenges in Diagnosing and Controlling Human Foodborne Pathogens. *Vaccines*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/vaccines11040725>
- Elrashedy, A., Nayel, M., Salama, A., Salama, M. M., & Hasan, M. E. (2024). Bioinformatics approach for structure modeling, vaccine design, and molecular docking of *Brucella* candidate proteins BvrR, OMP25, and OMP31. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61991-7>

- Fleming-Dutra, K. E., Hersh, A. L., Shapiro, D. J., Bartoces, M., Enns, E. A., File, T. M., Finkelstein, J. A., Gerber, J. S., Hyun, D. Y., Linder, J. A., Lynfield, R., Margolis, D. J., May, L. S., Merenstein, D., Metlay, J. P., Newland, J. G., Piccirillo, J. F., Roberts, R. M., Sanchez, G. V., ... Hicks, L. A. (2016). Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among us ambulatory care visits, 2010-2011. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *315*(17), 1864–1873. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4151>
- Franke, M. F., Ternier, R., Jerome, J. G., Matias, W. R., Harris, J. B., & Ivers, L. C. (2018). Long-term effectiveness of one and two doses of a killed, bivalent, whole-cell oral cholera vaccine in Haiti: an extended case-control study. *The Lancet Global Health*, *6*(9), e1028–e1035. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30284-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30284-5)
- Gabutti, G. (2022). Available evidence and potential for vaccines for reduction in antibiotic prescriptions. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, *18*(7). <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2151291>
- Gallo, M., Ferrara, L., Calogero, A., Montesano, D., & Naviglio, D. (2020). Relationships between food and diseases: What to know to ensure food safety. *Food Research International*, *137*. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109414>
- Gaynes, R. (2017). The discovery of penicillin—new insights after more than 75 years of clinical use. *Emerging Infectious Diseases*, *23*(5), 849–853. <https://doi.org/10.3201/eid2305.161556>
- Gözmen, S., Gözmen, K. Ş., Apa, H., Aktürk, H., Sorguç, Y., Bayram, N., Gülfidan, G., Oruç, Y., Yaşar, N., & Devrim, I. (2014). Secondary bacteremia in rotavirus gastroenteritis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, *33*(7), 775–777. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000324>
- He, Y., Yuan, Q., Mathieu, J., Stadler, L., Senehi, N., Sun, R., & Alvarez, P. J. J. (2020). Antibiotic resistance genes from livestock waste: occurrence, dissemination, and treatment. *Npj Clean Water*, *3*(1). <https://doi.org/10.1038/s41545-020-0051-0>
- Health and Human Services. (2022). *Vaccine Types*. <https://www.hhs.gov/immunization/basics/types/index.html>
- Hu, K., Palmieri, E., Samnuan, K., Ricchetti, B., Oldrini, D., McKay, P. F., Wu, G., Thorne, L., Fooks, A. R., McElhinney, L. M., Goharriz, H., Golding, M., Shattock, R. J., & Micoli, F. (2022). Generalized Modules for Membrane Antigens (GMMA), an outer membrane vesicle-based vaccine platform, for efficient viral antigen delivery. *Journal of Extracellular Vesicles*, *11*(11). <https://doi.org/10.1002/jev2.12247>
- Hutchings, M., Truman, A., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, *51*, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
- IDAI. (2023). *Jadwal Imunisasi Anak IDAI 2023*. <https://www.idai.or.id/artikel/klinik/imunisasi/jadwal-imunisasi-anak-idai>
- Jonesteller, C. L., Burnett, E., Yen, C., Tate, J. E., & Parashar, U. D. (2017). Effectiveness of rotavirus vaccination: A systematic review of the first decade of global postlicensure data, 2006-2016. *Clinical Infectious Diseases*, *65*(5), 840–850. <https://doi.org/10.1093/cid/cix369>
- Kaufhold, S., Yaesoubi, R., & Pitzer, V. E. (2019). Predicting the impact of typhoid conjugate vaccines on antimicrobial resistance. *Clinical Infectious Diseases*, *68*, S96–S104. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1108>
- Khan, M. I., Soofi, S. B., Ochiai, R. L., Habib, M. A., Sahito, S. M., Nizami, S. Q., Acosta, C. J., Clemens, J. D., & Bhutta, Z. A. (2012). Effectiveness of Vi capsular polysaccharide typhoid vaccine among children: A cluster randomized trial in Karachi, Pakistan. *Vaccine*, *30*(36), 5389–5395. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.015>
