

Imunogenitas dan Keamanan Vaksin DPT Setelah Imunisasi Dasar

Eddy Fadlyana, Suganda Tanuwidjaja, Kusnandi Rusmil, Meita Dhamayanti, Lina H Soemara, R Dharmayanti

Imunisasi difteria, pertusis dan tetanus (DPT) telah lama masuk ke dalam program imunisasi nasional di Indonesia dan telah terbukti menurunkan angka kejadian maupun kematian yang disebabkan penyakit difteria, pertusis dan tetanus. Tujuan penelitian ini untuk melakukan evaluasi status kekebalan dan faktor keamanan terhadap penyakit difteria dan tetanus pada bayi yang mendapat imunisasi dasar DPT. Seratus enam puluh subjek bayi sehat yang dipilih secara random, dilakukan imunisasi secara intramuskular dengan dosis 0,5 ml sebanyak 3 kali pada umur 2, 3 dan 4 bulan, menggunakan vaksin DPT buatan PT. Bio-Farma Bandung. Penentuan titer antibodi difteria dan tetanus dilakukan sebelum dilakukan imunisasi dan 1 bulan setelah imunisasi ke-1, 2 dan 3, menggunakan metode ELISA. Apabila hasilnya $< 0,01$ IU/ml disebut kelompok rentan dan bila $> 0,1$ IU/ml disebut mempunyai kekebalan lengkap. Kejadian reaksi lokal (nyeri, kemerahan, bengkak, penebalan) dan sistemik (demam, iritabilitas) pasca imunisasi dicatat dalam buku catatan harian ibu. Hasil penelitian menunjukkan sebelum dilakukan imunisasi 57% subjek sudah tidak mempunyai perlindungan terhadap difteri dan 6% sudah tidak mempunyai perlindungan terhadap tetanus. Terhadap difteria, rata-rata geometrik titer (GMT) sebelum dan setelah mendapat imunisasi ke-1, 2 dan 3, memberikan hasil berturut-turut 0,008; 0,005; 0,038; dan 0,217 IU/ml; sedang jumlah subjek yang mempunyai titer $\geq 0,01$ IU/ml berturut-turut adalah 44, 28, 44 dan 80%. Terhadap tetanus, rata-rata geometrik titer (GMT) sebelum dan setelah mendapat imunisasi ke-1, 2 dan 3, memberikan hasil berturut-turut: 0,420; 0,273; 0,213; dan 0,758 IU/ml; jumlah subjek yang mempunyai titer $\geq 0,01$ IU/ml berturut-turut adalah 94; 91; 100 dan 100%. Selama periode penelitian tidak ditemukan adanya reaksi vaksin berat. Reaksi lokal (nyeri, kemerahan, bengkak dan penebalan) dan reaksi sistemik (iritabilitas dan panas) sebagian besar dengan derajat ringan yang selanjutnya menghilang tanpa gejala sisa. Walaupun imunisasi DPT memberikan hasil kekebalan yang tinggi dan aman diberikan, namun pada kelompok yang masih rentan perlu mendapat perhatian.

Kata kunci: imunisasi DPT, respons imun, keamanan vaksin.

Dr. Lina Herliana Soemara, Msc.
Divisi Surveilans & Epidemiologi PT Bio Farma
Jalan Pasteur no. 28, Bandung.
Tel. 022-2033755/2037430, Fax. 2037430/2041306.
e-mail: lina.soemara@biofarma.co.id

Alamat korespondensi:
Dr. Eddy Fadlyana, Sp.A
Staf Subbagian TK-Ped.Sos, Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fk. Universitas
Padjajaran, Bandung.
Telepon: 022-2034426, Fax.: 022-2035957.

