

ESTIMASI PENGARUH VAKSIN DPT PADA KEMATIAN ANAK: ANALISIS DISKRITIF DATA SURVEILAN DEMOGRAFI DAN KESEHATAN DI KABUPATEN PURWOREJO

*ESTIMATING THE EFFECT OF DPT VACCINATION ON CHILD MORTALITY:
DESCRIPTIVE ANALYSIS OF DEMOGRAPHIC AND HEALTH SURVEILLANCE DATA
IN THE DISTRICT OF PURWOREJO*

Siswanto Agus Wilopo

Pusat Kesehatan Reproduksi, Jurusan Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, UGM, Yogyakarta

ABSTRACT

Background: Recent controversial reports suggest that recipients of one dose of DTP vaccine have higher mortality than children who have received no DTP vaccine. Those reports were mainly derived from African countries where mortality and malnutrition were higher than Indonesia.

Objectives: To describe specific and non-specific effects of DTP vaccination on child mortality age 1-24 months under routine vaccination program in Indonesia.

Methods: During period of January 1 1995 to August 31, 2001 our longitudinal surveillance data at Purworejo district provided information on 5647 children below 24 months of age who received DTP and other vaccinations. The main outcome measure was all-cause mortality. Vaccination status on DTP, BCG, and measles were collected every 90 days and recorded its time at vaccination. Confounding factors associated with mortality were also collected. This first report used descriptive analysis and a survival curve (Kaplan-Meier) to examine the differential of mortality according to sex of the children and among vaccinated and non-vaccinated children with DTP, BCG, and measles vaccines. The second report will use survival analysis to estimate specific and non-specific effects of DTP by considering time at vaccination and other confounding factors.

Results: There is no sex differential of mortality among children in Purworejo. A probability of dying was lower in the children vaccinated with DTP vaccine compared with those not vaccinated DTP. Similarly, vaccinated children with BCG and measles have lower mortality compared to unvaccinated children. There is strong indication that BCG and measles have stronger protected effects to risk of dying than DTP.

Conclusion: The study showed lower mortality among children who received DTP, BCG, and measles vaccines compared those unvaccinated. There were not enough evidences to change current vaccination policy because DTP was not associated with any harmful effect among girls.

Keywords: non-specific effects, DTP vaccine-child survival- Kaplan Meier's Curve

PENDAHULUAN

Di Indonesia penyakit infeksi menempati urutan pertama sebagai penyebab kematian anak dibawah usia lima tahun (balita)¹. Sebagian besar penyakit infeksi pada anak balita telah berhasil dicegah melalui "Program Pengembangan Immunisasi" (*Expanded Program Immunization* atau EPI) sehingga angka kejadian penyakit infeksi mulai menurun.² Sejalan dengan penurunan tersebut, angka kematian bayi dan anak juga telah mengalami penurunan secara nyata.^{2,3,4} Penurunan ini sebagian besar adalah kontribusi program imunisasi terhadap penyakit tetanus neonatorum, tuberkulosis, dan campak. Namun demikian sulit dipahami, mengapa pergeseran urutan penyebab kematian dari penyakit infeksi ke penyakit lainnya di Indonesia sangat lambat dibandingkan dengan negara-negara lain di Asia Tenggara?³

Beberapa vaksin, seperti vaksin campak (*the standard titer measles*) dan BCG (*Bacille Calmette Guerin*) memiliki "pengaruh non-spesifik" (PNS), yaitu melindungi penyakit selain sasaran vaksin tersebut.^{5,6,7} Terjadinya PNS dapat dijelaskan melalui teori perilaku ibu/keluarga dan mekanisme (patofisiologi) secara biologis. Dari teori perilaku, salah satunya adalah karena ibu-ibu yang mengimunitasikan anak mereka di Pusat Pelayanan Kesehatan Terpadu (Posyandu) akan mendapatkan tambahan pengetahuan tentang perawatan kesehatan umum, selain hal-hal yang terkait dengan imunisasi. Misalnya, tambahan pengetahuan tersebut adalah tentang penanganan penyakit diare dan kurang gizi^{8,9} dan akan mempengaruhi perilaku ibu-ibu sehingga pada akhirnya akan dapat mengurangi risiko kesakitan dan kematian anak mereka.² Mereka seringkali juga mendapatkan tambahan pelayanan

kesehatan pencegahan dan pengobatan, termasuk pemberian tambahan vitamin dan mikronutrien bagi anak-anak mereka.¹⁰ Melalui mekanisme secara perilaku inilah, PNS vaksin terhadap risiko penyakit dan kematian terjadi di luar pengaruh biologis vaksin yang menjadi tujuan utama pemberian vaksinasi.^{5,6}

Pengaruh non-spesifik (PNS) vaksin BCG dan campak (*measles*) pada penurunan risiko kematian bayi dan anak dapat juga dijelaskan melalui teori-teori biologis yang telah dibuktikan dari berbagai penelitian di Afrika.^{5,6,11,12} Penjelasan secara biologis yang pertama ialah turunnya faktor perlindungan tubuh terhadap penyakit infeksi umum akibat terjadinya malnutrisi (*host-factor*).¹³ Sebagai contoh, anak-anak pasca terserang infeksi campak umumnya akan mengalami infeksi sekunder sehingga mereka akan menderita malnutrisi berat. Meningkatnya risiko malnutrisi berat akan menjadikan anak-anak rentan terhadap penyakit infeksi selain campak, misalnya infeksi pneumokokus penyebab pneumonia. Dengan lain kata, vaksin campak memiliki PNS untuk mencegah pneumonia yang menjadi penyebab utama kematian pada anak-anak balita. Penjelasan secara biologis yang kedua ialah terkait dengan faktor kemudahan penyebaran kuman atau virus pada anak-anak. Penelitian pada anak-anak yang hidup berdekatan satu sama lain yaitu bertempat tinggal di daerah/rumah yang padat penduduknya, menunjukkan lebih mudah tertular penyakit infeksi kuman/virus dibandingkan dengan yang bertempat tinggal di daerah/rumah yang kurang padat penduduknya (penularan *factor agent*).^{5,6,7}

Masalahnya ialah PNS tidak terjadi pada setiap jenis vaksin, misalnya masih belum diketahui dengan pasti, apakah vaksin Diptheri, Pertusis dan Tetanus (DPT) memiliki PNS seperti halnya vaksin BCG dan campak? Bahkan laporan penelitian di Guinea Bissau oleh Kristensen *et al.*¹⁴ memberikan kesimpulan yang bertolak belakang dan mengundang kontroversi yang berkepanjangan sampai sekarang. Menurut pendapat peneliti tersebut, DPT tidak memiliki PNS, tetapi justru sebaliknya akan meningkatkan risiko kematian bayi, terutama bagi anak perempuan pada populasi dengan "*herd immunity*" terhadap pertusis. Penemuan ini didukung oleh penelitian-penelitian lainnya di negara-negara Afrika yang memiliki kondisi yang hampir sama dengan di Guinea Bissau.^{7,12,15-19} Perlu dicatat bahwa

pada negara-negara tersebut angka kejadian malnutrisi lebih tinggi dibanding Indonesia dan negara-negara Asia lainnya.³ Padahal malnutrisi terkait dengan "*herd immunity*" terhadap pertusis bagi anak-anak.¹³ Oleh karena itu, dipertanyakan apakah status gizi anak menentukan terjadi atau tidaknya PNS.

