

PENGARUH UMUR TERHADAP HASIL GUNA IMUNISASI DASAR BATUK-REJAN DENGAN VAKSIN DPT.

Dyah W. Isbagio*, Eko Suprijanto*, Muljati Prijanto*,
Hanny Ruspandi**, Endang Wredati***,
Rini Pangastuti*, Dewi Parwati*

ABSTRACT

A retrospective study of the influence of age on the efficacy of primary immunization against pertussis was done in Tulangan district, Sidoarjo, Surabaya.

Five hundreds and seventy children under ten months of age with various vaccination status and 157 children under three years of age as a control group were taken as samples.

Adjuvanted "whole-cell pertussis-vaccine", made by Bio Farma, was used in the study. One tenth of finger blood or toe blood were taken by heparinized capillary pipet for the examination of agglutinin titres against pertussis.

Serological examination by micro-agglutination test, showed there was no significant differences in the antibody production following administration of 1, 2 and 3 shots of DPT vaccine among children of 0-2 months, 3-6 months and 7-10 months.

The results suggested that the administration of primary DPT vaccine to babies as early as 4 weeks old is effective and can be recommended.

PENDAHULUAN

Pertusis adalah suatu penyakit akut saluran pernapasan yang banyak didapat anak-anak balita dan dapat dicegah dengan imunisasi². Untuk mencapai "Health for all by the year 2000", menurut rekomendasi WHO, anak-anak pada umur satu tahun sebaiknya telah mendapat imunisasi dasar DPT sebanyak 3 dosis dengan selang waktu di antara dosis penyuntikan sekurang-kurangnya 4 minggu. Umur pada saat vaksinasi pertama adalah 3 bulan, karena di bawah umur tersebut sistem imunitasnya belum berkembang dan masih memiliki antibodi maternal⁶.

Untuk negara yang sedang berkembang, dengan frekuensi kunjungan juru imunisasi yang kurang memadai, batasannya tenaga, tingginya tingkat migra-

si, pusat kesehatan yang terpencar-pencar letaknya, pemberian vaksinasi seperti di atas amat sulit dilaksanakan^{1,5,8,13}. Syarat mutlak untuk keberhasilan program adalah tingginya persentase populasi target yang harus dicakup yaitu sebesar 80% atau lebih, sehingga sirkulasi kuman patogen dapat diputuskan³. Untuk mencapai cakupan imunisasi yang cukup besar, sebaiknya vaksinasi diberikan seefisien mungkin¹³. Karena itu Pengembangan Program Imunisasi (PPI) di Indonesia terhadap pertusis dilakukan pada anak-anak umur 3-14 bulan dengan selang waktu di antara dosis penyuntikan 1-3 bulan. Untuk daerah pedesaan dan tempat yang sulit dicapai diberikan 2 dosis vaksin DPT sedang untuk daerah wabah polio dan perkotaan diberikan 3 dosis vaksin DPT. Vaksinasi dilakukan secara statis dan aktif^{2,18}.

* Pus Lit Peny Menular, Badan Lit Bang Kesehatan.

** Seksi Imunisasi, P2PLP, Propinsi Jawa Timur, Surabaya.

*** Pus Kes Mas Tulangan, Sidoarjo, Surabaya.

Hasil guna vaksinasi dapat diukur secara serologis. Untuk vaksinasi pertusis, tehnik mikro-aglutinasi digunakan untuk mengukur titer antibodi-aglutinin di dalam serum. Antibodi-aglutinin ini lebih berhubungan erat dengan nilai proteksinya bila dibandingkan dengan antibodi lainnya^{4,6,7,10}. Individu dengan titer 1/320 atau lebih tidak akan terserang penyakit ini. Walaupun demikian individu dengan titer 1/10 masih dapat pula terhindar dari penyakit ini walaupun ada kontak langsung dengan penderita^{6,10,11,13,16}. Telah dilaporkan bahwa tidak terdapat perbedaan hasil guna serologis antara penyuntikan DPT dengan 2 dosis atau 3 dosis^{1,9,15}.