Manusia dapat terinfeksi oleh kuman difteria, pertusis, dan tetanus; namun pada mereka yang mempunyai kekebalan walaupun terinfeksi namun gejala klinis lebih ringan dengan angka kematian yang lebih rendah dibandingkan mereka yang tidak mendapat imunisasi.¹ Upaya imunisasi difteria, pertusis, dan tetanus (DPT) secara masal dianggap merupakan cara yang paling tepat untuk meningkatkan status kekebalan seseorang

terhadap penyakit yang berbahaya ini.² Program imunisasi DPT yang dilaksanakan di negara maju telah berhasil menurunkan angka kejadian dan kematian akibat penyakit difteria, pertusis, dan tetanus. Misalnya di Amerika Serikat pada beberapa tahun terakhir ini hanya ditemukan kurang dari 5 kasus difteria, demikian juga untuk penyakit pertusis, dan tetanus sudah sangat jarang ditemukan.³

Di Indonesia program imunisasi DPT sudah menunjukkan keberhasilan walaupun tidak sebaik yang dicapai oleh negara maju. Pada tahun 1974 WHO mencanangkan pengembangan program imunisasi (PPI), dan sejak tahun 1979 PPI telah dilaksanakan secara nasional di Indonesia.⁴ Berdasarkan laporan Depkes RI, sejak tahun 1990 rata-rata cakupan imunisasi dasar DPT sudah mencapai \pm 90%. Keberhasilan pencapaian cakupan imunisasi DPT ini sejalan dengan penurunan kejadian kasus maupun kematian. Pada tahun 1990 tercatat 1.157 kasus difteria, 429 pertusis dan 5072 tetanus; dengan kematian 81 kasus akibat difteria, 774 kasus akibat tetanus dan tidak kematian akibat pertusis. Sedangkan pada tahun 1995 didapat 258 kasus difteria, 124 pertusis, dan 2.425 tetanus; dengan jumlah kematian 17 kasus akibat difteria, 3 pertusis dan 338 kasus tetanus.^{4,5} Dengan menurunnya angka kesakitan dan kematian anak pada umumnya, maka kualitas hidup bangsa diharapkan akan meningkat pula. Pemberian imunisasi pada bayi dan anak tidak hanya memberikan pencegahan terhadap anak tersebut tetapi akan memberikan dampak yang jauh lebih luas karena akan mencegah terjadinya penularan yang luas dengan adanya peningkatan tingkat imunitas secara umum di masyarakat.⁶ Setelah program imunisasi DPT cukup lama dilaksanakan di Indonesia, saat ini diperlukan data mutakhir mengenai respons imun yang ditimbulkan dan faktor keamanan. Data ini sangat diperlukan untuk pengembangan vaksin DPT selanjutnya.

Subjek dan Metoda

Subjek Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Puskesmas Garuda dan Padasuka kota Bandung, pada bulan Juli – November 2001. Penelitian dilakukan dengan cara *one group pre-post test design*. Subjek adalah bayi sehat berumur 2

bulan (antara 7-11 minggu) yang lahir cukup bulan, imunoglobulin, prednison >2 minggu, produk darah, bayi sudah mendapat imunisasi DPT, selama pengamatan terjadi reaksi ikutan berat, baik reaksi lokal maupun sistemik. Pemeriksaan dokter dilakukan setiap kali sebelum vaksinasi, terhadap semua subjek penelitian untuk menentukan tidak ada indikasi kontra vaksinasi.

Vaksin

Vaksin DPT yang digunakan adalah buatan PT. Bio Farma Bandung, setiap dosis 0,5 ml mengandung 20 Lf toksoida difteria yang dimurnikan; 7,5 Lf tetanus toksoid yang dimurnikan; 12 milyar kuman *B. pertussis*; 1,5 mg aluminium fosfat dan 0,05 mg mertiolat.⁷

Imunisasi

Imunisasi dilakukan oleh dokter di Klinik Puskesmas sesuai dengan jadwal imunisasi dasar yang dianjurkan Departemen Kesehatan RI yaitu pada umur 2, 3, dan 4 bulan. Selama melakukan imunisasi, vaksin ditempatkan dalam *cool box* dengan suhu selalu dipertahankan antara 2-8°C. Vaksin diberikan secara intramuskular pada tungkai atas kaki kanan, menggunakan *disposable syringe* dengan jarum no 28 (16 mm).

Analisis imunogenitas

Pengambilan darah dilakukan 4 kali yaitu sebelum dilakukan imunisasi dan 1 bulan setelah imunisasi yang ke-1, 2 dan 3 (untuk pengambilan darah setelah imunisasi ke-2 dan ke-3 dipilih secara random terhadap 50% subjek). Sampel darah diambil dari vena kubiti sebanyak 2,5 ml menggunakan *syringe* dan *wing needle*. Serum dipisahkan dengan cara sentrifugasi, dimasukkan dalam vial, kemudian disimpan dalam suhu beku sampai saat dilakukan pemeriksaan.