Hasil analisis kami sebelumnya dari data surveilan oleh Laboratorium Penelitian Kesehatan dan Gizi Masyarakat (LPKGM) menunjukkan tidak adanya indikasi kenaikan risiko kematian bayi yang memperoleh DPT.²⁰ Penelitian dari Bangladesh, Papua New Guinea, dan Filipina yang menggunakan data sejenis menghasilkan kesimpulan yang sama.^{21,22,23} Oleh karena itu masalahnya ialah: apakah benar DPT meningkatkan kematian bayi, khususnya kematian pada anak perempuan? Atas dasar penemuan yang masih kontroversial tersebut, WHO merekomendasikan agar dilakukan penelitian serupa untuk memastikan ada atau tidaknya pengaruh negatif dari vaksin DPT.²⁴ Penelitian seyogyanya juga dilakukan pada bayi dan anak dari berbagai populasi yang berbeda tingkat gizi dan angka kematiannya serta periode waktu yang berdekatan dengan dilakukannya penelitian-penelitian di Afrika untuk lebih memastikan tentang kesamaan produksi vaksin secara global yang dibantu oleh WHO.²⁵

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengkaji kemungkinan terjadinya PNS vaksin DPT dengan mempertimbangkan pengaruh vaksin BCG dan campak pada populasi dengan angka mortalitas yang lebih rendah dibanding penelitian-penelitian sebelumnya. Tujuan khususnya ialah untuk mengkaji apakah DPT memiliki proteksi atau pengaruh buruk yang berbeda antara anak laki-laki dan perempuan? Hipotesis kami adalah bahwa DPT memiliki PNS dalam menurunkan risiko angka kematian anak dan tidak memberikan dampak negatif pada anak perempuan.

Dalam penelitian ini PNS akan diukur berdasarkan probabilitas kematian (kelangsungan hidup) anak dan estimasi angka risiko relatif terhadap kematian anak untuk masing-masing jenis kelamin pada usia 1-24 bulan. Adapun kejadian vaksinasi BCG, DPT, dan campak dicatat tentang kapan dan umur pada saat vaksin tersebut diberikan kepada anak-anak untuk mengetahui pengaruh perlindungan vaksin pada mortalitas anak, khususnya PNS. Berbeda dengan penelitian kami sebelumnya,

penelitian ini mengikutsertakan informasi yang berkaitan dengan perilaku ibu dan karakteristik rumah tangga untuk mengkaji kontribusi faktor sosial (non-biologis) dalam timbulnya PNS, atau sebagai faktor pengganggu (*confounding*).

Penelitian ini memerlukan data tentang jenis dan umur pada saat vaksinasi dilakukan, serta status kelangsungan hidup anak menurut jenis kelamin pada akhir penelitian. Di Indonesia sampai saat ini belum tersedia data selain data dari LPKGM yang dapat memenuhi kebutuhan tersebut, apalagi data yang lebih mutakhir. Oleh sebab itu, akan digunakan kembali data longitudinal surveilan LPKGM di Purworejo untuk menguji hipotesis tersebut. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menepis kontroversi tentang PNS vaksin DPT dan mencegah timbulnya keraguan atas pentingnya vaksinasi DTP, seperti halnya yang terjadi dengan vaksin Mump, Measel, dan Rubella (MMR) beberapa waktu yang lalu.

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

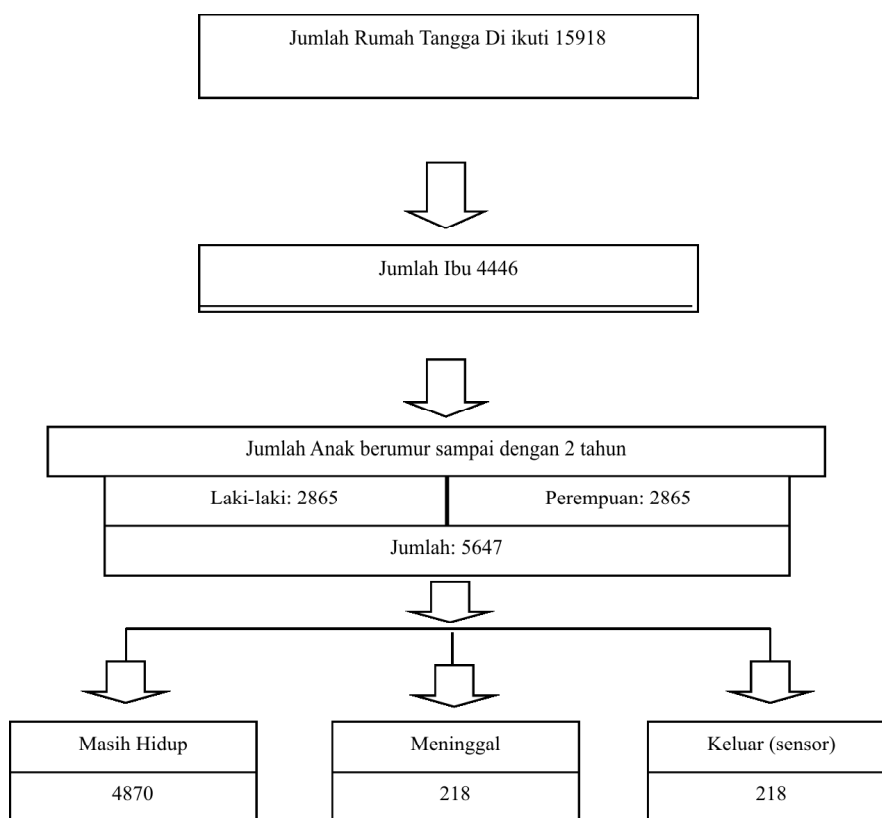
Populasi penelitian

Penelitian ini dilakukan di Kabupaten Purworejo yang jumlah penduduknya pada tahun 2007 diperkirakan 774.285 jiwa dan jumlah balita 45.232 orang (5,8%). Purworejo adalah laboratorium penelitian dan pendidikan serta tempat pengembangan tenaga kesehatan yang difokuskan pada upaya-upaya peningkatan kelangsungan hidup bayi, ibu dan anak di Indonesia.²⁸ Angka kematian dan kelahiran mengalami penurunan relatif cepat dibanding dengan angka nasional dan prevalensi kurang gizi di Kabupaten Purworejo tergolong rendah.²⁹ Penelitian ini menggunakan data dari surveilan longitudinal tentang demografi dan kesehatan yang mulai dikumpulkan di Kabupaten Purworejo, Jawa Tengah dari tahun 1995 sampai dengan sekarang oleh LPKGM, Fakultas Kedokteran, UGM, Yogyakarta.²⁸

