

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

*ESTIMATING THE EFFECT OF DTP VACCINATION ON CHILD MORTALITY:
A MULTIVARIABLE ANALYSIS OF THE DEMOGRAPHIC AND HEALTH SURVEILLANCE
DATA AT THE DISTRICT OF PURWOREJO*

Siswanto Agus Wilopo

Pusat Kesehatan Reproduksi, Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat,
FK, UGM, Yogyakarta

ABSTRACT

Background: Recent controversial reports suggest that recipients of one dose of DTP vaccines had higher mortality than children who had received no DTP vaccine. We reanalyzed data on vaccination and child survival collected from demographic and health surveillance to challenge previous findings.

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

Methods: A longitudinal surveillance data provided information on 5647 children below 24 months of age who received DTP and other vaccinations. The main outcome measure was all-cause mortality. Background factors associated with mortality were collected, such as: sex, birth order, dead sibling, mother's education and family size. We assessed DTP vaccinations as an independent factor with other variables in Cox's regression models with time dependent covariates.

Results: There is no sex differential of mortality among children in Purworejo even after considering other factors using Cox regression analysis. Mortality was lower in the group vaccinated with DTP vaccine compared with those not vaccinated, the relative risk of mortality (RR) being 0.56 with 95% confidence interval (CI) is 0.453–0.690. After controlling for the background factors, recipient of DTP vaccines continued to have a lower mortality with RR=0.74 (95% CI: 0.586–0.925). BCG and measles vaccines have stronger non-specific effects compared to effects of DTP vaccines.

Conclusion: Through specific effect against targeted diseases and a non-specific benefit against others illnesses, the study showed reduced mortality among children who received DTP vaccine. There is no reason to change current vaccination policy because DTP was not associated with any harmful effect among girls.

Keywords: non-specific effects, DTP Vaccine, child survival, Cox's Regression

PENDAHULUAN

Di Afrika vaksin DPT diduga memiliki pengaruh negatif terhadap kelangsungan hidup anak-anak, terutama pada perempuan. Padahal beberapa vaksin, seperti vaksin campak (*the standard titer measles*) dan *Bacille Calmette Guerin* (BCG) justru memiliki "pengaruh non-spesifik" (PNS) yaitu melindungi penyakit selain sasaran vaksin tersebut.^{1,2,3} Terjadinya PNS dapat dijelaskan melalui teori perilaku ibu/keluarga dan secara biologis sesuai teori patofisiologis pengaruh vaksin pada anak-anak. Dari tulisan sebelumnya disimpulkan bahwa tidak ada indikasi pengaruh vaksin DPT akan menurunkan kelangsungan hidup anak, terutama pada perempuan.⁴ Namun demikian, tulisan pada bagian pertama masih belum dapat memastikan terjadinya PNS karena analisisnya masih bersifat deskriptif dan belum memperhitungkan faktor-faktor sosial-ekonomi yang mungkin berpengaruh pada timbulnya PNS.⁴

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.

Pada tulisan ini, PNS akan diukur berdasarkan estimasi angka risiko relatif terhadap kematian anak untuk masing-masing jenis kelamin pada usia 1-24 bulan. Untuk itu digunakan analisis kelangsungan hidup (*survival analysis*) secara multivariabel yang memang tepat untuk menjawab permasalahan semacam ini.^{5,6} Dengan metode statistik ini, peneliti

dapat menggali lebih lanjut pengaruh vaksin DPT, BCG dan campak tersebut pada kelangsungan hidup anak dengan memperhitungkan waktu dan urutan penerimaan vaksin serta faktor-faktor *konfounding* (pengganggu) yang diduga mempengaruhi terjadinya PNS vaksin DPT. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menepis kontroversi secara lebih tegas tentang PNS vaksin DPT. Dengan demikian hasil penelitian dapat mencegah timbulnya keraguan atas pentingnya vaksinasi DPT, seperti halnya yang terjadi dengan vaksin Mumps, Measles, dan Rubella (MMR) beberapa waktu yang lalu.

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Pada tulisan bagian pertama telah disampaikan secara rinci tentang karakteristik populasi, metode pengumpulan data, dan cara mengkaji kualitas data kematian dan variabel-variabel lainnya.⁴ Penelitian ini dilakukan di Kabupaten Purworejo yang jumlah penduduknya pada tahun 2007 diperkirakan 774.285 jiwa dan jumlah balita 45.232 orang (5,8%). Untuk membandingkan dengan data penelitian dari berbagai negara lain sebelumnya⁷, terutama terkait dengan perkembangan jenis dan cara produksi vaksin maka dipilih kurun waktu observasi antara tanggal 1 Januari 1995 - 31 Agustus 2001. Pada akhir penelitian terdapat 15.918 keluarga yang dikunjungi secara berkala dan 20.806 diantaranya pada usia subur. 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 diantaranya sudah pindah rumah atau informasi tidak lengkap (*missing*).