Semua pemeriksaan serologis dilakukan di laboratorium surveilans dan epidemiologi PT. Bio-Farma Bandung. Titer anti difteria dan tetanus diperiksa dengan metode ELISA, dengan satuan international unit per ml (IU/ml). Bila hasil titer difteria atau tetanus < 0,01 IU/ml dikelompokkan sebagai rentan; \geq 0,01 - < 0,1 IU/ml mempunyai antibodi protektif minimal; sedangkan bila \geq 0,1 IU/ml mempunyai perlindungan lengkap.⁸

Analisis keamanan

Setiap kali akan mendapat imunisasi, dilakukan pemeriksaan fisis, dan setelah mendapat imunisasi dilakukan pengamatan langsung oleh dokter selama 30 menit. Orang tua dilibatkan untuk melakukan pengamatan kejadian ikutan pasca imunisasi, terutama pada 3 hari pertama dan melakukan pengukuran suhu aksila 3 kali sehari. Semua kejadian/gejala reaksi dicatat dalam buku catatan harian ibu. Pada hari ke-3 setelah imunisasi dilakukan kunjungan rumah oleh petugas kesehatan. Gejala lokal yang diamati adalah bengkak, kemerahan, dan nyeri pada penekanan. Sedangkan gejala umum yang diamati adalah suhu badan, iritabilitas (menangis lebih lama dari biasanya), dan kejang. Juga diamati kejadian lokal dan sistemik di antara 3 hari setelah suntikan sampai kunjungan berikutnya.

Analisis statistik

Respons imun sebelum dan sesudah imunisasi dibandingkan dengan uji Wilcoxon untuk data berpasangan. Insidens kejadian lokal dan sistemik pada tiap vaksinasi diuji dengan Mc Nemar. Seluruh perhitungan statistik dikerjakan dengan piranti lunak

SPSS versi 10.0 for Windows, tahun 1999, SPSS Inc, Chicago-Illinois, Amerika Serikat.

Hasil Penelitian

Pada awal penelitian dijumpai 160 bayi yang memenuhi kriteria inklusi (58% laki-laki dan 42% perempuan). Seratus lima puluh lima subjek mengikuti penelitian sampai selesai (97%), 5 subjek tidak mengikuti penelitian sampai selesai dengan alasan pindah rumah ke luar kota. Umur rata-rata pada saat kunjungan pertama adalah 65 ± 9 hari. Semua subjek dengan keadaan fisik sehat dan mempunyai status gizi baik.

Serologi

Respons serologi terhadap difteria dan tetanus dapat dilihat pada Tabel 1. Antibodi terhadap difteria sebelum dilakukan imunisasi terdapat pada 44% subjek dengan titer rata-rata (*geometric mean titer* = GMT) 0,008 IU/ml, setelah imunisasi ke-1 terjadi penurunan secara bermakna ($p < 0,001$), dan baru meningkat secara bermakna setelah imunisasi ke-2 ($p=0,004$). Sembilan puluh empat persen subjek mempunyai zat anti

Tabel 1. Imunogenitas terhadap anti difteri dan anti tetanus sebelum dan sesudah imunisasi DPT

Titer serologi	Sebelum imunisasi (n = 160) I	Setelah imunisasi 1 (n = 80) II	Setelah imunisasi 2 (n = 80) III	Setelah imunisasi 3 (n=154) IV
Anti difteria*				
<i>Geometric mean titer</i> (IU/ml)	0,008	0,005	0,038	0,217
Proporsi (n%) $\geq 0,01-0,1$	34 (21,4)	0 (0,0)	25 (32,0)	1 (0,6)
$> 0,1$	35 (22,1)	22 (27,5)	9 (11,5)	123 (79,4)
Simpang baku	0,021	0,015	0,077	0,348
Rentang	0 - 0,215	0 - 0,084	0 - 0,390	0 - 2,650
Anti tetanus**				
<i>Geometric mean titer</i> (IU/ml)	0,420	0,273	0,213	0,758
Proporsi (n%) $\geq 0,01-0,1$	1(0,6)	0 (0,0)	24 (30,0)	0 (0,0)
$>0,1$	149 (93,7)	72 (91,1)	56 (70,0)	154 (100,0)
Simpang baku	0,407	0,297	0,246	0,886
Rentang	0 - 2,358	0 - 1,291	0,028 - 1,207	0,032 - 4,787