Sampel penelitian

Penelitian ini mengambil sampel kohor anak-anak dari lahir sampai umur 2 tahun yang memiliki data lengkap, khususnya tersedianya data tentang tanggal pemberian vaksinasi untuk BCG, campak dan DPT. Untuk membandingkan dengan data penelitian dari berbagai negara lain sebelumnya²⁴, terutama terkait dengan perkembangan jenis dan cara produksi vaksin maka dipilih kurun waktu observasi antara tanggal 1 Januari 1995 sampai dengan 31 Agustus 2001. Pada periode tersebut, LPKGM memiliki informasi khusus tentang waktu vaksinasi yang tidak dikumpulkan secara rutin sebelumnya.

Perpindahan keluar dan masuk ke Kabupaten Purworejo tidak dapat dihindari pada penelitian ini. Selama data mereka tentang tanggal lahir, status vaksinasi dan kelangsungan hidupnya dapat dicatat/diobservasi secara akurat maka mereka tetap akan dimasukkan sebagai anggota sampel dalam rancangan secara kohor terbuka ini. Apabila subjek keluar dari area penelitian akan dicatat waktu kejadiannya dan dimasukkan pada analisis sebagai observasi "*censored*". Namun demikian, karena kemungkinan data lain sebagai faktor pengganggu tidak lengkap maka subyek tersebut akan dikeluarkan dari analisis akhir (*missing*). Pada waktu periode berakhirnya kajian ini ditetapkan (tanggal 31 Agustus 2001) terdapat 15.918 keluarga yang dikunjungi secara berkala dan 20.806 di antaranya pada usia subur (Gambar 1). Dari ibu yang memiliki anak usia kurang 24 bulan jenis kelamin laki-laki sedikit lebih banyak dibanding perempuan (sex ratio 103). Akhirnya data yang diolah terdiri dari 4.870 orang anak masih hidup, 218 sudah meninggal, dan 559 di antaranya sudah pindah rumah atau informasi tidak lengkap (*missing*).



Gambar 1. Sampel Penelitian Vaksinasi DTP di Purworejo Periode Observasi: 1 Januari 1995 – 31 Agustus 2001

Pengumpulan dan pengukuran data Pengumpulan Data

Metode dasar yang digunakan adalah sistem registrasi rumah tangga (*household registration system*) dan pencatatan berbagai variabel demografi dan kesehatan lainnya. Secara umum kegiatan surveilan mengumpulkan data kejadian vital berupa peristiwa perkawinan, kelahiran, perpindahan dan kematian setiap 90 hari dan/atau tergantung dari kepentingan penelitian yang ditetapkan.²⁸ Disamping itu, beberapa variabel pelayanan kesehatan (termasuk vaksinasi) dan kondisi gizi masyarakat, khususnya yang terkait dengan kelangsungan hidup bayi, anak dan ibu dikumpulkan secara berkala. Misalnya data tentang penggunaan pelayanan kesehatan dasar, vaksinasi, tingkat gizi anak-anak dan ibu hamil, hasil kehamilan, perilaku menyusui dan penggunaan kontrasepsi. Demikian juga sensus umum sosial ekonomi dilakukan setiap tahun untuk mengikuti perubahan lingkungan sosial dan ekonomi di lapangan. Dalam hal ini termasuk informasi tentang penghasilan, kepemilikan barang dan tingkat

pendidikan serta pekerjaan masing-masing anggota rumah tangga dewasa. Dari rancangan tersebut dimungkinkan untuk melakukan penelitian-penelitian tersarang (*nested*) yang memiliki kekhususan tersendiri, seperti penelitian kami tentang diare rotavirus.³⁰ Rancangan awal tentang kegiatan dan prosedur *sampling* secara rinci dapat diperoleh di LPKGM dalam bentuk *Technical Report Series*.²⁸

Data status vaksinasi

Berdasarkan jadwal imunisasi yang direkomendasikan oleh WHO, anak-anak seharusnya mendapatkan vaksinasi BCG waktu lahir, DPT dan polio pada umur 6, 10, dan 14 minggu, serta campak pada umur 9 bulan ke atas karena sebagian anak-anak dilahirkan di rumah maka vaksin BCG banyak yang diberikan tidak segera setelah lahir, melainkan menunggu anak tersebut dapat dibawa ke fasilitas kesehatan (Puskesmas dan Posyandu). Sebagian besar vaksin BCG diberikan kepada kelompok bayi pada umur 1 minggu - 3 bulan pertama.

Penelitian ini mengumpulkan dan memperbarui status vaksinasi anak setiap kunjungan dengan rencana interval kunjungan maksimum 90 hari. Pewawancara setiap kali datang menanyakan status vaksinasi anak kepada ibu dan keluarganya serta memeriksa Kartu Menuju Sehat (KMS) dan Kartu Immunisasi untuk dicatat jenis dan tanggal dilakukannya vaksinasi. Pengumpulan data ini dilakukan pula kepada anak yang pada kunjungan berikutnya dinyatakan telah meninggal dunia, atau data vaksinasi sudah dikumpulkan sebelum kunjungan terakhir. Anak-anak tersebut digolongkan tidak/belum divaksinasi apabila: tidak terdapat catatan tanggal dan jenis vaksinasi, dan orang tua (ibu) tidak dapat mengingat secara pasti kapan dilakukan vaksinasinya (menyebut tanggal vaksinasi) dan vaksinasi dilakukan. Kriteria tersebut diberlakukan karena pentingnya "waktu vaksinasi" untuk analisis kelangsungan hidup (*survival analysis*) menggunakan metode *a time dependent covariate* yang akan dilaporkan pada tulisan berikutnya.^{26,27}

Dalam sistem database kami, apabila kejadian vaksinasi tidak dilaporkan maka otomatis tidak tercatat kasus baru, atau pemutakhiran data sebelumnya. Dengan sistem pencatatan data basis semacam ini maka bias karena proses mengingat (*recall bias*) hanya terjadi paling lama 90 hari. Dalam analisis ini, apabila anak-anak menerima BCG setelah umur 90 hari dan DPT setelah 6 bulan maka dicatat sebagai kasus yang belum memperoleh vaksinasi tersebut. Alasannya adalah berhubungan dengan kecurigaan rendahnya kualitas data dan secara klinis tidak ada lagi manfaat vaksinasi tersebut, apalagi terhadap timbulnya PNS vaksin DPT.