Cara pengumpulan dan pengukuran data untuk penelitian ini telah dibahas pada tulisan bagian pertama.⁴ Pada prinsipnya hasil pengamatan sebelumnya dilengkapi dengan beberapa karakteristik ibu dan rumah tangga secara biologis dan sosial. Secara biologis dikumpulkan data tentang paritas ibu untuk mengetahui urutan kelahiran anak (*birth order*) dan riwayat kematian saudara sekandung anak balita (*death of the sibling*). Secara sosial dikumpulkan data pendidikan ibu yang telah terbukti menjadi proksi terbaik dalam penelitian kelangsungan hidup anak. Demikian juga besar rumah tangga menjadi faktor sosial yang perlu dikaji kaitannya dengan pemakaian vaksin anaknya karena besar rumah tangga adalah efek kumulatif

pemahaman keluarga tentang kesehatan dan perilaku pengaturan kelahiran (keluarga berencana/KB).

METODE ANALISIS

Analisis Multivariabel

Penelitian ini bersifat observasional maka ada kemungkinan perbedaan status sosial-ekonomi sebagai latar belakang keluarga akan menentukan status vaksinasi anaknya. Untuk itu akan dilakukan analisis menggunakan logistik regresi untuk melihat perbedaan antar faktor latar belakang tersebut, yang dicerminkan dari paritas, kematian saudara kandung, pendidikan ibu dan besarnya ukuran rumah tangga. Namun secara bersamaan, berdasarkan mekanisme terjadinya PNS vaksin dapat melalui beberapa faktor latar belakang tersebut. Oleh karena itu, dalam analisis multivariabel pemodelan dapat memperhitungkan pengaruh faktor latar belakang sebagai "faktor pengganggu" (*confounding*).

Pemodelan Statistik

Penelitian menggunakan metode "Cox's *Proportional Hazard Model*" untuk pemodelan statistik agar bisa mempertimbangkan pengaruh variabel bebas waktu vaksinasi DPT dengan faktor-faktor vaksinasi BCG dan campak serta karakteristik lainnya secara sekaligus (*simultan*).⁸ Perbedaan rasio kelangsungan hidup (*survival ratio*) antara kelompok divaksinasi dan tidak memperhitungkan saat pemberian vaksin DPT sebagai variabel kovariat yang tergantung waktu (*a time dependent covariate*)^{5,6,8}. Metode regresi ini dipakai pula untuk mengestimasi pengaruh vaksin DPT dalam ukuran risiko relatif (RR) terhadap berbagai variabel dalam model serta mempertimbangkan waktu diberikannya vaksinasi DPT tersebut.

Model statistik difokuskan pada variabel utama (bebas) pemberian DPT dan kapan diberikan vaksinasi, sedangkan pengaruh vaksin BCG dan campak serta faktor urutan kelahiran, jumlah saudara kandung anak yang meninggal, pendidikan ibu dan jumlah anggota rumah tangga menjadi variabel kovariat (pengganggu). Mengikutsertakan faktor pendidikan ibu dan ukuran besarnya rumah-tangga secara sekaligus mempunyai dua tujuan, yaitu 1) untuk melihat kontribusi faktor pada PNS melalui cara-cara non-biologis, dan 2) menghilangkan pengaruh selektif sampel yang mendapatkan vaksin

DPT menurut latar belakang sosial ekonomi karena penelitian bersifat observasional. Mempertimbangkan penelitian - penelitian sebelumnya^{1,2,9,10,11,12} bahwa perempuan cenderung meninggal setelah memperoleh DPT maka jenis kelamin akan selalu diperhitungkan dalam setiap model statistik yang disajikan. Untuk mempermudah interpretasi dari semua model statistik akan dipakai nilai RR terhadap kematian anak usia 1-24 bulan mengikuti prosedur yang kami tulis sebelumnya.¹³

Analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak (*software*) *S-Plus* versi 7.0 yang memiliki fleksibilitas untuk manajemen dan analisis data yang sangat kompleks seperti dalam penelitian ini.¹⁴ Menggunakan *software* tersebut peneliti dapat mengaplikasikan dengan mudah model-model *time dependent covariate* seperti algoritme yang dipublikasikan oleh Venables dan Ripley dari data longitudinal yang memiliki struktur sangat kompleks. Prinsip dasar model linear yang diperkenalkan oleh McCullagh dan Nelder akan dipakai dalam analisis ini.¹⁵

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Faktor latar belakang dalam penerimaan vaksin

Peneliti memeriksa perbedaan faktor-faktor yang melatar belakangi anak-anak penerima vaksin dan tidak penerima vaksin, yaitu tentang jenis kelamin, urutan kelahiran anak, kematian saudara sekandung, tingkat pendidikan ibu dan besarnya anggota rumah tangga. Untuk mencari hubungan antara penggunaan vaksin dan faktor-faktor latar belakang tersebut, dipergunakan bilangan odd (*odds ratio*) yang telah disesuaikan dengan variabel lainnya (*adjusted for*). Bilangan odd tersebut diperoleh dengan menggunakan model logistik regresi.^{6,15}

Tabel 1 menunjukkan bahwa jenis kelamin laki-laki dan perempuan mendapat kesempatan yang sama untuk mendapatkan vaksinasi dengan nilai interval kepercayaan (IK) yang mencakup angka satu

di antara nilai terendah dan tertinggi (tidak signifikan karena 95% nilai *confidence interval* mencakup angka 1). Demikian juga urutan kelahiran anak atau *birth order* (didapatkan dari informasi paritas ibu) tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam penerimaan vaksin. Dengan demikian, apakah anak laki-laki atau perempuan dan urutan kelahiran anak yang keberapa pada keluarga tersebut tidak ada kaitannya dengan penggunaan vaksin.