* Perbandingan titer anti difteria

I vs II: $p < 0,001$, I vs III: $p = 0,004$, I vs IV: $p < 0,001$, II vs IV: $p < 0,001$, III vs IV: $p < 0,001$

** Perbandingan titer anti tetanus

I vs II: $p < 0,001$, I vs III: $p < 0,001$, I vs IV: $p < 0,001$, II vs IV: $p < 0,001$, III vs IV: $p < 0,001$

terhadap tetanus sebelum dilakukan imunisasi dengan titer rata-rata (GMT) 0,420 IU/ml. Terjadi penurunan secara bermakna sampai imunisasi yang ke 2 ($p < 0,001$ dan $p < 0,001$) dan meningkat secara bermakna setelah imunisasi ke-3 ($p < 0,001$). Setelah mendapat 3 kali imunisasi DPT tidak semua subjek mempunyai kekebalan terhadap difteria (79,4%).

Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi

Dalam 30 menit pertama setelah imunisasi tidak didapatkan reaksi ikutan yang dilaporkan. Reaksi lokal dan sistemik yang terjadi selama 3 hari pertama setelah imunisasi dapat dilihat pada Tabel 2. Reaksi lokal berupa nyeri terdapat pada 65% subjek setelah imunisasi ke-1 dan berkurang setelah imunisasi ke-2 dan ke-3, penurunan ini secara statistik tidak bermakna ($p = 0,012$). Namun, untuk keluhan lokal lainnya, yaitu kemerahan, bengkak dan penebalan terjadi penurunan secara bermakna setelah imunisasi yang ke-2 dan ke-3. Reaksi sistemik demam setelah imunisasi pertama terjadi pada 63% subjek dan berkurang setelah imunisasi ke-2 dan ke-3, namun secara statistik tidak bermakna ($p = 0,021$). Untuk keluhan sistemik lainnya berupa iritabilitas terjadi penurunan dari 58% setelah imunisasi ke-1, menjadi 28% setelah imunisasi ke-3, dan perbedaan ini secara statistik bermakna ($p < 0,001$). Selama penelitian tidak ditemukan reaksi ikutan berat, sebagian besar kejadian lokal dan sistemik yang didapat dikategorikan mempunyai derajat ringan yang dalam pemantauan selanjutnya hilang tanpa meninggalkan gejala sisa.

Diskusi

Pada penelitian ini, 44% diantara 155 bayi berumur 2 bulan yang belum mendapat imunisasi DPT masih memiliki kekebalan terhadap difteria dengan kadar rata-rata 0,008 IU/ml, sedangkan sisanya 56% merupakan kelompok yang rentan terhadap difteria. Penelitian yang dilakukan oleh Prijanto,dkk.⁹ menunjukkan hasil sebesar 99% yang masih memiliki kekebalan terhadap difteria, dengan titer rata-rata 0,084 HAU/ml. Penelitian Berbaum,dkk. di Amerika Serikat menunjukkan 100% subjek masih mempunyai kadar proteksi terhadap difteria,¹⁰ dan penelitian Watemberg,dkk. menunjukkan kadar rata-rata sebesar 0,03 IU/ml.¹¹ Hasil penelitian epidemiologi di Swedia menunjukkan terdapat hubungan erat antara tingginya titer antibodi dengan perlindungan klinis. Pada semua pasien yang meninggal atau menderita komplikasi neurologik akibat difteria mempunyai titer antibodi $< 0,01$ IU/ml; sedangkan pada karier yang tidak menunjukkan gejala sakit mempunyai titer antibodi yang tinggi $> 0,16$ IU/ml.¹² Di Indonesia, tingginya hasil kekebalan bawaan dari ibu terhadap difteria diduga akibat infeksi alami, sedangkan di Amerika Serikat dan negara maju lainnya mungkin akibat tingginya cakupan imunisasi yang mengandung antigen difteria.

