

# Laporan kasus berbasis bukti

## Perbandingan Efektivitas dan Keamanan Vaksin Pertusis Aselular dan *Whole-cell*

Sendy Tjahjowargo, Hartono Gunardi

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RS Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

**Latar belakang.** Imunisasi merupakan upaya pencegahan terbaik terhadap berbagai penyakit infeksi. Vaksin difteri, tetanus, pertusis *whole-cell* (DTwP) dapat menimbulkan kejadian ikutan pasca imunisasi (KIPI) yang mengkhawatirkan orangtua. Vaksin difteri, tetanus, pertusis aselular (DTaP) memiliki KIPI lebih ringan, tetapi diduga kurang efektif.

**Tujuan.** Mengetahui efektivitas vaksin DTaP dibandingkan dengan vaksin DTwP.

**Metode.** Penelusuran literatur elektronik PubMed dan Cochrane dengan kata kunci "*DTaP/acellular pertussis*", "*DTwP/whole-cell pertussis*", "*children*", "*pertussis*", "*vaccine*" and "*safety/efficacy/effectiveness*" dalam 10 tahun terakhir (2006 – 2016).

**Hasil.** Terdapat dua studi meta-analisis yang membandingkan efektivitas pemberian imunisasi DTwP dan DTaP serta satu studi kasus terkontrol yang membandingkan efek perlindungan jangka panjang pemberian imunisasi DTaP dengan DTwP. Efektivitas vaksin pertusis aselular berkisar 74% (IK95%, 51–86%) – 97% (IK95%, 91–99%). Efektivitas vaksin pertusis *whole-cell* sebesar 94% (IK95%, 88–97%;  $p < 0,0001$ ). Estimasi *effect size* vaksin pertusis aselular untuk melindungi terhadap penyakit pertusis sesuai kriteria WHO adalah sebesar 84% (IK95%, 81–87%); sedangkan untuk vaksin pertusis *whole cell* adalah 94% (IK95%, 88–97%). KIPI vaksin DTaP lebih ringan dan jarang dibandingkan vaksin DTwP.

**Kesimpulan.** Vaksin DTaP dan DTwP mempunyai efektivitas yang sebanding. Vaksin DTwP mempunyai *effect size* yang lebih besar untuk melindungi terhadap penyakit pertusis dan perlindungan jangka panjang yang lebih baik dibandingkan vaksin DTaP. Vaksin DTaP mempunyai KIPI yang lebih ringan dan jarang dibandingkan vaksin DTwP. **Sari Pediatri** 2017;18(5):403-8

**Kata kunci:** pertusis aselular, pertusis *whole-cell*, efektivitas, efikasi, keamanan

## Evidence base case report

### Comparison of Effectiveness and Safety between Acellular Pertussis and Whole-cell Pertussis Vaccine

Sendy Tjahjowargo, Hartono Gunardi

**Background.** Immunization is the best way to prevent various vaccine-preventable diseases. Diphtheria, tetanus and pertussis whole-cell vaccine (DTwP) may cause serious adverse events following immunization. Diphtheria, tetanus and acellular pertussis vaccine has milder adverse effect but presumed to be less effective.

**Objective.** To compare effectiveness of DTwP and DTaP vaccine.

**Method.** Literature search using PubMed and Cochrane electronic database with keywords "*DTaP/acellular pertussis*", "*DTwP/whole-cell pertussis*", "*children*", "*pertussis*", "*vaccine*" and "*safety/efficacy/effectiveness*" in the last 10 years (2006 – 2016).

**Result.** There were two meta-analysis comparing DTwP and DTaP vaccine effectiveness and one case-control study comparing the long-term protection after DTwP and DTaP vaccine. Acellular pertussis vaccine was 74 % (95% CI, 51-86%) – 97% (95% CI, 91-99%) effectiveness (95% CI, 91-99%) and whole-cell pertussis vaccine was 94% effectiveness (95% CI, 88-97%). Effect size estimation of acellular pertussis vaccine to protect against pertussis disease according to WHO definition, was 84% (95% CI, 81-87%); for whole cell pertussis vaccine, the effect size was 94% (95% CI, 88-97%). DTaP had milder and less frequent adverse events than DTwP.