- Khatib, A. M., Ali, M., von Seidlein, L., Kim, D. R., Hashim, R., Reyburn, R., Ley, B., Thriemer, K., Enwere, G., Hutubessy, R., Aguado, M. T., Kieny, M. P., Lopez, A. L., Wierzbza, T. F., Ali, S. M., Saleh, A. A., Mukhopadhyay, A. K., Clemens, J., Jiddawi, M. S., & Deen, J. (2012). Effectiveness of an oral cholera vaccine in Zanzibar: Findings from a mass vaccination campaign and observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, *12*(11), 837–844. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70196-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70196-2)



- Kirk, M. D., Pires, S. M., Black, R. E., Caipo, M., Crump, J. A., Devleeschauwer, B., Döpfer, D., Fazil, A., Fischer-Walker, C. L., Hald, T., Hall, A. J., Keddy, K. H., Lake, R. J., Lanata, C. F., Torgerson, P. R., Havelaar, A. H., & Angulo, F. J. (2015). World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: A Data Synthesis. *PLoS Medicine*, 12(12), e1001921. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001921>
- Klugman, K. P., & Black, S. (2018). Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance: Primary and secondary effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(51), 12896–12901. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721095115>
- Kurniawati, H., & Marianti. (2020). Quantitative Antibiotic Use Profile in Typhoid. *Sriwijaya Journal of Medicine*, 3(3), 113–118. <https://doi.org/10.32539/sjm.v3i3.87>
- Kwong, J. C., Maaten, S., Upshur, R. E. G., Patrick, D. M., & Marra, F. (2009). The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: An ecological study. *Clinical Infectious Diseases*, 49(5), 750–756. <https://doi.org/10.1086/605087>
- Lauer, K. B., Borrow, R., & Blanchard, T. J. (2017). Multivalent and multipathogen viral vector vaccines. *Clinical and Vaccine Immunology*, 24(1). <https://doi.org/10.1128/CVI.00298-16>
- Leibovici-Weissman, Y., Neuberger, A., Bitterman, R., Sinclair, D., Salam, M. A., & Paul, M. (2014). Antimicrobial drugs for treating cholera. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008625.pub2>
- Lin, L., Fearon, E., Harbarth, S., Wang, X., Lu, C., Zhou, X., & Hargreaves, J. R. (2020). Decisions to use antibiotics for upper respiratory tract infections across China: A large-scale cross-sectional survey among university students. *BMJ Open*, 10(8). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039332>
- Lipsitch, M., & Siber, G. R. (2016). How can vaccines contribute to solving the antimicrobial resistance problem? *MBio*, 7(3). <https://doi.org/10.1128/mBio.00428-16>
- Lucas, M. E. S., Deen, J. L., von Seidlein, L., Wang, X.-Y., Ampuero, J., Puri, M., Ali, M., Ansaruzzaman, M., Amos, J., Macuamule, A., Cavailler, P., Guerin, P. J., Mahoudeau, C., Kahazi-Sangwa, P., Chagnat, C.-L., Barreto, A., Songane, F. F., & Clemens, J. D. (2005). Effectiveness of Mass Oral Cholera Vaccination in Beira, Mozambique. *New England Journal of Medicine*, 352(8), 757–767. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043323>
- Mainous, A. G., Everett, C. J., Post, R. E., Diaz, V. A., & Hueston, W. J. (2009). Availability of antibiotics for purchase without a prescription on the internet. *Annals of Family Medicine*, 7(5), 431–435. <https://doi.org/10.1370/afm.999>
- Mishra, R. P. N., Oviedo-Orta, E., Prachi, P., Rappuoli, R., & Bagnoli, F. (2012). Vaccines and antibiotic resistance. *Current Opinion in Microbiology*, 15(5), 596–602. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2012.08.002>
- Morens, D. M., Holmes, E. C., Davis, A. S., & Taubenberger, J. K. (2011). Global rinderpest eradication: Lessons learned and why humans should celebrate too. *Journal of Infectious Diseases*, 204(4), 502–505. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir327>
- Ozgur, S. K., Beyazova, U., Kemaloglu, Y. K., Maral, I., Sahin, F., Camurdan, A. D., Kizil, Y., Dinc, E., & Tuzun, H. (2006). Effectiveness of inactivated influenza vaccine for prevention of otitis media in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 25(5), 401–404. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000217370.83948.51>
- Parvizpour, S., Pourseif, M. M., Razmara, J., Rafi, M. A., & Omidi, Y. (2020). Epitope-based vaccine design: a comprehensive overview of bioinformatics approaches. *Drug Discovery Today*, 25(6), 1034–1042. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.03.006>
- Payne, D. C., Selvarangan, R., Azimi, P. H., Boom, J. A., Englund, J. A., Staat, M. A., Halasa, N. B., Weinberg, G. A., Szilagyi, P. G., Chappell, J., McNeal, M., Klein, E. J., Sahni, L. C., Johnston, S. H., Harrison, C. J., Baker, C. J., Bernstein, D. I., Moffatt, M. E., Tate, J. E., ... Parashar, U. D. (2015). Long-term Consistency in Rotavirus Vaccine Protection: RV5 and RV1 Vaccine Effectiveness in US Children, 2012–2013. *Clinical Infectious Diseases*, 61(12), 1792–1799.