Persentase bayi yang kebal terhadap difteria setelah imunisasi ke-1 dan ke-2 menunjukkan penurunan, baru kemudian meningkat setelah imunisasi yang ke-3, dengan kadar rata-rata 0,217 IU/ml. Hal ini menunjukkan bahwa pengaruh zat antibodi bawaan

Tabel 2. Gejala lokal dan sistemik pada tiap vaksinasi

Kejadian ikutan pasca imunisasi	Setelah imunisasi ke-1 (n=158)		Setelah imunisasi ke-2 (n=156)		Setelah imunisasi ke-3 (n=156)		Perbandingan antara imunisasi ke-1 dan 3 <i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
•Lokal							
Nyeri	103	65,2	89	57,1	82	52,6	0,012
Kemerahan	80	50,6	54	34,6	45	28,8	$< 0,001$
Bengkak	46	29,1	33	21,2	25	16,0	0,005
Pengerasan	32	20,3	12	7,7	11	7,0	$< 0,001$
•Sistemik							
Demam (°C)							
$>37,5-38,9$	86	53,7	72	46,2	66	42,3	0,021
$>38,9-39,5$	3	1,9	2	6,0	4	9,3	
Iritabilitas	92	58,2	64	41,0	43	27,6	$< 0,001$

dari ibu masih tampak sampai pemberian imunisasi ke-2. Hasil ini menyerupai hasil yang didapat oleh Prijanto, dkk. yang menunjukkan peningkatan baru terjadi setelah imunisasi DPT ke-2,⁹ demikian juga Waternberg, dkk. yang menunjukkan peningkatan setelah imunisasi ke-2, dengan kadar rata-rata 0,43 IU/ml.¹¹ Hasil ini berbeda dengan penelitian Setiawan di Jakarta yang melaporkan bahwa antara 71-94% bayi saat imunisasi pertama belum memiliki kadar antibodi protektif terhadap difteria, dan setelah mendapat imunisasi DPT sebanyak 3 kali didapatkan 68-81% bayi telah memiliki kadar antibodi protektif terhadap difteria dengan rata-rata 0,0378 IU/ml.¹³ Penelitian Bernbaum, dkk.¹⁰ di Amerika Serikat menunjukkan sebelum dan sesudah dilakukan 3 dosis imunisasi DPT, 100% subjek mempunyai kadar proteksi terhadap difteria.¹⁰ Respons imun yang terbentuk berhubungan dengan umur saat imunisasi. Pada bulan-bulan pertama kehidupan kekebalan bawaan dari ibu masih tinggi, hal ini mempunyai efek menetralkan.¹⁴ Demikian juga hasil penelitian di Amerika Serikat memberikan kesimpulan yang sama, antibodi maternal yang > 0,1 IU/ml akan mempengaruhi respons imun yang terbentuk.¹⁵ Pada imunisasi dasar DPT dengan jadwal 2, 4 dan 6 bulan, titer antibodi meningkat sejak dosis ke-2 dan meningkat secara tajam setelah mendapat 3 dosis. Dari semua subjek yang diamati 94-100% mempunyai tingkat kekebalan > 0,01 IU/ml.¹⁶

Pada penelitian ini persentase anak umur 2 bulan yang mempunyai kekebalan terhadap tetanus sebelum dilakukan imunisasi adalah 94% dengan nilai rata-rata titer anti tetanus sebesar 0,420 IU/ml. Penelitian Prijanto, dkk.⁹ memberikan hasil 99% sedangkan penelitian Waternberg, dkk. dengan rata-rata titer anti tetanus sebesar 0,23 IU/ml.¹¹ Seorang bayi mendapat kekebalan (IgG) dari ibu sewaktu dia berada dalam kandungan melalui plasenta. Hal ini hanya terjadi pada bayi dari ibu yang mempunyai kekebalan terhadap tetanus dengan cara imunisasi, sedangkan seseorang yang baru sembuh dari sakit tetanus tidak akan membentuk kekebalan terhadap serangan yang akan datang.¹⁷