Variabel bebas dan pengganggu lainnya

Variabel lain yang dikumpulkan sebagai faktor-faktor untuk menjelaskan terjadinya PNS vaksin DPT melalui mekanisme biologis adalah: jenis kelamin, nomer urut kelahiran (paritas), dan jumlah saudara kandung yang meninggal. Variabel yang dapat dikumpulkan untuk mengkaji pengaruh PNS melalui mekanisme sosial adalah: pendidikan ibu dan ukuran besarnya anggota rumah tangga. Variabel-variabel tersebut akan dipertimbangkan dalam analisis multivariabel.

Pencatatan kematian

Kematian anak yang dicatat pada kunjungan pertama pada rumah tangga tersebut tidak dimasukkan ke dalam penelitian ini. Pada kunjungan berikutnya, informasi kematian diperoleh dari wawancara pascakematian kepada keluarganya yang di cek kebenarannya dari data registrasi vital yang dikumpulkan di tingkat desa. Data kematian yang dicatat adalah peristiwa kematian anak sampai usia 24 bulan, yang terjadi dari tanggal 1 Januari 1995 - 31 Agustus 2001. Penelitian ini juga mengumpulkan data dari sumber lain untuk memastikan angka kejadian kematian tersebut karena menjadi "outcome" utama penelitian. Pengecekan ulang kebenaran informasi kematian dilakukan melalui survei ulang kepada populasi umum dan verifikasi catatan kelahiran ke lurah desa dan "kaum" (pencatat kematian di desa) yang dilakukan pada pertengahan tahun 2006 sampai awal 2007. Meskipun data penyebab kematian juga dikumpulkan dengan cara *verbal autopsy*³¹, informasi yang dijadikan penentu variabel tergantung adalah kematian umum anak usia 1-24 bulan karena semua sebab (*general cause mortality*).

Metode analisis statistik

Pengaruh vaksinasi dianalisis berdasarkan kematian anak usia 1-24 bulan (kurva kelangsungan hidupnya) menurut status vaksinasinya terhadap BCG, DPT, dan campak serta variabel-variabel lainnya, yang dikumpulkan melalui kunjungan rutin paling sedikit 90 hari sekali. Beberapa kunjungan dilakukan kurang dari 90 hari, tetapi beberapa diantara mereka ada yang dikunjungi lebih dari 90 hari karena alasan proses dalam interview, misalnya kesulitan menemui ibu kandung anak dan alasan lainnya. Fungsi kelangsungan hidup anak (rasio jumlah anak meninggal per tahun observasi per orang) untuk masing-masing umur dan jenis vaksin disajikan dalam bentuk kurva Kaplan-Meier dan di uji secara statistik menggunakan *log-rank*.^{26,27} Kurva kelangsungan hidup dibedakan antara mereka yang sudah dan belum divaksinasi dengan DPT, BCG, dan campak pada anak umur 1-24 bulan serta menurut jenis kelamin.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Karakteristik sampel tentang cakupan vaksinasi

Perbedaan kelengkapan informasi vaksinasi bagi anak-anak yang masih hidup dan sudah meninggal dapat menggambarkan apakah terjadi bias proses seleksi sampel dan informasi vaksinasi penelitian ini. Tabel 1 adalah perbandingan antara kelengkapan data tentang waktu vaksinasi bagi anak yang masih hidup dan telah meninggal. Selain itu, cakupan vaksinasi kedua kelompok tersebut disajikan menurut jenis vaksin, sehingga dapat diketahui cakupan untuk vaksin BCG, DPT, dan campak.

Hampir tiga perempat anak-anak memperoleh vaksin BCG dan DPT yang pertama (DPT-1) dan kurang dari 60% yang mendapat campak. Mereka yang mendapat vaksin campak, seperlimanya tidak tercatat secara jelas tanggal vaksinasinya dan tidak dapat ditelusuri dari KMS dan kartu imunisasinya. Secara garis besar tidak ada perbedaan signifikan tentang catatan tanggal vaksinasi bagi anak-anak yang masih hidup dan telah meninggal. Sebagai contoh, anak-anak yang masih hidup dan tidak memiliki data tanggal vaksinasi adalah 7,6% sedangkan untuk mereka yang meninggal adalah 7,8%. Dari Tabel 1 dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat bias informasi yang terkait dengan

pengumpulan data bagi anak yang telah meninggal tentang tanggal dan jenis vaksin yang diterima.

Pada Tabel 2 disajikan data cakupan vaksinasi anak-anak menurut kategori umur. Pada Tabel 2 tidak mencakup mereka yang tidak memiliki informasi tentang tanggal vaksin diberikan dan mereka yang memiliki tanggal sangat meragukan dikeluarkan dari Tabel ini. Secara umum tampak bahwa cakupan vaksinasi lengkap di Purworejo pada periode 1995-2001 sangat rendah dibanding survei-survei nasional lainnya. Perlu menjadi catatan tersendiri dari hasil analisis ini bahwa ketepatan waktu vaksinasi sangat bermasalah karena jauh dari rekomendasi resmi para ahli dan WHO.^{24,25} Sebagai contoh, hanya 43,3% (2.540) anak memperoleh BCG dalam umur 0-2 bulan. Namun demikian, hanya 5,1% (286 di antara 5.647) anak-anak memperoleh vaksinasi BCG dalam minggu pertama kehidupannya. Hal ini mungkin terkait dengan fakta bahwa sebagian kelahiran terjadi dirumah dan diantara yang lahir dirumah ditolong dukun. Untuk vaksinasi DPT dan polio tidak terlalu buruk dibanding vaksinasi BCG dan campak, meskipun campak memiliki cakupan yang paling rendah. Dari Tabel 3 tampak bahwa waktu vaksinasi tidak tepat sesuai anjuran yang benar dan ada kemungkinan vaksin BCG diberikan sesudah atau sangat berdekatan dengan pemberian DPT.