Pengaruh umur pada hasil guna imunisasi dasar pertusis dengan vaksin DPT belum diketahui dengan pasti. Berdasarkan penelitian yang dilakukan penulis secara retrospektif terdapat cukup banyak bayi yang sudah diimunisasi pada umur di bawah 3 bulan. Karena itu penulis berusaha untuk menguraikan pengaruh umur pada hasil guna imunisasi dasar pertusis dengan vaksin DPT. Akan dilihat besarnya perlindungan terhadap pertusis secara serologis pada waktu-waktu tertentu setelah imunisasi, dibandingkan dengan kelompok kontrol yang belum mendapat vaksinasi DPT.

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini merupakan bagian dari evaluasi serologis dari imunisasi pertusis dengan vaksin DPT 2 atau 3 dosis. Penelitian ini dilakukan secara retrospektif di kecamatan Tulangan, kabupaten Sidoarjo, Surabaya yang terdiri atas 22 desa dengan populasi sekitar 55.000 jiwa. Daerah ini dipilih dengan pertimbangan sebagai berikut : telah mengikuti PPI, selama 5 tahun terakhir rantai dingin penyimpanan vaksin cukup baik dan

cakupan imunisasinya cukup tinggi, ketersediaan penduduk setempat untuk bekerja sama demi suksesnya penelitian ini dan nisbah kesakitan batuk rejananya cukup rendah.

Penelitian dilakukan dengan cara melakukan sensus pada 1268 sampel anak usia batita, kemudian dipilih anak yang pada waktu itu berumur 0-10 bulan dengan berbagai macam status vaksinasi, dengan selang waktu di antara dosis penyuntikan 1-3 bulan. Kemudian dilakukan pengelompokan anak berdasarkan :

- status vaksinasinya
- jarak antara pengambilan darah dengan vaksinasi terakhir
- umur bayi pada saat menerima vaksinasi pertama.

Vaksinasi dilakukan dengan menggunakan vaksin DPT, "whole-cell pertussis-vaccine" yang mengandung adjuvant AIP04 sebagai adsorbentnya, buatan Perum. Bio Farma, dengan penyuntikan 0.5 ml setiap dosisnya secara intramuskuler.

Pengambilan darah dilakukan pada jari tangan atau kaki sebanyak 0.1 ml menggunakan pipet kapiler yang telah mengandung heparin. Darah kemudian dimasukkan ke dalam tabung *vinyl* berukuran 5 ml yang berisi 0.2 ml larutan garam fosfat. Sera yang telah dipisahkan selanjutnya disimpan pada temperatur -20°C sampai waktu pemeriksaan.

Pemeriksaan darah dilakukan dengan cara mengukur kadar aglutinin terhadap kuman *Bordetella pertussis* dengan tehnik mikroaglutinasi. Antigen dibuat dari kuman *B. pertussis* strain 18-323 yang mengandung 10^{10} organisme/ml. Sera yang mengandung aglutinin terhadap *B. pertussis* strain Tohama, digunakan sebagai kontrol positif. Titer 1/10 dianggap sebagai batas minimal kadar aglutinin positif dan titer 1/320 sebagai

batas minimal kadar aglutinin protektip^{10,11}.

Titer aglutinin masing-masing kelompok umur dinyatakan dengan "geometric mean" dan dihitung persentase nilai proteksinya.