Sementara itu, faktor jumlah saudara kandung yang telah meninggal (*death of the sibling*), pendidikan ibu, dan besar rumah tangga umumnya berbeda secara signifikan. Keluarga dengan riwayat kematian anak atau *death of the sibling* cenderung meningkatkan penggunaan semua vaksin. Barangkali kematian bayi menjadikan keluarga lebih memperhatikan anak-anak mereka dengan mengikuti program vaksinasi dengan baik. Demikian juga besar anggota rumah tangga memiliki hubungan yang positif, sehingga menjadi pertanyaan apakah semakin besar keluarga semakin tinggi kemungkinan anaknya untuk divaksinasi? Suatu penemuan yang memerlukan pemahaman lebih lanjut di luar pertanyaan penelitian ini. Yang jelas bahwa semakin tinggi pendidikan seorang ibu (setara dengan SMP ke atas) semakin tinggi kemungkinan anak mereka divaksinasi. Namun demikian pengaruh pendidikan ibu ternyata tidak signifikan untuk penerimaan vaksin polio. Hal tersebut barangkali berkaitan dengan gerakan "hari immunisasi" (*immunization day*) yang memudahkan semua anak untuk memperoleh vaksin polio dibanding vaksin lainnya. Dengan adanya perbedaan faktor-faktor latar belakang biologis dan sosial dalam penerimaan vaksin ini maka pada analisis lebih lanjut akan memperhitungkan pengaruh variabel-variabel tersebut terhadap PNS vaksin DPT secara multivariabel.

Tabel 1. Faktor-faktor mempengaruhi status vaksinasi anak menurut karakteristik anak, ibu dan keluarga di Kabupaten Purworejo:1995-2001

	Jenis Vaksinasi							
	BCG		DTP-1		Polio-1		Measles	
	OR	95% IK	OR	95% IK	OR	95% IK	OR	(95% IK)
Jenis kelamin	1,1	0,98-1,24	1,0	0,93-1,17	1,1	0,94-1,20	1,1	0,94-1,17
Urutan kelahiran	0,9	0,77-1,07	0,9	0,78-1,07	1,0	0,83-1,17	1,0	0,80-1,12
Saudara kandung mati	2,1	1,61-2,75	1,7	1,30-2,09	4,1	2,86-5,79	1,5	1,22-1,88
Pendidikan ibu SMP+	1,5	1,29-1,66	1,4	1,22-1,55	1,1	0,99-1,27	1,5	1,31-1,65
Besar keluarga	1,5	1,27-1,66	1,4	1,22-1,57	1,4	1,22-1,60	1,4	1,20-1,54

OR = *Odds Ratio* diestimasi dengan regresi logistik (angka disesuaikan satu sama lain)

95% KI = Interval kepercayaan terhadap OR

Analisis multivariabel tentang PNS vaksinasi dengan kematian anak

Dari analisis diskriptif sebelumnya dapat disimpulkan adanya indikasi kuat bahwa kelangsungan hidup anak usia 1-24 bulan lebih tinggi pada mereka yang menerima vaksin (BCG, DPT, dan campak), sedangkan antara laki-laki dan perempuan tidak terdapat perbedaan kelangsungan hidupnya. Namun kesimpulan tersebut harus diinterpretasikan secara hati-hati karena anak-anak yang memperoleh vaksin kemungkinan memiliki risiko kematian yang rendah sehubungan dengan kondisi sosial-ekonomi orang-tua mereka yang relatif baik. Sebagai contoh, keluarga yang sulit untuk memperoleh pelayanan vaksinasi biasanya juga mengalami kesulitan untuk mendapatkan pengobatan bilamana anak mereka sakit. Untuk mengatasi hal tersebut, analisis *proportional hazard general linear model* (PHGLM), atau dikenal dengan *Cox's Proportional Hazard Model*, dapat digunakan untuk memperhitungkan pengaruh faktor-faktor sosial-ekonomi secara simultan dengan pengaruh variabel bebas utama (vaksinasi DPT)⁸. Disamping itu, dalam PHGLM dapat mengakomodasi adanya variabel bebas yang pengaruhnya tergantung waktu (*a time dependent covariate*) seperti halnya pengaruh waktu imunisasi. Secara matematis persamaan PHGLM disajikan dalam model berikut.^{5,6,8}:

$$h_i(t) = h_0(t) \exp \{ \beta_1 X_i + \dots + \beta_k X_{ik} \}$$

Dimana h_0 fungsi hazard dasar (*baseline hazard function*) – berkaitan dengan waktu tetapi tidak dengan kovariat dan komponen eksponensial adalah terkait dengan variabel bebas tetapi tidak terkait dengan waktu, sedangkan secara matematis persamaan PHGLM dengan *a time dependent covariate* dapat disajikan dalam model berikut:

$$h_i(t, X(t)) = h_0(t) \exp \left[\sum_{i=1}^{p1} \beta_i X_i + \sum_{j=1}^{p2} \delta_j X_j(t) \right]$$

$X(t) = (X_1, X_2, \dots, X_{p1})$ adalah komponen kovariat independen dengan waktu dan $X_1(t), X_2(t), \dots, X_{p2}(t)$ adalah komponen kovariat terikat waktu (*a time dependent covariate*).