**Conclusion.** DTaP and DTwP vaccine has comparable effectiveness. DTwP vaccine has better effect size for pertussis protection and long-term protection compared to DTaP vaccine. Vaccine DTaP has milder and less frequent adverse events. **Sari Pediatri** 2017;18(5):403-8

**Keywords:** acellular pertussis, whole-cell pertussis, effectiveness, efficacy, safety

---

**Alamat korespondensi:** DR. Dr. Hartono Gunardi, SpA(K). Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RS Cipto Mangunkusumo. Jl. Salemba 6. Jakarta 10430. Email: [hartono@ikafkui.net](mailto:hartono@ikafkui.net)

Imunisasi merupakan upaya pencegahan terbaik terhadap berbagai penyakit infeksi yang dapat dicegah dengan imunisasi (PD3I). Namun, imunisasi tidak lepas dari efek simpang atau yang lebih dikenal dengan sebutan kejadian ikutan pasca imunisasi (KIPI). KIPI umumnya bersifat ringan dan sementara, tetapi sering menimbulkan kekhawatiran orang tua.<sup>1</sup>

Cakupan imunisasi difteri, tetanus dan pertusis (DTP) nasional tahun 2013 menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) adalah sebesar 75,6%, cakupan tersebut meningkat dari data tahun 2010 yang hanya sebesar 61,9%.<sup>2</sup> Imunisasi merupakan upaya pencegahan yang efektif dalam mengontrol dan mengeliminasi beberapa penyakit infeksi yang mengancam nyawa.<sup>3</sup>

Pertusis atau batuk rejan adalah suatu penyakit akut yang disebabkan oleh bakteri *Bordetella pertussis*. Sebelum vaksin pertusis ditemukan, pertusis merupakan penyakit tersering dan salah satu penyebab kematian anak.<sup>4</sup> Dengan imunisasi pertusis, insidens pertusis menurun dari sekitar 355.000 kasus per tahun menjadi hanya sekitar 5.000 kasus per tahun.<sup>5</sup>

Vaksin pertusis *whole-cell* berhubungan dengan KIPI yang beragam antara lain menangis terus menerus selama 3 jam atau lebih (*inconsolable crying*), kejang, kejadian hipotonik–hiporesponsif dan ensefalopati. Adanya data KIPI pada susunan saraf pusat tersebut pada penggunaan DTWP mendorong banyak peneliti untuk memproduksi vaksin pertusis lain yang memiliki KIPI lebih ringan dan jarang, tetapi tetap memberikan efek perlindungan yang baik. Jepang berhasil menemukan vaksin pertusis lain yang dikenal dengan vaksin pertusis aselular pada tahun 1981. Pada tahun 1990-an, Amerika mengganti vaksin DTWP menjadi DTaP dengan alasan keamanan vaksin yaitu efek simpang yang lebih ringan.<sup>6</sup>

Di negara berkembang, WHO mencatat insidens pertusis yang tinggi pada bayi tidak diimunisasi dan insidens yang meningkat pada usia remaja.<sup>7</sup> Vaksin pertusis tidak diberikan secara terpisah melainkan diberikan dalam bentuk gabungan dengan vaksin difteri dan tetanus. Perbedaan vaksin DTaP dan DTWP adalah pada antigen pertusis. DTWP mengandung seluruh sel kuman pertusis sedangkan DTaP hanya mengandung beberapa 2-5 antigen kuman pertusis. Sajian kasus ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas dan keamanan vaksin pertusis aselular (aP) dengan pertusis *whole-cell* (wP).

## Kasus

Seorang bayi perempuan, A, usia kronologis 3 bulan 1 hari dibawa ke Poliklinik Tumbuh Kembang RSCM untuk imunisasi DTP 1 dan polio 1. Bayi A, lahir spontan, usia gestasi 32 minggu, berat badan lahir 1700 gram. Saat pemeriksaan bayi tidak ada keluhan demam, tidak ada batuk pilek ataupun keluhan lainnya. Bayi telah mendapatkan imunisasi hepatitis B1, polio 0 dan BCG. Tidak ada KIPI yang dikeluhkan dari imunisasi sebelumnya. Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum baik, tidak tampak sakit, kompos mentis, berat badan 4560 gram, panjang badan 52,3 cm, dan lingkar kepala 37 cm (normosefali). Status gizi baik. Tanda vital dalam batas normal. Perkembangan anak sesuai usia. Ibu bayi khawatir terhadap KIPI yang mungkin timbul dengan pemberian vaksin DTWP dan menanyakan bila menggunakan vaksin DTaP apakah efektivitasnya lebih rendah daripada vaksin DTWP. Ibu bayi mendapatkan edukasi tentang KIPI yang mungkin terjadi dan tindakan yang harus dilakukan. Ibu bayi akhirnya setuju untuk mendapatkan imunisasi DTWP-hepatitis B-Hemophilus influenza tipe B (DTWP-HB-Hib) serta polio oral.