Tabel 1. Status Kelengkapan dan Kesesuaian Jadwal Vaksinasi Anak Umur 1-24 Bulan di LPKGM, Kabupaten Purworejo: 1995-2001

Jenis Vaksin	Status Vaksinasi Bagi Anak Masih Hidup (n=5429)			Status Vaksinasi Bagi Anak Sudah Meninggal (n=218)			Status Vaksinasi Seluruh Anak* (n=5647)	
	Tidak Vaksinasi	Diberikan Vaksinasi		Tidak Vaksinasi	Diberikan Vaksinasi		Tidak Vaksinasi	Diberikan Vaksinasi
		Sesuai Jadwal	Tidak Sesuai		Sesuai Jadwal	Tidak Sesuai		
BCG	1274 (23,5)	3846 (70,8)	309 (5,7)	167 (76,6)	39 (17,9)	12 (5,5)	1441 (25,5)	4206 (74,5)
DTP-1	1381 (25,4)	3635 (67,0)	413 (7,6)	169 (77,5)	32 (14,7)	17 (7,8)	1550 (27,4)	4097 (72,6)
DTP-2	1540 (28,4)	3275 (60,3)	614 (11,3)	175 (80,3)	20 (9,2)	23 (10,6)	1715 (30,4)	3932 (69,6)
DTP-3	1780 (32,8)	2804 (51,6)	845 (15,6)	177 (81,2)	14 (6,4)	27 (12,4)	1957 (34,7)	3690 (63,3)
Campak	2137 (39,4)	2172 (40,0)	1120 (20,6)	177 (81,2)	5 (2,3)	36 (16,5)	2314 (41,0)	3333 (59,1)

*Mengabaikan ketersediaan data umur vaksinasi. Angka dalam kurung adalah persentase dari total sampel

Tabel 2. Cakupan Imunisasi Berdasarkan Kelompok Umur di Kabupaten Purworejo: 1995-2001

Umur (Bulan)	Cakupan Persentase (%)							
	BCG	DTP-1	DTP-2	DTP-3	Polio-1	Polio-2	Polio-3	Campak
0-2	43,3	14,3	1,0	0	28,2	6,1	0	0
3-5	67,7	62,8	51,7	32,7	64,2	56,9	38,9	0,1
6-8	68,3	63,7	57,2	47,0	67,1	62,5	51,6	1,6
9-11	68,5	63,9	57,8	49,3	68,4	64,0	54,9	36,0
12-14	68,6	64,0	57,9	49,4	69,5	65,1	56,6	37,8
15-24	68,7	64,1	58,0	49,6	71,0	67,4	59,3	38,1
Total	68,7	64,1	58,0	49,6	71,0	67,4	59,3	38,1

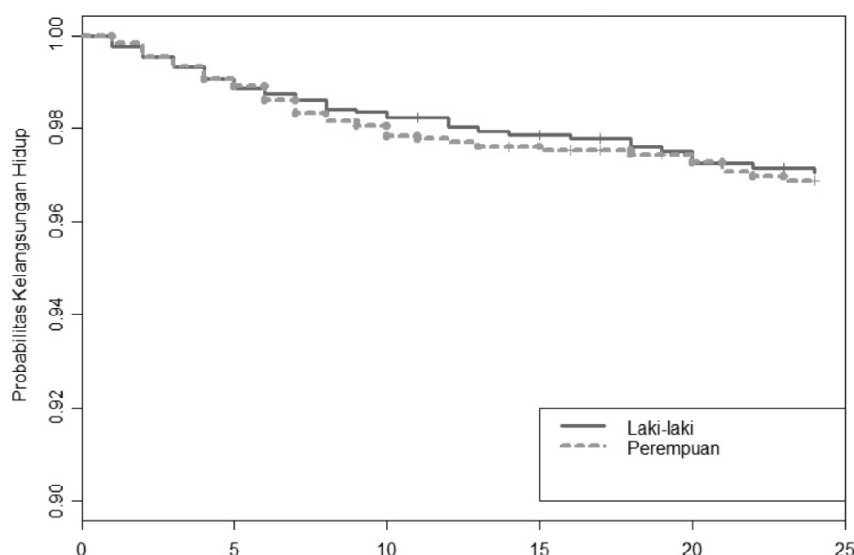
Vaksinasi DPT, BCG, dan campak hubungannya dengan kematian anak

Pada Tabel 3 adalah status imunisasi anak pada saat usia 24 bulan, atau pada saat meninggal, atau pada status terakhir sebelum keluar dari penelitian (*lost to follow-up*). Anak-anak dengan kategori "hanya mendapatkan BCG tanpa DPT" dan "tanpa BCG tetapi mendapatkan DPT" tampak lebih sedikit dibanding dengan kategori "tidak memperoleh BCG dan DPT". Dengan distribusi sampel seperti Tabel 3 tersebut, sulit untuk mengambil kesimpulan secara pasti apabila tanpa analisis lanjut menggunakan analisis metode *survival analysis*. Namun demikian, sekilas tampak bahwa anak-anak yang tidak memperoleh vaksin BCG dan DPT lebih tinggi probabilitasnya yang meninggal dibanding dengan kelompok lainnya.

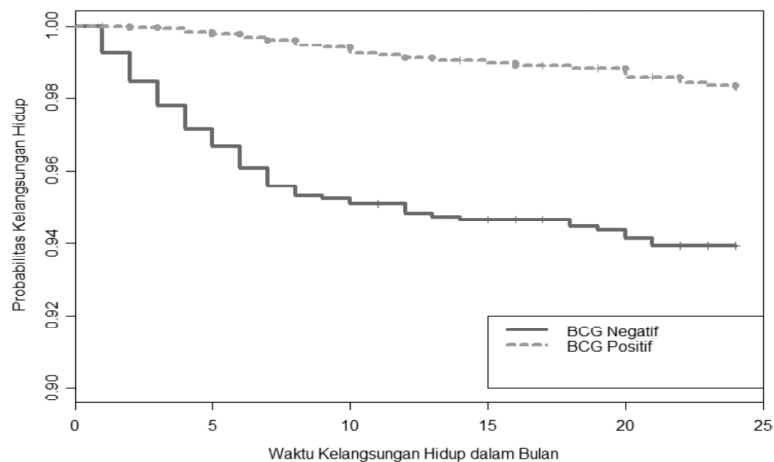
Pada analisis awal peneliti melakukan pemeriksaan fungsi probabilitas kelangsungan hidup dengan cara non-parametrik menggunakan kurva Kaplan Meier dan uji statistik dengan metode *log-rank*.^{26,27} Kematian bayi usia di bawah satu bulan pada sampel penelitian ini mencapai 42% (93 bayi) sedangkan anak-anak umumnya menerima BCG setelah umur satu bulan. Oleh karena itu, untuk mengetahui pengaruh BCG yang lebih mendekati kondisi biologis dan kenyataan di lapangan, maka penelitian difokuskan pada bayi umur 1-24 bulan. Hal ini sesuai dengan anjuran dalam menganalisis permasalahan seperti ini oleh tim kecil WHO.²⁵ Meskipun analisis ini bukan cara yang paling ideal, dari Gambar 2 terlihat bahwa probabilitas kelangsungan hidup anak dari 1-24 bulan antara laki-laki dan perempuan tidak berbeda bermakna secara statistik (0,3 df=1 dan p=0,568).