Dari analisis PHGLM dapat dihitung angka *hazard ratio* atau *relative risk* (RR), yaitu derajat

hubungan antara variabel tergantung dengan variabel bebas yang dapat disesuaikan (*controlling for*) terhadap faktor-faktor lain yang ada didalam model.¹⁵ Apabila angka RR dari penerima vaksin terhadap terjadinya kematian anak nilainya 1, maka interpretasinya ialah bahwa vaksin tersebut tidak meningkatkan atau menurunkan terjadinya kematian. Nilai RR di bawah 1 berarti memiliki nilai protektif terhadap kematian dan nilai di atas 1 berarti meningkatkan risiko kematian. Interpretasi naik turunnya risiko yang dikaitkan dengan naik turunnya per unit variabel bebas mirip dengan analisis regresi pada umumnya, namun perbedaannya terletak pada hubungan matematisnya mengikuti perbandingan fungsi "hazard". Demikian juga IK 95% (*95% of confidence interval*) dapat dihitung dengan informasi tambahan bahwa nilai-nilai IK yang mencakup angka 1 berarti secara statistik tidak bermakna.^{5,6}

Dalam analisis multivariabel berikut ini, ada tiga kelompok variabel bebas yang menjadi fokus dalam penelitian. Ketiga kelompok variabel tersebut adalah: 1) vaksinasi sebagai faktor utama yang mempengaruhi mortalitas (BCG, DPT dan campak); 2) karakteristik anak, yaitu jenis kelamin; dan 3) karakteristik ibu yang terdiri dari paritas, jumlah saudara sekandung yang telah meninggal, pendidikan ibu, dan jumlah anggota rumah tangga dari keluarga tersebut. Kerangka analisis dengan model PHGLM mempertimbangkan faktor-faktor tersebut untuk menguji ada tidaknya PNS vaksin DPT terhadap mortalitas anak usia di bawah 24 bulan.

Keempat model berikut akan dijadikan alat untuk menguji secara statistik 2 hipotesis nol utama, yaitu: tidak ada PNS vaksin DPT dan pengaruh vaksin DPT sama antara anak-anak laki-laki dan perempuan, meskipun telah mempertimbangkan karakteristik lainnya (dalam model). Sebagai variabel tergantung ialah "waktu kelangsungan hidup (*survival time*) anak usia 1-24 bulan" dan memasukkan usia vaksinasi DPT sebagai kovariat yang tergantung waktu (*a time dependent covariate*). Secara statistik keempat model tersebut dapat dituliskan sebagai model liner sebagai berikut¹⁵:

Model 1: *Survival Time*=(DPT vaksin saja, Jenis Kelamin)

Model 2: *Survival Time*=(DPT dan BCG Vaksin, Jenis Kelamin)

Model 3: *Survival Time*=(Semua jenis vaksin, Jenis Kelamin)

Model 4: *Survival Time*=(Semua jenis vaksin, Jenis Kelamin, Karakteristik ibu)

Dari PHGLM model 1 didapatkan perkiraan pengaruh vaksin DPT yang telah mempertimbangkan jenis kelamin anak, sedangkan model 2 adalah pengaruh DPT yang telah mempertimbangkan vaksin BCG dan jenis kelamin anak. Pada model 3 ditambahkan pengaruh vaksin campak dan sekaligus memperhitungkan pengaruh jenis kelamin, sedangkan model 4 memperhitungkan pengaruh faktor maternal (paritas, jumlah saudara sekandung meninggal, dan pendidikan ibu dan besar anggota rumah tangga) terhadap kelangsungan anak usia 1-24 bulan.

Mengingat hipotesis utama adalah mencari PNS vaksin DPT terhadap kelangsungan hidup anak usia 1-24 bulan, maka perbandingan antara model 4 dengan model 1 akan menggambarkan pengaruh vaksin BCG dan campak serta karakteristik ibu dalam meneguhkan hubungan antara DPT vaksin dengan kelangsungan hidup anak usia 1-24 bulan. Perlu dicatat bahwa model ini memasukan waktu vaksinasi DPT kedalam model *sebagai a time dependent covariate*. Demikian juga membandingkan model 3 dengan model 2 akan memberikan

gambaran hasil kontribusi vaksin campak ke dalam model.