## Masalah klinis

Banyak negara, termasuk Amerika, yang menganjurkan pemberian imunisasi DTP dengan kandungan pertusis aselular.<sup>4,7</sup> Amerika yang sudah menggunakan DTaP dalam program imunisasi nasional mengalami wabah pertusis pada tahun 2010–2011. Kejadian tersebut menimbulkan pertanyaan klinis sebagai berikut: Apakah DTaP memiliki efektivitas yang lebih rendah dibandingkan DTWP? Bila diberikan DTWP, apakah KIPI DTWP dapat ditolerir anak?

## Metode penelusuran

Untuk menjawab pertanyaan di atas, pencarian pustaka dilakukan dengan menelusuri literatur secara *online*, menggunakan instrumen pencari *Pubmed* dan *Cochrane*. Kata kunci yang digunakan adalah DTaP/*acellular pertussis*, DTWP/*whole-cell pertussis*, *children*, *pertussis*, *vaccine* dan *safety/efficacy/effectiveness*. Dalam jangka waktu 10 tahun terakhir diperoleh 86 artikel. Setelah dilakukan telaah lebih lanjut terhadap judul

dan abstrak didapatkan 16 artikel yang relevan dengan pertanyaan klinis. Dari 16 artikel tersebut dilakukan skrining duplikasi dan diseleksi dengan kriteria eksklusi (tidak dilakukan pada orang dewasa atau hewan) sehingga pada akhirnya dipilih 3 artikel yang akan dibahas. *Level of evidence* ditentukan berdasarkan klasifikasi *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.<sup>8</sup>

## Hasil penelusuran

Terdapat dua studi meta-analisis yang membandingkan efikasi pemberian imunisasi DTwP dan DTaP serta satu studi kasus terkontrol yang membandingkan efek perlindungan jangka panjang pemberian imunisasi DTwP dan DTaP (Tabel 1).

Studi Fulton dkk<sup>9</sup> merupakan studi telaah sistematik dan meta-analisis untuk membandingkan efikasi atau efektivitas vaksin pertusis aselular dibandingkan dengan pertusis *whole-cell*. Luaran utama adalah kasus pertusis klinis sesuai dengan batasan World Health Organization (WHO) yaitu batuk paroksismal selama lebih atau sama dengan 21 hari. Meta-analisis terhadap 18 studi yang dianalisis menunjukkan efikasi vaksin pertusis aselular sebesar 84% (IK95%, 81–87%;  $p < 0,0001$ ). Dari lima studi yang dimasukkan dalam studi efektivitas vaksin pertusis aselular efektivitas sebesar 74% (IK95%,

51–86%) sampai dengan 97% (IK95%, 91–99%). Adapun efektivitas vaksin pertusis *whole-cell* dinilai dari 3 studi yang sesuai kriteria penelitian dan didapatkan efektivitas vaksin pertusis *whole-cell* sebesar 94% (IK95%, 88–97%;  $p < 0,0001$ ).<sup>9</sup>

Untuk estimasi *effect size* digunakan kriteria CHERG dan diperoleh estimasi *effect size* vaksin pertusis aselular untuk melindungi terhadap penyakit pertusis sesuai kriteria WHO adalah sebesar 84% (IK95%, 81–87%); sedang untuk vaksin pertusis *whole cell* adalah sebesar 94% (IK95%, 88–97%).<sup>9</sup> Penelitian meta-analisis ini menyimpulkan bahwa vaksin pertusis *whole cell* dan aselular melindungi terhadap pertusis, tetapi vaksin pertusis aselular yang dinilai memperlihatkan proteksi jangka pendek yang lebih rendah dibandingkan dengan vaksin pertusis *whole cell*.<sup>9</sup>

Studi McGirr dan Fisman<sup>10</sup> merupakan studi meta-analisis untuk menilai durasi kekebalan terhadap pertusis setelah imunisasi DTaP. Telaah ini dilakukan pada data peningkatan insidens pertusis setelah era vaksin pertusis aselular, yang mungkin disebabkan oleh penurunan efek protektif vaksin. Meta-analisis yang menelaah 11 artikel ini menemukan bahwa risiko kejadian pertusis meningkat 1,33 kali setiap tahun setelah pemberian DTaP terakhir (OR 1,33; IK95%, 1,23–1,43). Apabila efikasi vaksin DTaP adalah 85% maka hanya 10% anak yang mendapatkan DTaP