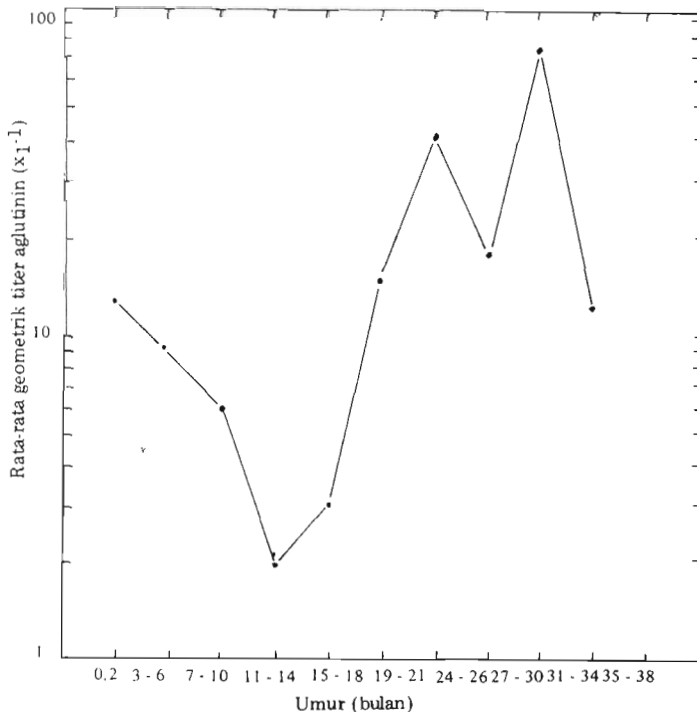
HASIL

Dari 1268 sampel anak batita tadi, terpilih 570 anak dengan umur pada waktu vaksinasi pertama 4 minggu — 10 bulan. Perinciannya adalah sebagai berikut: 156 anak mendapat 1 dosis vaksin DPT, masing-masing terdiri dari anak yang berumur 0—2 bulan, 3—6 bulan dan 7—10 bulan adalah 23, 97 dan 36 anak. Anak dengan DPT 2 dosis, 216, masing-masing 40, 140 dan 36 anak dan 198 anak dengan 3 dosis vaksin

DPT masing-masing terdiri dari 45, 121 dan 32 anak. Hal ini berarti bahwa 63% bayi divaksinasi pada umur 3—6 bulan, 19% pada umur 7—10 bulan dan 18% bayi-bayi telah diimunisasi pada usia kurang dari 3 bulan, dengan umur termuda pada kelompok ini 4 minggu. Sedang pada 157 anak kelompok kontrol terdiri dari anak yang berumur 0—2 bulan, 3—6 bulan, 7—10 bulan, 11—14 bulan, 15—18 bulan, 19—22 bulan, 23—26 bulan, 27—30 bulan, 31—34 bulan dan 35—36 bulan masing-masing 3, 19, 17, 17, 13, 20, 30, 18 dan 3 anak.

Titer aglutinin positif terhadap pertusis pada kelompok kontrol telah didapat sejak bayi usia lahir. Titer ini akan bertambah rendah dengan bertambahnya usia bayi, kemudian akan naik kembali dengan dimulainya bayi berhubungan dengan dunia luar atau usia bermain (Gambar 1).