Tabel 3. Status vaksinasi BCG, DTP dan Campak Anak Umur 1-24 Bulan di Kabupaten Purworejo: 1995-2001

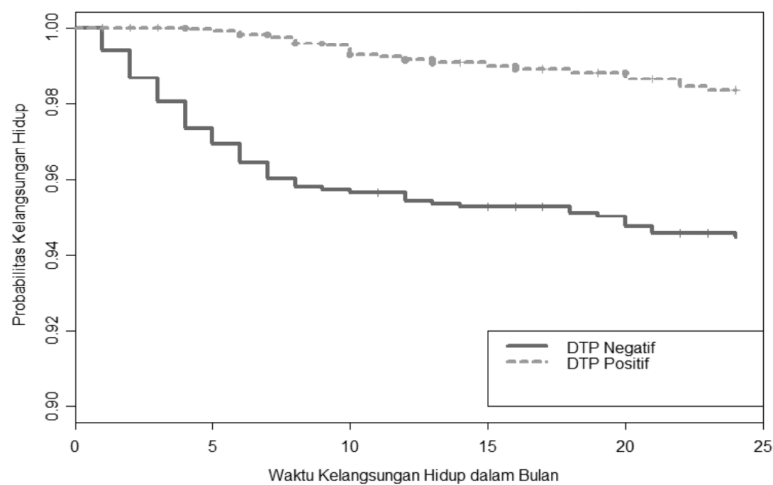
Status Vaksinasi	BCG(+) DTP(+)	BCG(+) DTP(-)	BCG(-) DTP(+)	BCG(-) DTP(-)	Total
Jumlah Anak	3479	399	141	1628	5647
□ Masih Hidup <1 bulan	0	1	0	92	93
□ Masih Hidup 1-5 bulan	5	5	0	57	67
□ Masih Hidup 6-11 bulan	12	0	1	18	31
□ Masih Hidup 12-23 bulan	14	2	0	11	27
Vaksinasi Campak positif	1807	104	55	180	2146
Mati ≤12 bulan	0	0	0	0	0
Mati 12-23 bulan	5	0	0	0	5
Vaksinasi Campak Negatif	1672	295	86	1448	3501
Mati ≤12 bulan	17	6	1	167	191
Mati 12-23 bulan	9	2	0	11	22



Gambar 2. Kurva Kaplan-Meier Kematian Anak Umur 1-24 Bulan Menurut Jenis Kelamin di Purworejo: 1995-2001



Gambar 3. Kurva Kaplan-Meier Kematian Anak Umur 1-24 Bulan Menurut Status Vaksinasi BCG di Purworejo: 1995-2005



Gambar 4. Kurva Kaplan-Meier Kematian Anak Umur 1-24 Bulan Menurut Status Vaksinasi DPT di Purworejo: 1995-2001

Gambar 3 menunjukkan bahwa anak-anak yang mendapatkan BCG kelangsungan hidupnya lebih tinggi dibanding yang tidak memperoleh BCG (83,9 df=1 dan $p=0,000$). Demikian juga untuk anak-anak yang menerima vaksin DPT kelangsungan hidupnya lebih tinggi dibanding dengan anak-anak yang tidak mendapatkan DPT (74 df=1 dan $p=0,000$) (Gambar 4). Apabila diperhatikan dengan cermat perbedaan kurva kelangsungan hidup anak antara Gambar 3 dan 4 tampak bahwa protektif efek BCG lebih besar dibanding DPT. Hal ini terlihat pada kurva anak-anak yang tak mendapatkan BCG menurun lebih rendah dibanding dengan mereka yang tidak memperoleh DPT.

Untuk campak/*measles* terdapat perbedaan kelangsungan hidup antara mereka yang mendapatkan vaksin dan tidak (51 df=1 dan $p=0,000$). Akan tetapi kurva anak-anak yang

meninggal dan tidak menerima vaksin campak memiliki kelangsungan hidup yang lebih rendah mulai kelompok umur kurang dari 9 bulan (usia ideal vaksinasi campak). Artinya bahwa kelompok anak yang tidak menerima vaksin campak secara selektif terdiri dari mereka yang memiliki probabilitas kematian lebih tinggi karena alasan lain-lain.

Pembahasan

Vaksinasi terhadap penyakit infeksi telah terbukti lebih banyak menyelamatkan anak-anak dari kematian dibanding dengan intervensi kesehatan masyarakat lainnya.³ Namun demikian, kurangnya bukti pengaruh vaksin terhadap kematian yang dapat dicatat dari program imunisasi nasional maka sulit untuk mengetahui dengan pasti pengaruh langsung vaksin terhadap penurunan kematian anak di suatu

negara.^{3,24} Apalagi anak-anak pasca vaksinasi akan menghadapi ancaman kematian dan kesakitan dari penyakit lain yang tidak terlindungi oleh vaksin tersebut (risiko kompetitor).⁵ Misalnya, anak-anak yang diselamatkan dari vaksin BCG mungkin akan meninggal karena penyakit diptheria atau diare. Sebaliknya anak-anak yang terlindungi oleh vaksin spesifik tidak hanya memiliki proteksi terhadap penyakit tersebut, tetapi dapat memiliki PNS terhadap penyakit infeksi lainnya. Sebagai contoh, PNS vaksin BCG dan campak telah diketahui lebih lama dibanding dengan vaksin DPT, karena kedua vaksin tersebut memiliki PNS untuk menurunkan risiko kematian anak yang dapat dijelaskan secara biologis dan sosio-kultural.^{5,6,22,23,32} Penelitian ini dimaksudkan untuk menjawab sebagian dari permasalahan tersebut sehingga dampak vaksin pada populasi dapat diketahui dengan lebih baik, khususnya apakah PNS vaksin DPT dapat diestimasi dan diamati dampaknya pada anak perempuan. Selain itu, timbulnya kontroversi pengaruh negatif vaksin DPT dapat ditengarai dari sumber data yang berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya.^{5,6,14,15,21,22,24}

Seperti disampaikan sebelumnya, laporan penelitian Kristensen *et al.* di Guinea Bissau dengan rancangan kohor meragukan manfaat vaksin DPT, terutama pengaruhnya kepada anak-anak perempuan. Pada penelitian mereka, pengaruh vaksin BCG dan campak tampaknya menunjukkan hasil yang serupa dengan penelitian ini. Namun demikian, pada penelitian anak-anak penerima vaksin satu dosis DPT, yang secara bersamaan menerima juga dengan vaksin polio, memiliki risiko angka kematian yang lebih tinggi dibanding anak-anak yang tidak menerima vaksin tersebut (RR=1,8; IK 95%: 1,10-3,10). Kenaikan risiko kematian karena DPT, terutama pada anak perempuan sangat merisaukan para ahli di tingkat global dan tingkat nasional.^{5,20,24,25}