Secara umum untuk mengetahui apakah suatu variabel berkontribusi dalam menjelaskan variabel tergantung maka dapat diperiksa dari penambahan/pengurangan koefisien variasi model¹⁵, yang dikenal dengan uji "likelihood ratio" atau "maximum likelihood estimates" dengan Wald's c2. Namun untuk mempermudah interpretasi secara praktis, perubahan koefisien PHGLM pada saat variabel baru ditambahkan dapat diperiksa pengaruhnya dari perubahan bilangan RR dan nilai IK 95%. Apabila koefisien PHGLM yang dinyatakan dalam bilangan RR meningkat atau menurun maka artinya "faktor pengganggu" memperkuat atau menurunkan pengaruh variabel tersebut¹³, sedangkan untuk nilai IK 95% semakin sempit maka semakin akurat estimasi terhadap angka RR.^{5,6,15}

Tabel 2 adalah hasil analisis menggunakan regresi Cox's (PHGLM) dengan *a time dependent covariate* terhadap faktor-faktor yang mempengaruhi kelangsungan hidup anak usia 1-24 bulan. Selain faktor DPT yang menjadi fokus penelitian, jenis kelamin selalu diperhitungkan dalam model meskipun secara statistik tidak signifikan. Bahkan dalam eksplorasi model, peneliti menguji "faktor interaksi statistik"

Tabel 2. Estimasi Angka Risiko Relatif (95% Interval Kepercayaan) dari Status Vaksinasi (BCG, DPT, Campak) dan variabel pengganggu lainnya terhadap kematian anak usia 1-24 bulan di Kabupaten Purworejo: 1995-2001

Nama Variabel	RR (95% IK)			
	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
Vaksinasi DTP+ < 6 bln	.56(.453 -.690)***	.69(.549-.862)***	.78(.624 -.983)***	.74(.586- .925)***
Vaksinasi BCG+ < 6 bln	-	.35(.206-.588)***	.42(.249 - .716)***	.46(.268 - .782)***
Vaksinasi Campak+ < 6 bln	-	-	.11(.043 - .267)***	.11(.046 -.279)***
Jenis Kelamin Anak Laki-laki	1.12(.787- 1.590)	1.12(.791 - 1.595)	1.13(.794-1.601)	1.10(.776 -1.586)
Urutan Kelahiran ke: 3+	-	-	-	1.51(1.165- 1.954)***
ΣSaudara Meninggal 2+	-	-	-	.77(.519- 1.130)
Pendidikan Ibu: SMP+	-	-	-	.20(.075 -.533)***
ΣAnggota Keluarga 6+	-	-	-	.94(.716 - 1.239)
-2 (log likelihood)	32.8***	51.0***	95.2***	260***
Wald's χ^2	29.6***	40.5***	53.2***	145***
Jumlah waktu observasi dalam bulan diantara 5647 kasus	9064	9064	9064	8686**

Signifikan pada $p \leq .10$ ** Signifikan pada $p \leq .05$ *** Signifikan pada $p \leq .01$

* Sebagian observasi dalam Kovariat hilang.

Umur waktu vaksinasi DTP dihitung sebagai kovariat (*a time dependet covariate*)

antara jenis kelamin dengan vaksinasi DPT serta variabel lainnya, tetapi tidak ada satupun yang bermakna secara statistik. Demikian juga variabel "umur saat DPT diberikan" secara otomatis menjadi variabel bebas pada model 1 sampai 4 sebagai konsekuensi penggunaan metode regresi Cox's dengan *a time dependent covariate*.^{5,6,8}

Seperti yang diharapkan dari hasil analisis diskriptif sebelumnya, maka semua vaksin memiliki RR kurang dari 1, yang artinya memiliki pengaruh protektif terhadap kematian anak usia 1-24 bulan. Pengaruh urutan kelahiran (paritas) nomor 3 ke atas (paritas 3+) meningkatkan risiko kematian anak untuk semua model dengan peningkatan risiko sekitar 50% lebih tinggi dibandingkan dengan anak-anak yang lahir nomor 2 dan 1. Semua model menunjukkan bahwa pengaruh riwayat saudara sekandung yang meninggal dan jumlah anggota rumah tangga tidak berhubungan dengan kelangsungan hidup anak (secara statistik tidak signifikan). DPT selalu berpengaruh protektif terhadap kelangsungan hidup bayi, meskipun dengan diikuti sertakannya faktor lain, pengaruh tersebut melemah.

Tabel 2 ini untuk menjawab hipotesis utama penelitian, yaitu: apakah terjadi PNS vaksin DPT terhadap kelangsungan hidup anak? Bagaimana peran jenis kelamin pada PNS tersebut pada kelangsungan hidup anak? Ternyata jenis kelamin tidak mempengaruhi kelangsungan hidup anak. Sementara pengaruh protektif DPT tetap signifikan setelah semua variabel penelitian diperhitungkan dalam model 4. Secara rinci pengaruh protektif DPT dapat dilihat dari perhitungan antilogaritma koefisien regresi Cox yang setara dengan RR. Pada tabel tersebut juga disajikan nilai IK 95% (*95% Confidence Interval of RR*) yang dihitung dengan cara yang sama dari koefisien IK batas bawah dan atas.