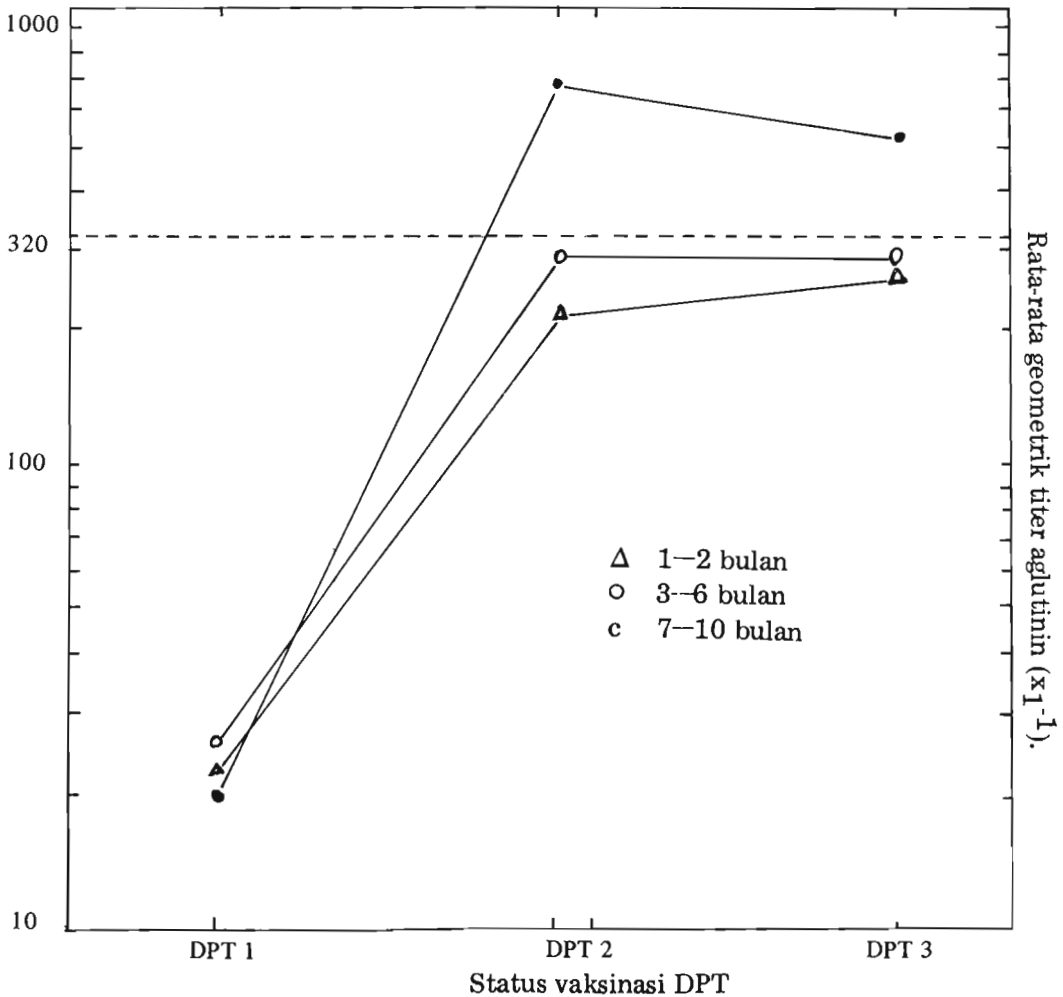
Gambar 1 . Titer aglutinin terhadap pertusis pada 157 anak batita kec. Tulangan yang belum pernah menerima vaksinasi DPT, 1984.



Pengaruh umur vaksinasi terhadap pembentukan aglutinin bagi pertusis yang diukur pada 0-5 bulan pasca vaksinasi tidak berbeda nyata. Gambaran polanya sebagai berikut: pada DPT 1 dosis didapat titer antibodi pada umur 0-2, 3-6 dan 7-10 bulan sebesar 23^{-1} , 26^{-1} dan 20^{-1} , DPT 2 dosis masing-masing sebesar 217^{-1} , 290^{-1} dan 669^{-1} , sedang DPT 3 dosis masing-masing sebesar 265^{-1} , 298^{-1} dan 533^{-1} . Bila dibanding-

kan dengan 2 atau 3 dosis vaksinasi DPT, bayi dengan status 1 dosis vaksinasi DPT, tidak mempunyai makna yang berarti (Gambar 2). Sero-konversi dari status 2 dosis vaksinasi dan 3 dosis vaksinasi, masing-masing 56%, 66%, 50% dan 55%, 60%, 73% pada kelompok anak usia 0-2 bulan, 3-6 bulan dan 7-10 bulan (Tabel).

Gambar 2 . Pengaruh umur vaksinasi terhadap pembentukan aglutinin terhadap pertusis pada 0-5 bulan setelah vaksinasi DPT* pada 570 anak batita kec. Tulangan, 1984



* Interval vaksinasi 1-3 bulan

Tabel 1 : Pengaruh umur vaksinasi terhadap sero-konversi* diukur pada 0-5 bulan setelah vaksinasi DPT pada 181 anak batita kec. Tulangan, 1984.