Pada tahun 2001, Tim Penasehat Komisi Keamanan Vaksin secara Global (*Global Advisory Committee on Vaccine Safety* atau GACVS) dari WHO melakukan pertemuan untuk membahas kecurigaan dampak negatif vaksin DPT terhadap mortalitas tersebut, khususnya terhadap anak-anak wanita.^{24,25} WHO kemudian membentuk tim kerja khusus yang melibatkan penulis untuk memberikan pandangan tentang penemuan tersebut dan dikaitkan dengan

fakta yang dikumpulkan dari negara-negara dengan mortalitas lebih rendah, seperti Indonesia.²⁰ Penelitian ini adalah sebagai tanggapan terhadap rekomendasi WHO agar PNS vaksin DPT dapat diteliti pada populasi yang berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Penelitian kami berasal dari populasi yang memiliki angka kematian dan status gizi jauh lebih baik dibandingkan dengan populasi penelitian dari Afrika dan Bangladesh sebelumnya.²¹ Bahkan dibanding penelitian di Cebu, Filipina tahun 2007 lalu²², angka kematian bayinya 2 kali lebih tinggi dibanding Purworejo (54 *versus* 22 kematian bayi per 1000 kelahiran).

Di Kabupaten Purworejo angka kematian karena penyakit diptheria, tetanus dan pertusis sudah sangat rendah.^{29,31} Ada indikasi sangat kuat bahwa vaksin DPT tidak memiliki PNS terhadap salah satu jenis kelamin tertentu. Hal ini konsisten dengan penelitian sebelumnya bahwa kematian bayi di Purworejo tidak ada perbedaan antara jenis kelamin.³³ Meskipun dari kurva *survival* tampaknya DPT pengaruhnya lebih rendah dibanding dengan vaksin BCG, namun baik laki-laki dan perempuan sama-sama menerima proteksi DPT. Penemuan ini tidak sejalan dengan hasil penelitian Kristensen *et al.* sebelumnya, yaitu menyimpulkan bahwa vaksin DPT berdampak meningkatkan risiko kematian anak perempuan usia 1-24 bulan.¹⁴

Pada tahap analisis diskriptif ini, hasilnya mirip dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di Papua New Guinea dan Bangladesh.^{21,23} Vaksin DPT memang terbukti menurunkan risiko kematian anak dan tidak lebih membahayakan anak-anak anak perempuan dibanding laki-laki. Penemuan tersebut didukung oleh penelitian terbaru dari Cebu, Filipina oleh Chan *et al.* bahwa jenis kelamin anak perempuan tidak memiliki angka mortalitas lebih tinggi dibanding anak laki-laki.²² Meskipun demikian, analisis multivariabel masih diperlukan untuk memastikan kesimpulan yang akan diambil dalam penelitian ini.

Pada penelitian sejenis ini, bias informasi yang seringkali terjadi ialah adanya perbedaan jenis informasi antara anak-anak yang sudah meninggal dan anak-anak yang masih dalam pengamatan sampai berakhirnya penelitian. Hasil analisis kami menunjukkan perbedaan tersebut sangat minimal dan bahkan dapat diabaikan dalam penelitian di Kabupaten Purworejo ini. Hal ini karena kematian

bayi dan anak yang dicatat dalam data basis sebelum dianalisis untuk tulisan ini kami lakukan verifikasi ulang terlebih dahulu, terutama untuk meminimalkan bias informasi kematian anak.

Sistem data basis yang dikembangkan oleh LPKGM membantu sekali untuk memastikan kebenaran informasi yang diperlukan dalam penelitian ini, terutama apabila terjadi kesalahan-kesalahan dalam memasukkan data serta hasil yang inkonsisten dengan logika waktu vaksinasi. Sikap yang diambil dalam penelitian ini ialah lebih baik tidak dicatat sebagai penerima vaksin apabila informasinya meragukan. Hal ini lebih aman dalam pengambilan kesimpulan akhir penelitian, mengingat waktu dilakukannya vaksinasi akan menjadi "kovariat yang tergantung waktu" (*a time dependent covariate*) dan akan kami perhitungkan dalam model-model statistik pada laporan berikutnya^{26 27}. Oleh karena itu, analisis multivariat dengan menggunakan regresi Cox's³⁴, terutama dengan *a time dependent covariate* mutlak dilakukan sebelum kita dapat mengambil kesimpulan apakah DPT merugikan atau menguntungkan anak-anak, khususnya anak perempuan?

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan utama penelitian ini adalah ada indikasi kuat bahwa vaksinasi DPT memiliki keuntungan dalam menurunkan angka kematian anak usia 1-24 bulan. PNS vaksin diperkirakan lebih rendah dibanding dengan PNS vaksin BCG meskipun masih memerlukan analisis lebih lanjut. Tidak ada indikasi bahwa vaksin DPT lebih merugikan anak-anak perempuan dibanding laki-laki, tetapi kedua jenis kelamin menikmati benefit yang sama. Hal ini tentu konsisten dengan penelitian lain di Indonesia bahwa jenis kelamin bukanlah menjadi salah satu alasan timbulnya bias seleksi karena perawatan dan pengobatan anak. Kerentanan anak-anak perempuan secara biologis yang diduga terkait dengan imunitas terhadap campak sebelum divaksinasi DPT masih belum dapat dibuktikan melalui analisis univariat ini. Masih diperlukan analisis lebih lanjut tentang pengaruh vaksin DPT kaitannya dengan imunitas yang timbul akibat vaksinasi BCG. Publikasi berikutnya berupa analisis lebih lanjut tentang pengaruh spesifik dan non-spesifik vaksin DPT tersebut.

Dari penelitian ini dapat disarankan untuk sementara tidak perlu merubah tentang kebijakan vaksinasi DPT. Belum ada hasil konklusif bahwa terdapat dampak negatif vaksin DPT pada anak perempuan. Menurunnya pengaruh secara spesifik dan non-spesifik dari vaksin DPT akibat tidak tidak urutnya vaksinasi BCG dan campak perlu diteliti lebih lanjut. Pada analisis berikutnya perlu dikaji lebih mendalam kemungkinan peran faktor biologis, demografis dan social-ekonomis terhadap terjadinya PNS dengan cara analisis multivariat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada semua Tim Peneliti dan Staf Kantor LPKGM yang ikut berperan dalam pengumpulan data ini, termasuk mereka yang terlibat dalam proses re-survei validasi kematian di lapangan. Penulis secara khusus mengucapkan terima kasih kepada Saudara Drs. Rosyid Budiman sebagai data manager di LPKGM yang telah mengekstrasi dengan susah payah data yang diperlukan untuk analisis ini. Penelitian ini dapat terlaksana karena bantuan dari WHO kepada peneliti sebagai salah satu anggota tim konsultan pada "Global Advisory Committe on Vaccine Safety".