Tabel 1. Luaran pasien dengan imunisasi DTwP dan DTaP

Uji klinis	<i>Level of evidence</i>	Jumlah studi/ subjek	Intervensi	Luaran	Hasil
Fulton dkk <sup>9</sup> (2016)	1a	18	DTaP vs DTwP	Efek perlindungan dengan vaksin pertusis aselular lebih rendah dari vaksin <i>whole-cell</i> .	Pertusis aselular: Efikasi 84% (IK 95%, 81–87%; $p < 0,0001$ ) Efektivitas 74% (IK 95%, 51–86%) Pertusis <i>whole-cell</i> : Efektivitas 94% (IK 95%, 88–97%)
McGirr dan Fisman <sup>10</sup> (2014)	1a	11	DTaP	Vaksin pertusis aselular memberikan perlindungan hingga 8,5 tahun hanya pada 10% subjek.	OR 1,33; IK 95%: 1,23-1,43
Klein dkk <sup>11</sup> (2013)	3a	1037	DTaP vs DTwP	Remaja yang mendapatkan imunisasi DTwP lebih terlindung dari pada yang menerima DTaP selama kejadian luar biasa pertusis	OR 5,63; IK 95%: 2,55-12,46; $p < 0,0001$

OR= odds ratio, RR=relative risk, IK=indeks kepercayaan

memiliki kekebalan protektif setelah 8,5 tahun dari dosis vaksinasi pertusis terakhir.

Studi Klein dkk<sup>11</sup> merupakan studi kasus terkontrol yang membandingkan efektivitas vaksin pertusis aselular dan *whole-cell* pada remaja usia 10-17 tahun. Penelitian ini dilakukan setelah wabah pertusis di Amerika pada tahun 2010-2011. Penelitian tersebut membagi individu yang memiliki hasil tes *polymerase chain reaction* (PCR) pertusis negatif dan positif dengan kelompok kontrol pada Januari 2010 sampai dengan Desember 2011. Pada penelitian ini didapatkan remaja yang mendapatkan 4 dosis DTwP memiliki hasil PCR pertusis positif lebih sedikit dibandingkan dengan remaja yang mendapatkan 4 dosis DTaP (OR 5,63; IK95% 2,55-12,46;  $p < 0,0001$ ) ataupun gabungan antara DTwP dan DTaP (OR 3,77; IK95% 1,57-9,07).<sup>11</sup> Penurunan jumlah dosis DTwP yang diberikan berkaitan dengan peningkatan risiko pertusis ( $p < 0,0001$ ). Penelitian ini menyimpulkan bahwa remaja yang menerima vaksin DTwP semasa kanak-kanak memiliki efek perlindungan yang lebih baik dibanding anak yang menerima vaksin DTaP.<sup>11</sup>

## Pembahasan

Imunisasi merupakan proses seseorang menjadi kebal atau imun terhadap suatu penyakit infeksi yang dapat dicegah dengan imunisasi yaitu dengan pemberian vaksin. Vaksin akan menstimulasi sistem imun tubuh seseorang untuk melindungi orang tersebut terhadap infeksi atau penyakit tertentu. Imunisasi merupakan suatu upaya kesehatan yang terbukti dapat mengendalikan dan mengeleminasi penyakit infeksi yang dapat dimengancam jiwa. Imunisasi dapat

mencegah sekitar 2 sampai 3 juta kematian pertahun dan terjangkau dari segi biaya, tanpa harus mengubah gaya hidup. Oleh karena itu, imunisasi merupakan upaya pencegahan penyakit infeksi menuju masa depan anak yang lebih sehat.<sup>3</sup>

Pertusis atau *whooping cough* merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Bordetella pertusis*. Bakteri ini merupakan kokobasilus gram-negatif yang menginfeksi lapisan mukosa dari saluran pernapasan. Penyebaran terjadi melalui *droplet* seseorang yang terinfeksi. Setelah masa inkubasi yang terjadi selama 7–10 hari, pasien akan mengalami batuk dan radang pada saluran pernapasan atas. Dalam waktu 1–2 minggu batuk menjadi lebih berat dan ditandai dengan bunyi *whoop* yang klasik. Pertusis merupakan penyebab penting kematian anak dibawah 1 tahun di seluruh dunia dan terus menjadi masalah kesehatan bahkan di negara yang memiliki cakupan imunisasi yang tinggi. Oleh karena itu, dibutuhkan pemberian vaksin untuk meningkatkan daya tahan tubuh mereka. Pada tahun 1950-1960-an sejak adanya pengenalan vaksinasi pertusis pada negara-negara industri, insidens pertusis dan mortalitas karena pertusis mengalami penurunan yang dramatis (>90%), sehingga pada tahun 1974 vaksin pertusis ditetapkan sebagai bagian pada program perluasan imunisasi WHO.<sup>7</sup>