Kelompok Umur Vaksinasi	Status vaksinasi			
	DPT-2		DPT-3	
	n	%	n	%
0 - 2 bulan	14/25	56	12/22	55
3 - 6 bulan	37/56	66	32/53	60
7 - 10 bulan	5/10	50	11/55	73

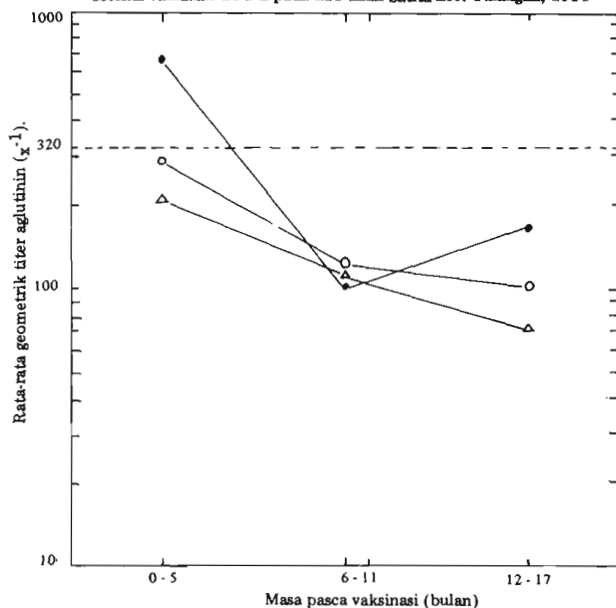
$p > 0.1$

* Jumlah anak yang memiliki titer aglutinin protektip ($\geq 320^{-1}$)
 n = Jumlah sampel.

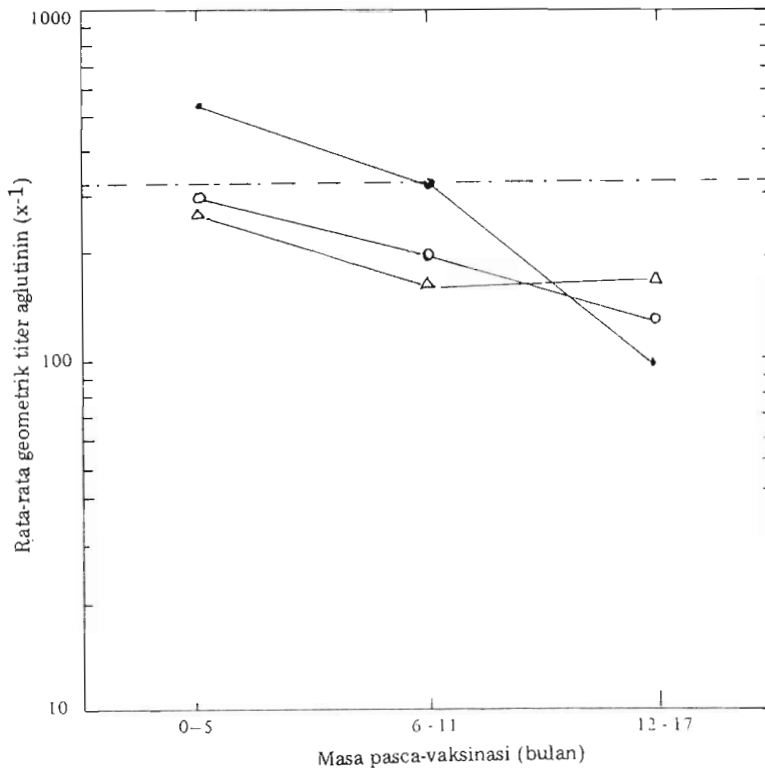
Penurunan titer aglutinin rata-rata pada masing-masing kelompok umur 0-2, 3-6 dan 7-10 bulan pada 2 atau 3 dosis vaksinasi DPT menunjukkan pola yang hampir bersamaan (Gambar 3 dan 4). Tetapi titer aglutinin yang masih mempunyai nilai proteksi pada kelom-

pok 3 dosis vaksinasi DPT masih lebih tinggi dengan bertambah panjangnya masa pasca vaksinasi. Tetapi hal ini dapat diabaikan karena bayi akan di-booster setahun setelah vaksinasi yang terakhir (Tabel 2 dan 3).