KEPUSTAKAAN

1. Soemantri S, Pradono J, Bachroen C. Survei Kesehatan Nasional. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2005.
2. Wilopo SA. Assessing the impacts of child survival interventions in Indonesia: a new index of health status [Thesis]. Johns Hopkins, 1990.
3. UNICEF. The State of the World's Children 2008: Child Survival. New York: NY: UNICEF, 2007.
4. Wilopo SA, Wahab A, Kusnanto H, Rusito H, Kurniawati L. Level, trend, and differential of infant and child mortality in Purworejo District: An indirect technique. Indo. J. Pub. Health 1998;2:35-42.
5. Aaby P. Is susceptibility to severe infection in low-income countries inherited or acquired? J. Intern. Med. 2007;261(2):112-22.
6. Aaby P, Samb B, Simondon F, Coll Seck AM, Knudsen K, Whittle H. Non-specific beneficial effect of measles immunisation: analysis of

- mortality studies from developing countries. *BMJ* 1995;311:481-85.
7. Elguero E, Simondon KB, Vaugelade J, Marra A, Simondon F. Non-specific effects of vaccination on child survival? A prospective study in Senegal. *Trop. Med. Int. Health* 2005;10(10):956-60.
 8. Leimena SL. Posyandu: a community based vehicle to improve child survival and development. *Asia. Pac. J. Public Health* 1989;3(4):264-7.
 9. Semba RD, de Pee S, Berger SG, Martini E, Ricks MO, Bloem MW. Malnutrition and infectious disease morbidity among children missed by the childhood immunization program in Indonesia. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 2007;38(1):120-9.
 10. Berger SG, de Pee S, Bloem MW, Halati S, Semba RD. Malnutrition and morbidity are higher in children who are missed by periodic vitamin A capsule distribution for child survival in rural Indonesia. *J. Nutr.* 2007;137(5):1328-33.
 11. Aaby P, Knudsen K, Whittle H, Tharup J, Poulsen A, Sodemann M, et al. Long-term survival after Edmonston-Zagreb measles vaccination: increased female mortality. *J. Pediatr.* 1993;122:904-8.
 12. Aaby P, Samb B, Simondon F, Knudsen K, Coll Seck AM, Bennet TJ, et al. Divergent mortality for male and female recipients of low-titre and high-titre measles vaccines in rural Senegal. *Am. J. Epidemiol* 2000;138:746-55.
 13. Edwards KM, Decker MD, Mortimer EA. Pertussis Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. Philadelphia Saunders, 1999:293-344.
 14. Kristensen I, Aaby P, Jensen H. Vaccinations and child survival: Follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. *BMJ* 2000;321:1435-8.
 15. Aaby P, Benn CS, Nielsen J, Lisse IM, Rodrigues A, Jensen H. DTP vaccination and child survival in observational studies with incomplete vaccination data. *Trop. Med. Int. Health* 2007;12(1):15-24.
 16. Aaby P, Jensen H, Gomes J, Fernandes M, Lisse IM. The introduction of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and child mortality in rural Guinea-Bissau: an observational study. *Int. J. Epidemiol.* 2004;33(2):374-80.
 17. Aaby P, Vessari H, Nielsen J, Maleta K, Benn CS, Jensen H, et al. Sex differential effects of routine immunizations and childhood survival in rural Malawi. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006;25(8):721-7.
 18. Knudsen K, Aaby P, Whittle H, Rowe M, Samb B, Simondon F, et al. Child mortality following standard, medium and high titre measles vaccination in West Africa. *Int. J. Epidemiol* 1996;25:665-73.
 19. Valentiner-Branth P, Perch M, Nielsen J, Steinsland H, Garly ML, Fischer TK, et al. Community cohort study of *Cryptosporidium parvum* infections: sex-differential incidences associated with BCG and diphtheria-tetanus-pertussis vaccinations. *Vaccine* 2007;25(14):2733-41.
 20. Wilopo SA. Demographic and Health Surveillance (DHS) to determine relationship between diphtheria, tetanus and pertussis (DTP) vaccination and mortality of children under two (2) years of age, in Purworejo District, Central Java, Indonesia: Report Submitted to WHO. Community Health and Nutrition Research Laboratory, Yogyakarta. 2002:33.
 21. Breiman RF, Streatfield PK, Phelan M, Shifa N, Rashid M, Yunus M. Effect of infant immunisation on childhood mortality in rural Bangladesh: analysis of health and demographic surveillance data. *Lancet* 2004;364(9452):2204-11.
 22. Chan GJ, Moulton LH, Becker S, Munoz A, Black RE. Non-specific effects of diphtheria tetanus pertussis vaccination on child mortality in Cebu, The Philippines. *Int. J. Epidemiol.* 2007;36(5):1022-9.
 23. Lehmann D, Vail J, Firth MJ, de Klerk NH, Alpers MP. Benefits of routine immunizations on childhood survival in Tari, Southern Highlands Province, Papua New Guinea. *Int. J. Epidemiol.* 2005;34(1):138-48.
 24. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2002;77:393-94.
 25. Fine PM, Smith PG. Editorial: 'Non-specific effects of vaccines': an important analytical insight, and call for a workshop. *Trop. Med. Int. Health* 2007;12(1):1-4.
 26. Wilopo SA, Tim-CHNRL. Key issues on the research design, data collection and management. *Community Health and Nutrition Re-*

- search laboratory, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta. 1997.
27. Wilopo SA, Kusnanto H, Wahab A, Rusito H, Kurniawati L. Tingkat Trend dan Defereensial Kematian Bayi dan Anak serta Angka Harapan Hidup di Kabupaten Purworejo. *Majalah Kesehatan Masyarakat Indonesia* 1998;12:813-21.
 28. Wilopo SA, Kilgore, Kosen S, Soenarto Y, Syururi M, Aminah, et al. Surveillance to estimate disease burden, cost of child utilization, cost-benefit an cost-effectiveness evaluations of immunization programs for rotavirus diarrhea in Indonesia: expanded surveillance. *CHN-RL, FK UGM, Yogyakarta*. 2008.
 29. Ernaningsih, Wilopo SA, Ismail D. Studi validasi autopsi verbal kematian bayi. *BKM* 2008;24(1):27-33.
 30. Koenig MA, Khan MA, Wojtyniak B, Clemens JD, Chakraborty J, Fauveau V, et al. The impact of measles vaccination upon child hood mortality in Matlab, Bangladesh. *Bull WHO* 1990;68:441-47.
 31. Wahab A, Winkvist A, Stenlund H, Wilopo SA. Infant mortality among Indonesian boys and girls: effect of sibling status. *Ann. Trop. Paediatrics* 2001;21(1):66-71.
 32. Cox DR. Regression models and life-tables (with discussion). *J. R. Stat. Soc. B* 1972;34:187-220.