Pada model 1, DPT dapat menurunkan RR terhadap kematian anak usia 1-24 bulan sekitar 34% (1 dikurangi 0,56 dikalikan 100%). Dengan menambahkan pengaruh BCG pada model 2, pengaruh vaksin DPT turun menjadi menjadi 31%. Angka tersebut kemudian turun menjadi 22 persen pada saat semua vaksin (memasukkan vaksin campak). Pengaruh ini akhirnya menetap sekitar angka tersebut (tepatnya 26%) setelah faktor paritas, pendidikan ibu, dan besarnya anggota rumah tangga diperhitungkan sebagai faktor pengganggu (model 4). Perlu dicatat bahwa faktor kematian saudara

sekandung secara statistik tidak bermakna, meskipun RR angka proteksinya sekitar 23%. Hal ini kemungkinan besar berhubungan dengan kecukupan besar sampel untuk menguji secara statistik pengaruh saudara kandung yang telah meninggal. Faktor besarnya rumah tangga tidak tampak hubungannya dengan kelangsungan hidup anak dan secara statistik tidak bermakna. Konsisten dengan berbagai penelitian tentang kelangsungan hidup bayi, pendidikan ibu dan paritas memiliki pengaruh secara independen terhadap kelangsungan hidup anak.

Dari model 4 tersebut dapat disimpulkan bahwa dampak DPT terhadap mortalitas relatif tidak dipengaruhi oleh keberadaan faktor jenis kelamin dan karakteristik ibu. Dengan demikian hipotesa bahwa DPT memiliki PNS dalam meningkatkan kematian anak, termasuk pengaruh jenis kelamin dapat ditolak dari data empirik ini. Laki-laki dan perempuan sama-sama menerima proteksi terhadap kematian sehingga vaksinasi DPT akan meningkatkan kelangsungan hidup anak di Indonesia.

Pembahasan

Di Kabupaten Purworejo angka kematian karena penyakit diptheria, tetanus dan pertusis sudah sangat rendah.¹⁶ Vaksin DPT tidak memiliki PNS terhadap salah satu jenis kelamin tertentu sehingga konsisten dengan penelitian-penelitian sebelumnya bahwa kematian bayi di Purworejo tidak ada perbedaan antara laki-laki dan perempuan.¹⁷ Pada analisis lebih lanjut ini ternyata masih terbukti bahwa dampak vaksinasi DPT terhadap mortalitas relatif tidak tergantung oleh keberadaan faktor jenis kelamin dan faktor-faktor lainnya, seperti karakteristik ibu. Meskipun DPT pengaruhnya lebih rendah dibanding dengan vaksin BCG, laki-laki dan perempuan sama-sama menerima proteksi terhadap kematian. Secara garis besar dapat dikatakan bahwa vaksinasi DPT akan meningkatkan kelangsungan hidup anak laki-laki dan perempuan di Indonesia. Dengan demikian hipotesa bahwa DPT memiliki PNS dalam meningkatkan kematian anak, termasuk pengaruhnya pada jenis kelamin yang lebih tinggi dapat ditolak.

Penemuan Kristensen *et al.* yang berkaitan dengan pengaruh vaksin DPT jelas bertolak belakang dengan hasil penelitian kami. Vaksin DPT pada penelitian kami terbukti memiliki dampak penurunan

risiko terhadap kematian anak usia 1-24 bulan sekitar 22%-26%, sedangkan penelitian mereka meningkatkan risiko relatif kematian sampai berkisar 1,84 kalinya dengan IK 95%: 1,10-3,10. Peningkatan risiko kematian tersebut diduga karena komponen bahan tambahan aluminium (*adjunct material*) pada vaksin DPT merangsang tumbuhnya immunitas Th2, yang bertanggung jawab pada timbulnya alergi pada populasi di negara-negara barat, sedangkan BCG dan campak meningkatkan immunitas Th1 pada anak-anak.^{1,9}

Hasil penelitian dengan analisis multivariat dengan *survival analysis* ternyata mendukung hasil analisis diskriptif dari tulisan bagian pertama⁴. Hasilnya juga mirip dengan hasil penelitian sebelumnya, yang dilakukan di Papua New Guinea¹⁸ dan Bangladesh.¹⁹ Vaksin DPT memang tidak terbukti memiliki PNS yang menurunkan risiko kematian anak setinggi pengaruh vaksin BCG dan campak, akan tetapi PNS vaksin DPT tidak lebih membahayakan anak-anak anak perempuan dibanding laki-laki. Penemuan 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.²⁰

Pada beberapa penelitian yang dilaporkan sebelumnya pada anak-anak di Afrika, vaksin DPT tidak hanya memiliki PNS meningkatkan mortalitas anak yang mendapat vaksin BCG dan campak, tetapi juga mempengaruhi secara berbeda antara anak-anak laki-laki dan perempuan.^{2,10,12,21,22,23} Hasil penelitian kami tidak ada indikasi adanya perbedaan pengaruh PNS antara anak laki-laki dan perempuan di Kabupaten Purworejo.^{24,25} Seperti telah disampaikan sebelumnya, besar kemungkinannya hal ini terkait dengan tingkat status gizi anak yang berbeda antara anak-anak Purworejo dan Afrika.^{26,27,28} Namun perlu dicatat bahwa penelitian di Cebu, Filipina²⁰ dan Papua New Guinea¹⁸ berbasis dari populasi yang relatif lebih buruk status gizinya dibanding dengan daerah penelitian kami, tetapi hasilnya tidak bertentangan dengan penelitian ini. Hal ini menambah rumit interpretasi perbedaan status gizi anak-anak hubungannya PNS dari DPT.