- <https://doi.org/10.1093/cid/civ872>
- Pulendran, B., & Ahmed, R. (2011). Immunological mechanisms of vaccination. *Nature Immunology*, 12(6), 509–517. <https://doi.org/10.1038/ni.2039>
- Rappuoli, R. (2000). Reverse vaccinology. *Current Opinion in Microbiology*, 3(5), 445–450. [https://doi.org/10.1016/S1369-5274\(00\)00119-3](https://doi.org/10.1016/S1369-5274(00)00119-3)
- Rolando, N., Philpott-Howard, J., & Williams, R. (1996). Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Seminars in Liver Disease*, 16(4), 389–402. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007252>
- Romano, M. R., Berti, F., & Rappuoli, R. (2022). Classical- and bioconjugate vaccines: comparison of the structural properties and immunological response. *Current Opinion in Immunology*, 78. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102235>
- Sagliocca, L., Amoroso, P., Stroffolini, T., Adamo, B., Tosti, M. E., Lettieri, G., Esposito, C., Buonocore, S., Pierri, P., & Mele, A. (1999). Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: A randomised trial. *Lancet*, 353(9159), 1136–1139. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08139-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08139-2)
- Simhachalam Kutikuppala, L. V., Cozma, M.-A., Maddineni, G., Chorya, H. P., Tummala, N., Godugu, S., Chintala, J. S., & Găman, M.-A. (2024). Exploring the impact of rotavirus vaccination on antibiotic prescription and resistance: A comprehensive systematic review. *World Journal of Virology*, 13(2), 92586. <https://doi.org/10.5501/wjv.v13.i2.92586>
- Singer, R. S. (2003). Antibiotic resistance - The interplay between antibiotic use in animals and human beings. *Lancet Infectious Diseases*, 3(1), 47–51. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00490-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00490-0)
- Sockett, P. N., & Rodgers, F. G. (2001). Enteric and foodborne disease in children: A review of the influence of food- and environment-related risk factors. *Paediatrics and Child Health*, 6(4), 203–209. <https://doi.org/10.1093/pch/6.4.203>
- States, M., Strategic, W. H. O., Group, A., Grade, T., & Sage, T. (2000). Typhoid vaccines. *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire / Section d'hygiène Du Secrétariat de La Société Des Nations = Weekly Epidemiological Record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations*, 75(32), 257–264. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(67\)90344-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(67)90344-3)
- Taufiqul Islam, M., Im, J., Ahmmed, F., Kim, D. R., Khan, A. I., Zaman, K., Ali, M., Marks, F., Qadri, F., Kim, J. H., & Clemens, J. D. (2020). Use of typhoid VI-polysaccharide vaccine as a vaccine probe to delineate clinical criteria for typhoid fever. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(2), 665–671. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0968>
- Vadrevu, K. M., Raju, D., Rani, S., Reddy, S., Sarangi, V., Ella, R., Javvaji, B., Mahantshetty, N. S., Battu, S., & Levine, M. M. (2021). Persisting antibody responses to Vi polysaccharide–tetanus toxoid conjugate (Typbar TCV®) vaccine up to 7 years following primary vaccination of children < 2 years of age with, or without, a booster vaccination. *Vaccine*, 39(45), 6682–6690. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.07.073>
- Wang, L. M., Hashiguchi, T. C. O., & Cecchini, M. (2021). Impact of vaccination on carriage of and infection by antibiotic-resistant bacteria: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Vaccine Research*, 10(2), 81–92. <https://doi.org/10.7774/CEVR.2021.10.2.81>
- WHO. (2023). *Antimicrobial resistance*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- WHO. (2024a). *Estimating the burden of foodborne diseases*. <https://www.who.int/activities/estimating-the-burden-of-foodborne-diseases>
- WHO. (2024b). *Foodborne diseases*. [https://www.who.int/health-topics/foodborne-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/foodborne-diseases#tab=tab_1)
- WHO. (2024c). *Vaccines and immunization*. [https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1)
- Zhao, W., Yu, M. L., Tao, X. L., Cheng, M. H., Liu, C. C., Liu, Y., & Li, Y. G. (2021). Analysis of the intestinal microbial community altered during rotavirus infection in suckling mice. *Virology Journal*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01727-5>