Persentase bayi yang kebal terhadap tetanus setelah imunisasi ke-1 dan ke-2 menunjukkan penurunan, baru kemudian meningkat menjadi 100% setelah imunisasi ke-3 dengan kadar rata-rata 0,758 IU/ml. Penelitian Prijanto, dkk. juga menunjukkan 100% bayi dengan titer proteksi terhadap tetanus sesudah mendapat 3 dosis vaksin DPT.⁹ Penelitian Waternberg, dkk. menunjukkan

peningkatan setelah imunisasi ke-2, dengan nilai rata-rata sebesar 3,45 IU/ml setelah imunisasi yang ke-3.¹¹ Kekebalan bawaan dari ibu akan menekan sementara respons imun setelah imunisasi DPT. Suatu penelitian memperlihatkan bahwa pengaruh kekebalan bawaan dari ibu akan berpengaruh sampai dosis ke-2 imunisasi dasar DPT yang diberikan pada umur 2 sampai 6 bulan dan 3 sampai 7 bulan.¹⁷ Pengaruh negatif kekebalan bawaan ini terutama pada anak yang mempunyai titer antibodi > 0,1 IU/ml. Data dari Thailand pada bayi yang mendapat imunisasi pada umur 3, 4 dan 6 bulan memperlihatkan efek penekanan dari kekebalan pasif ini sampai dosis ke-1.¹⁷ Hasil penelitian di negara maju (Amerika Serikat), sebagian besar wanita usia subur mempunyai kekebalan terhadap tetanus, pengaruh kekebalan yang diberikan pada anaknya akan berpengaruh sampai dosis ke-1 imunisasi dasar DPT.¹⁷ Setelah mendapat imunisasi dasar sebanyak 3 kali, maka persentase subjek yang mempunyai nilai proteksi > 0,01 IU/ml untuk difteria dan tetanus masing-masing sebesar 80 dan 100%, sehingga masih terdapat 20% yang mempunyai nilai di bawah nilai proteksi dan disebut sebagai kelompok yang rentan terhadap infeksi difteria.¹⁸

Selama periode penelitian tidak didapatkan reaksi berat yang dilaporkan. Reaksi lokal berupa nyeri, kemerahan, bengkak dan pengerasan yang terjadi setelah imunisasi ditemukan pada lebih kurang 50% subjek, sebagian besar dengan derajat ringan, selama 3 hari pengamatan menunjukkan perbaikan, dan selanjutnya menghilang tanpa gejala sisa. Demikian juga untuk reaksi sistemik berupa demam, walaupun didapat pada lebih dari 40% kasus setiap kali mendapat imunisasi, akan tetapi yang mempunyai panas badan antara 38,9-39,5°C kurang dari 10%, dan tidak ada yang menderita kejang akibat demam, serta tidak ada yang mempunyai suhu badan >39,5°C. Hasil penelitian ini menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda dengan hasil yang dilakukan Cody, dkk.,¹⁹ Bernbaum, dkk.,¹⁰ dan Waternberg, dkk.¹¹ yang sama-sama menggunakan vaksin DPT (*whole cell*) sebagai bahan penelitian. Namun penelitian Nolan, dkk. yang memberikan parasetamol secara rutin sebelum dilakukan imunisasi, menunjukkan hanya 30% subjek yang mengalami demam setiap kali dilakukan imunisasi.²⁰ Kejadian iritabilitas berkurang secara bermakna dari 58% subjek setelah imunisasi ke-1 menjadi 28% setelah imunisasi ke-3. Hasil ini berbeda dengan penelitian Bernbaum, dkk. yang mendapatkan subjek yang mengalami iritabilitas

setelah imunisasi DPT ke-1 sebanyak 45% dan tidak ada penurunan setelah imunisasi ke-2 maupun ke-3, bahkan cenderung meningkat.¹⁰

Penelitian ini menunjukkan imunisasi dasar DPT yang diberikan pada bayi sehat berumur 2, 3 dan 4 bulan memberikan respons imun yang baik dan memberikan faktor keamanan yang cukup tinggi sehingga masih layak digunakan pada program imunisasi nasional di Indonesia. Namun masih ada 20% kelompok yang rentan terhadap difteria, yang perlu menjadi perhatian, misalnya dengan cara pemberian imunisasi ulang pada umur 18-24 bulan yang bertujuan di samping meningkatkan kekebalan juga akan mengurangi kelompok yang rentan ini, atau dengan cara melakukan evaluasi terhadap jadwal imunisasi.