Menurut petunjuk umum imunisasi, vaksin DPT seharusnya diberikan pada umur 6 minggu. Namun demikian data penelitian ini pada tulisan bagian 1 menunjukkan bahwa 5,5% (313 anak) memperoleh vaksinasi kurang dari 6 minggu dan median umur

vaksinasi DPT adalah 77 hari. Vaksin BCG idealnya diberikan pada waktu sesaat setelah lahir, tetapi kenyataannya rata-rata diberikan lebih dari usia 30 hari dan median umur vaksinasi adalah 49 hari.⁴ Demikian juga median vaksinasi campak adalah 281 hari. Kondisi ini secara teoritis akan sangat mempengaruhi PNS vaksin DPT dalam menurunkan angka mortalitas anak karena terkait dengan pembentukan "*herd immunity*" terhadap vaksin DPT.^{29,30}

Penelitian sebelumnya mengutarakan pentingnya kaitan antara pengaruh vaksin BCG dan campak dengan "*herd immunity*" terhadap vaksin DPT dalam menurunkan risiko kematian anak.¹ Oleh karena itu, urutan kapan vaksin diberikan menjadi salah satu faktor yang dicurigai menyebabkan kenaikan risiko kematian anak akibat vaksinasi DPT. Penelitian ini belum dapat menganalisis lebih lanjut tentang pendapat ini, terutama: bagaimana pengaruhnya apabila DPT atau polio yang diberikan sebelum vaksinasi BCG? dan —bagaimana pengaruhnya apabila imunitas campak sudah ada (baik karena vaksin atau alamiah)? Kesalahan pengambilan kesimpulan penelitian ini dapat dipengaruhi oleh adanya kebenaran teori, apakah urutan vaksinasi BCG, DPT, polio dan campak sesuai dengan urutan mempengaruhi PNS? Bagaimana pula bilamana kurang dari 2/3 populasi kami mendapatkan imunisasi lengkap sedang sisanya hanya sebagian dan tidak berurutan dalam vaksinasinya. Penelitian ini belum dapat menjawab hal tersebut secara sempurna.

Penelitian secara observasional yang kami lakukan tentu tidak terbebas dari sumber-sumber kesalahan dalam data koleksi, sampel dan penyampaian informasi. Meskipun dengan observasi secara longitudinal data umur anak, status vaksinasi, dan status kematian tidak perlu diragukan kebenarannya, tepatnya kapan anak-anak memperoleh jenis vaksin menjadi sumber bias karena kesalahan informasi (*information bias*).³¹ Oleh karena itu, penelitian ini lebih mengutamakan sumber informasi dari data tertulis (dari KMS atau kartu imunisasi) dibanding dengan sumber informasi dari ibu atau keluarga mereka.

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 dibawah pengamatan sampai dengan penelitian berakhir.³¹ Hasil analisis

kami menunjukkan perbedaan tersebut sangat minimal dan bahkan dapat diabaikan dalam penelitian di Kabupaten Purworejo ini.⁴ Karakteristik data umur anak waktu menerima imunisasi tidak berbeda dari kedua kelompok tersebut; dan sudah dikelompokkan menurut umur sesuai dengan anjuran hasil pertemuan tim kelompok kecil WHO. Demikian juga metode analisis statististik yang kami pakai tidak hanya mengandalkan cara-cara diskriptif, tetapi menggunakan teknik analisis multivariabel PHGLM dengan *a time dependent covariate*. Cara ini cukup rumit, tetapi adalah salah satu cara yang paling ideal untuk menguji hipotesa dalam masalah ini.^{7,28} Cara ini lebih aman dalam pengambilan kesimpulan akhir mengingat waktu dilakukannya vaksinasi adalah menjadi *a time dependent covariate* yang menentukan hasil akhir model-model statistik dalam penelitian ini dengan menggunakan PHGLM.^{5,6}

Salah satu isu yang masih harus kami teliti lebih lanjut adalah bagaimana memisahkan anak-anak yang memiliki imunitas terhadap penyakit campak sebelum memperoleh vaksin DPT.²⁸ Data kami secara statistik memiliki besar sampel yang mencukupi untuk mengkaji masalah tersebut akan tetapi memerlukan model yang berbeda dengan analisis ini. Penelitian sebelumnya di Afrika telah mencoba memisahkan pengaruh tersebut karena campak memiliki pengaruh spesifik dan non-spesifik paling besar diantara vaksin-vaksin lainnya.^{3,10,20,21,23}