Gambar 3 : Pengaruh umur vaksinasi terhadap penurunan titer aglutinin setelah vaksinasi DPT-2 pada 216 anak batita kec. Tulangan, 1984



Gambar 4 . Pengaruh umur vaksinasi terhadap penurunan titer aglutinin setelah vaksinasi DPT-3 pada 198 anak batita kec. tulangan, 1984



Tabel 2 : Pengaruh umur vaksinasi terhadap penurunan sero-konversi* pada 216 anak batita kec. Tulangan setelah vaksinasi DPT-2, 1984

Kelompok umur Vaksinasi	masa pasca-vaksinasi (bulan)					
			6-11		12-17	
	n	%	n	%	n	%
0-2 bulan	14/25	56	1/4	25	2/11	19
3-6 bulan	37/56	66	21/57	37	5/27	19
7-10 bulan	5/10	50	1/13	7	4/13	31

$p > 0.1$

* Jumlah anak yang memiliki titer aglutinin protektip ($\geq 320^{-1}$)

n = Jumlah sampel.

Tabel 3 . Pengaruh umur vaksinasi terhadap penurunan sero-konversi*) pada 198 anak batita kec. Tulangan setelah vaksinasi DPT-3, 1984

Kelompok Umur Vaksinasi	masa pasca-vaksinasi (bulan)					
	0-5		6-11		12-17	
	n	%	n	%	n	%
0-2 bulan	12/22	55	6/13	46	3/10	30
3-6 bulan	32/53	60	10/28	36	15/40	38
7-10 bulan	11/15	73	8/11	73	0/6	0

* Jumlah anak yang memiliki titer aglutinin protektip ($\geq 320^{-1}$)
n = Jumlah sampel.

PEMBAHASAN

Kelompok kontrol pada penelitian ini telah menunjukkan titer positif yaitu titer 13^{-1} pada bayi umur 0-2 bulan, menjadi 9^{-1} dan 6^{-1} pada umur 3-6 bulan dan 7-10 bulan, akhirnya menjadi 2^{-1} pada usia 11-14 bulan. Titer ini disebabkan masih adanya antibodi maternal. Titer akan menurun dengan bertambahnya umur bayi. Hal ini sesuai dengan penelitian prospektif yang pernah dilakukan oleh Soewarno TI dkk, 1985¹⁷ pada 2 Rumah Bersalin di Jakarta.

Memang terdapat transmisi antibodi terhadap pertusis secara transplasental, yang menurut dugaan dari Wilkins J et al (1971), antibodi dalam bentuk IgG ini memang dapat melalui "barrier" plasenta pada waktu bulan-bulan terakhir kehamilan. Karena kurang cukupnya antibodi ini, titernya amat rendah, yaitu hanya 1% yang mempunyai titer

80^{-1} atau lebih¹⁸. Anak pada umur 15-18 bulan akan mengalami kenaikan titer menjadi 3^{-1} . Kemudian menjadi 15^{-1} , 41^{-1} pada umur 19-22 bulan dan 23-26 bulan. Turun menjadi 18^{-1} pada 27-30 bulan, untuk kemudian naik kembali menjadi 76^{-1} pada usia 31-34 bulan dan tidak pernah mencapai titer 80^{-1} , apalagi titer protektip (320^{-1}). Titer positif ini disebabkan adanya infeksi alam, sesuai dengan pendapat dari Cook, 1948 dan Barr, 1955 (disadur dari Musa)¹², Jadi infeksi alam ini tidak berpengaruh selama penelitian ini berlangsung.

Seseorang yang telah mendapat vaksinasi dalam dosis yang lengkap dan diberikan pada umur yang tepat, dengan menggunakan vaksin yang baik potensinya, akan terlindung terhadap penyakit yang bersangkutan, kecuali pada "non-responder"².