Penggunaan vaksin akan menimbulkan kejadian ikutan pasca imunisasi (KIPI) yang dapat berupa reaksi lokal dan/atau reaksi sistemik. Reaksi lokal KIPI pertusis adalah indurasi kulit, bengkak, ruam kemerahan, dan nyeri pada daerah suntikan. Reaksi sistemik KIPI pertusis dapat berupa KIPI yang ringan atau berat seperti iritabel, rewel, demam, kejang dll. Hal ini yang menjadi pertimbangan ditemukannya vaksinasi yang memiliki efektivitas dan keamanan yang lebih baik.<sup>1,12</sup>

Tabel 2. Efek samping serius setelah penyuntikan vaksin DTP

Deskripsi	Vaksin DTaP	Vaksin DTwP
Berteriak atau menangis Terus menerus	0-0,2 per 100	3,5 per 100
Kejadian hipotonus Hiporesponsif	14-62 per 100.000	57-250 per 100.000
Kejang	0,5 per 100.000	6 per 100.000
Ensefalopati	Tidak terdokumentasi	0,3-5,3 per 1.000.000
Anafilaksis	Tidak terdokumentasi	1,3 per 1.000.000

World Health Organization. Information sheet observed rate of vaccine reactions diphtheria, pertussis, tetanus vaccines. Geneva. 2014.<sup>12</sup>

Banyak negara, baik di negara maju maupun di negara sedang berkembang, menggunakan vaksin pertusis aselular pada program imunisasi nasional.<sup>5-7,13</sup> Namun, pada tahun 2010–2011, wabah pertusis terjadi sehingga menimbulkan pertanyaan tentang efektivitas terhadap vaksin DTaP tersebut.

Penelitian yang dilakukan untuk menilai efektivitas vaksin DTaP telah banyak dilakukan sehingga Fulton dkk dan McGirr dkk melakukan telaah meta-analisis. Efektivitas vaksin pertusis aselular berkisar antara 74% (IK95%, 51-86%) sampai dengan 97% (IK95%, 91-99%) yang mirip dengan efektivitas vaksin pertusis *whole cell* sebesar 94% (IK95%, 88-97%). Namun, *effect size* vaksin pertusis aselular untuk melindungi terhadap penyakit pertusis sesuai kriteria WHO (batuk paroksismal  $\geq 21$  hari) lebih kecil dibandingkan dengan vaksin pertusis *whole-cell*, yaitu 84% (IK95%, 81–87%) untuk pertusis aselular sedangkan untuk vaksin pertusis *whole cell* adalah 94% (IK95%, 88–97%).<sup>9</sup>

Berdasarkan telaah mereka didapatkan bahwa pada anak yang mendapatkan vaksin DTaP, hanya 10% yang masih memiliki efek protektif setelah 8,5 tahun sejak pemberian imunisasi DTaP terakhir dan probabilitas terinfeksi pertusis meningkat 1,33 kali setiap tahun setelah imunisasi DTaP terakhir.<sup>10</sup>

Penelitian oleh Klein dkk<sup>11</sup> yang dilakukan untuk menilai efektivitas pada remaja juga mengemukakan bahwa remaja yang menerima vaksin DTwP pada masa kanak-kanak lebih terlindung pada saat terjadi wabah pertusis dibandingkan dengan mereka yang menerima vaksin DTaP. Penelitian oleh Klein dkk dan Witt dkk pada tahun 2012 mengemukakan bahwa penurunan antibodi pada individu yang diberikan DTaP lebih cepat dibandingkan DTwP.<sup>14,15</sup>

Pada kasus bayi perempuan di atas, diberikan vaksin kombinasi DTwP (DTwP-HB-Hib) karena mempertimbangkan efek proteksi yang lebih besar dan risiko KIPi berat yang kecil. Meskipun berdasarkan literatur didapatkan efek simpang DTwP lebih besar dari DTaP, tetapi pada penelitian yang dilakukan di Jakarta dan Bandung pada 600 bayi usia 6–11 minggu didapatkan hasil yang cukup aman dan tidak ditemukan KIPi serius seperti ensefalopati, kejadian hipotonik/hiporesponsif maupun kejang.<sup>16</sup> KIPi yang terbanyak adalah bengkak ringan (25%) yang akan sembuh tanpa pengobatan dan demam ringan (20%). Dengan pemberian DTwP risiko infeksi pertusis menjadi lebih rendah dan jangka waktu perlindungan lebih lama dibandingkan dengan pemberian DTaP.