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan utama penelitian ini adalah bahwa vaksinasi DPT memiliki benefit dalam menurunkan angka kematian anak usia 1-24 bulan, meskipun PNS vaksin tersebut lebih rendah dibanding dengan vaksin BCG. Tidak ada indikasi bahwa vaksin DPT lebih merugikan anak-anak perempuan dibanding laki-laki, tetapi kedua jenis kelamin menikmati benefit yang sama. Penemuan ini konsisten dengan penelitian lain di Indonesia bahwa jenis kelamin bukanlah menjadi salah satu alasan timbulnya bias dalam perawatan dan pengobatan anak sehingga tidak ada perbedaan angka kematian anak laki-laki dan perempuan di Indonesia, khususnya di Kabupaten Purworejo. Kerentanan anak-anak perempuan secara biologis diduga terkait dengan imunitas terhadap campak sebelum divaksinasi DPT. Hasil penelitian ini belum dapat menjawab kebenaran teori tersebut. Untuk itu diperlukan analisis lebih lanjut tentang pengaruh spesifik dan non-spesifik

vaksin DPT, apakah terkait dengan keberadaan imunitas anak terhadap campak. Salah satu caranya ialah memfokuskan penelitian kematian bayi usia 9 bulan ke bawah sebelum bayi-bayi memperoleh vaksinasi campak. Jadi menurunnya pengaruh secara spesifik dan non-spesifik dari vaksin DPT akibat tidak urutnya vaksinasi BCG dan campak masih perlu diteliti lebih lanjut.

Penelitian ini menyarankan agar tidak perlu ada perubahan kebijakan vaksinasi DPT. Tidak ada bukti adanya dampak negatif vaksin DPT kepada semua jenis kelamin, khususnya kepada anak perempuan. Kepada masyarakat umum, terutama ibu-ibu yang sedang hamil dan memiliki anak balita perlu dilakukan pemberian informasi vaksinasi yang lebih rinci, khususnya untuk menangkal rumor-rumor pengaruh negatif vaksin DPT. Diperlukan adanya upaya-upaya khusus agar orang tua mematuhi jadwal urutan imunisasi seperti rekomendasi yang seharusnya, antara lain melalui undang-undang wajib imunisasi, atau setidaknya-tidaknya peraturan yang memiliki dampak positif terhadap kelengkapan dan ketepatan jadwal imunisasi anak-anak.

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 resurvei validasi kematian di lapangan. Penulis secara khusus mengucapkan terima kasih kepada 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 Committee on Vaccine Safety".

KEPUSTAKAAN

1. Aaby P. Is susceptibility to severe infection in low-income countries inherited or acquired? *J. Intern. Med.* 2007;261(2):112-22.
2. 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;311:481-5.
3. 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.
4. Wilopo SA. Estimasi Pengaruh Vaksin DPT Pada Kematian Anak: Analisis deskriptif data survailan demografi dan kesehatan di Kabupaten Purworejo. *BKM* 2008;24(4) Desember:139-50.
 5. Therneau TM, Grambsch PM. *Modelling Survival Data*. New York: Springer-Verlag, 2000.
 6. Venables WN, Ripley BD. *Modern Applied Statistics with S*. 4 th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
 7. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2002;77:393-94.
 8. Cox DR. Regression models and life-tables (with discussion). *J. R. Stat. Soc. B* 1972;34:187-220.
 9. Kristensen I, Aaby P, Jensen H. Vaccinations and child survival: Follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. *BMJ* 2000;321:1435-8.
 10. 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.
 11. Aaby P, Jensen H, Walraven G. Age-specific changes in the female-male mortality ratio related to the pattern of vaccinations: an observational study from rural Gambia. *Vaccine* 2006;24(22):4701-8.
 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. Wilopo SA. *Assessing the impacts of child survival interventions in Indonesia: a new index of health status* [Thesis]. Johns Hopkins, 1990.
 14. *Insightful. S-Plus Manual, Enterprise Version 7.0*. Seattle, Washington, 2005.
 15. McCullagh P, Nelder JA. *Generalized Linear models*. 2nd ed. London: Chapman and Hall, 1989.
 16. Emaningsih, Wilopo SA, Ismail D. Studi validasi autopsi verbal kematian bayi. *BKM* 2008;24(1):27-33.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Wilopo SA, Kusananto H, Wahab A, Rusito H, Kurniawati L. *Tingkat Trend dan Deferensial Kematian Bayi dan Anak serta Angka Harapan Hidup di Kabupaten Purworejo*. *Majalah Kesehatan Masyarakat Indonesia* 1998;12:813-21.
 25. Wilopo SA, Wahab A, Kusananto 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.
 26. 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.
 27. 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.*

- Yogyakarta: Community Health and Nutrition Research Laboratory, 2002:33.
28. 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.
 29. Bart KJ, Lin KF. Vaccine-preventable disease and immunization in the developing world. *Pediatr. Clin. North Am.* 1990;37(3):735-56.
 30. Edwards KM, Decker MD, Mortimer EA. Pertussis Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. Philadelphia: Saunders, 1999:293-344.
 31. Jensen H, Benn CS, Lisse IM, Rodrigues A, Andersen PK, Aaby P. Survival bias in observational studies of the impact of routine immunizations on childhood survival. *Trop. Med. Int. Health* 2007;12(1):5-14.