Ucapan Terima kasih

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Direksi PT Bio Farma Bandung yang telah mendanai penelitian ini, dan kepada Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUP/RSHS yang telah membentuk tim peneliti. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada Drs Hadyana MSc yang telah membantu dalam perhitungan statistik, serta kepada semua pihak yang telah membantu hingga penelitian ini dapat diselesaikan.

Daftar Pustaka

1. Schneerson R, Robbins JB, Taranger J, Lagergard T, Trollfors B. A toxoid vaccine for pertussis as well as diphtheria? Lessons to be relearned. *Lancet* 1996; 346:1289-92.
2. Cherry JD. The epidemiology of pertussis and pertussis immunization in the United Kingdom and the United States A comparative study. *Curr Probl Pediatr* 1984, 14:7-10
3. Bisgard KM, Hardy IRB, Popovic T. Respiratory diphtheria in the United States, 1980-1995. *Am J Public Health* 1998; 88:787-91.
4. Departemen Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia tahun 1990.
5. Departemen Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia tahun 1995.
6. Ranuh IGN. Imunisasi upaya pencegahan primer. Dalam: Ranuh IGN, Soejitno H, Hadinegoro SR, Kartasmita C, penyunting. Buku Imunisasi di Indonesia. Jakarta. Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia 2000. h. 1-3.
7. Vademekum Bio-Farma. PT Bio Farma, Bandung 1997. h. 48-51.
8. Efstratiou A, Maple PAC. Laboratory diagnosis of diphtheria. Copenhagen, The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO, 1994.
9. Prijanto M, Pangastuti R, Parwati D, Siburian F, Suprijanto E. Efektivitas imunisasi DPT pada bayi usia 2 bulan di Yogyakarta. *Bul Pen Kes* 1991; 19:38-50.
10. Bernbaum JC, Daft A, Anolik R, Samuelson J, Barkin R, Douglas S, Polin R. Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis immunizations. *J Pediatr* 1985; 107:184-8.
11. Waternberg N, Dagan R, Arbelli Y, Belmaker I, Morag A, Hessel L, Fritzell B, dkk. Safety and immunogenicity of Haemophilus type b-tetanus protein conjugate vaccine, mixed int the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:758-61.
12. Bjorkholm B, Olling S, Larsson P, Hagberg L. An outbreak of diphtheria among Swedish alcoholics. *Infection* 1987; 15:354-8.
13. Setiawan IM. Kadar antibodi bayi yang mendapat imunisasi DPT di RSCM, Puskesmas dan Posyandu. Jakarta: Tesis, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, FKUI, 1992.
14. Halsey N, Galazka A. The efficacy of DPT and oral poliomyelitis immunization schedules initiated from birth to 12 weeks of age. *Bull WHO* 1985; 63:1151-69.
15. Anderson EL, Belshe RB, Bartram J. Differences in reactogenicity and antigenicity of acellular and standard pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus in infants. *J Infect Dis J* 1988; 157:731-7.
16. Barkin RM, Pichichero ME. Diphtheria-pertussis-tetanus vaccine: Reactogenicity of commercial products. *Pediatrics* 1979; 63:256-9.
17. Galazka MA. Tetanus. Dalam: Galazka MA, penyunting. The immunological basis for immunization series. Global Programme for Vaccines and Immunization Expanded Program on Immunization. World Health Organization, Geneva 1993.
18. Mortimer EA, Wharton M. Diphtheria Toxoid. Dalam: Plotkin SA, Orenstein WA, penyunting. Vaccines, edisi ke-3. Philadelphia: WB Saunders 1999. h. 140-57.
19. Cody CL, Baraff LJ, Chery JD. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunization in infant and children. *Pediatrics* 1981; 68:650-60.
20. Nolan T, Hogg G, Darcy MA, Varigos J, McEwen J. Primary course immunogenicity and reactogenicity of a new DTP (diphtheria-tetanus-whole cell pertussis) vaccine. *Pediatr and Child Health* 1997; 33:413-7.