## Kesimpulan

Vaksin DTaP dan DTwP terbukti bermanfaat dalam pencegahan infeksi pertusis dan mempunyai efektivitas yang sebanding. Vaksin DTaP mempunyai keunggulan yaitu KIPi vaksin DTaP lebih ringan dan lebih jarang dibandingkan vaksin DTwP. Vaksin DTwP tetap dapat diberikan karena terbukti cukup aman pada anak Indonesia dan KIPi yang terjadi relatif ringan dan bersifat sementara. Vaksin DTwP mempunyai keunggulan yaitu *effect size* vaksin DTwP dalam mencegah pertusis lebih tinggi dan perlindungan jangka panjang yang lebih baik dibandingkan vaksin DTaP.

## Daftar pustaka

1. WHO. Supplementary information on vaccine safety: background rates of adverse events following immunization. WHO Department of Vaccine and Biological. Geneva: WHO;2000.
2. Pusat data dan informasi Kementerian Kesehatan RI. Situasi dan analisis imunisasi. 2014 [diakses tanggal 3 November 2016]. Didapat dari: <http://www.pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-imunisasi.pdf>.
3. World Health Organization. Health topics: Immunization. 2016. Diakses tanggal 3 November 2016. Didapat dari: <http://www.who.int/topics/immunization/en/>.
4. Hadinegoro SRS, Ismoedijanto, Tumbelaka AR. Difteria, tetanus, pertusis. Dalam: Ranuh IGN, Suyitno H, Hadinegoro SRS, Kartasmita CB, Ismoedijanto, Soedjatmiko, penyunting. Pedoman imunisasi di Indonesia. Edisi 4. Jakarta: Satgas Imunisasi Ikatan Dokter Anak Indonesia;2014.h.271-83.
5. American Academy of Pediatrics. Pertussis. Dalam: Pickering L, Baker CJ, Kimberlin D, Long SS. Red Book: 2012 report of the committee on infectious diseases. Edisi ke-29. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics;2012.h.553-66.
6. Pertussis vaccination: acellular pertussis vaccine for the fourth and fifth doses of the DTP series update to supplementary ACIP statement. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 1992;41(RR-15):1–5.
7. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015. Wkly Epidemiol Rec 2015;90:433-60.
8. Oxford Centre of Evidence-Based Medicine. Levels

- of evidence. Diakses pada tanggal 10 Oktober 2016. Didapat dari: <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>.
9. Fulton TR, Phadke VK, Orenstein WA, Hinman AR, Johnson WD, Omer SB. Protective effect of contemporary pertusis vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Clin Inf Dis* 2016;62:1100-10.
  10. McGirr A, Fisman D. Duration of pertusis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015;135:331-43.
  11. Klein N, Bartlett J, Fireman B, Rowhani-Rahbar A, Baxter R. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. *Pediatrics* 2013;131:1716-22.
  12. World Health Organization, Global Vaccine Safety. Information sheet: observed rate of vaccine reactions: diphtheria, pertussis, tetanus vaccines. 2014. Diakses tanggal 3 November 2016. Didapat dari: [www.who.int/entity/vaccine\\_safety/initiative/tools/DTP\\_vaccine\\_rates\\_information\\_sheet.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/vaccine_safety/initiative/tools/DTP_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1)
  13. Vaccination Schedule by the Ministry of Health Malaysia. Diakses 7 November 2016. Didapat dari: <http://infomed.com.my/vaccination-in-malaysia>.
  14. Klein N, Bartlett J, Fireman B, Rowhani-Rahbar A, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Eng J Med* 2012;367:1012-9.
  15. Witt MA, Katz PH, Witt DJ. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin Infect Dis* 2012;54:1730-5.
  16. Rusmil K, Gunardi H, Fadlyana E, Soedjatmiko, Damayanti M, Sekartini R, dkk. The immunogenicity, safety, and consistency of an Indonesia combine DTP-HB-Hib vaccine in expanded program on immunization schedule. *BMC Pediatr* 2015;15:219.