Belum diketahui umur termuda yang dapat disarankan untuk diberi vaksinasi

pertusis yang pertama^{6,7,14}. Tetapi Halsey⁶ dan Du Pan, 1958 (disadur dari Musa)¹² berpendapat bahwa vaksinasi DPT sebaiknya dilakukan pada bayi yang berumur sekurang-kurangnya 1 bulan. Vaksinasi yang dilakukan pada bayi umur di bawah 1 bulan, tidak akan menimbulkan respon-imunologis. Bahkan Sauer, 1941 (disadur dari Sako)¹⁵ menyarankan sebaiknya vaksinasi diberikan pada bayi umur 7 bulan, karena menurutnya bayi yang divaksinasi pada umur di bawah 3 bulan, kejadian penyakitnya akan 7 kali lebih banyak bila dibandingkan dengan bayi yang divaksinasi pada umur 7 bulan. Walaupun, bayi yang divaksinasi pada umur di bawah 3 bulan, "attack-rate"-nya akan lebih kecil bila dibandingkan dengan anak-anak seusianya yang tidak divaksinasi. Selain itu, penyakit juga tidak seberapa berat dan tidak ada satu pun yang mati. Dalam penelitian ini, ditemukan juga bahwa titer aglutinin yang tertinggi pada pengamatan 0-5 bulan pasca vaksinasi adalah pada golongan umur 7-10 bulan. Akan tetapi titer tersebut akan turun dengan drastis sehingga pada pengamatan 11-14 bulan pasca vaksinasi, angka tersebut akan sama besarnya dengan golongan umur yang lain, termasuk golongan umur 4 minggu-2 bulan (Gambar 3 dan 4).

Bertentangan dengan pendapat populer, ternyata bayi dengan umur termuda 2 minggu, pada penelitian Sako¹⁶, mampu memproduksi aglutinin seperti pada bayi dengan umur yang lebih tinggi pada imunisasi dasar DPT. Begitu pula Halsey dan Galazka⁷ menyatakan bahwa pemberian imunisasi pada bayi-bayi yang berumur lebih tinggi akan menghasilkan titer aglutinin yang lebih tinggi. Tetapi bila vaksin yang digunakan berpotensi

baik dan mengandung adjuvant, pembentukan aglutinin yang protektif tidak akan diperbaiki oleh bertambahnya umur. Pemberian vaksinasi DPT pada usia dini sudah cukup baik, terutama pada daerah epidemis (Smith, 1972 disadur dari 12, 14). Ternyata Sako pada penelitian di atas, menggunakan "whole-cell pertussis-vaccine" yang mengandung adjuvant A1P04 sebagai "adsorbent"-nya. Dengan demikian pelepasannya terjadi secara bertahap sehingga ia mampu mengadakan stimulasi yang cukup lama. Karena itu meskipun ada antibodi maternal, tetapi efektivitas vaksinasi tetap tinggi. Hal ini juga ditunjang oleh penelitian yang dilakukan Abayomi, 1973, (disadur oleh Halsey dan Galazka)⁷, yang mengatakan bahwa "whole-cell pertussis-vaccine" akan dapat memperbaiki proteksi klinis. Walaupun titer aglutinin pada golongan umur yang lebih tinggi akan lebih tinggi, namun nilai proteksinya tidak berbeda. Kemampuan bayi pada kelompok umur 4 minggu-2 bulan pada penelitian ini, untuk menimbulkan respon-imun, tidak berbeda dengan kelompok umur lainnya, karena pada penelitian ini digunakan "whole-cell pertussis-vaccine" yang mengandung adjuvant A1P04 sebagai adsorbent. Jadi tidak bertentangan dengan penelitian lainnya^{5,6,7,8}.

KESIMPULAN DAN SARAN

1. Vaksinasi sudah dapat diberikan pada bayi umur 4 minggu karena vaksin yang kita gunakan adalah "whole-cell pertussis-vaccine". Vaksin ini mengandung adjuvant A1P04 sebagai adsorbent, sehingga pelepasannya terjadi secara bertahap dan

stimulusnya cukup lama. Kelompok bayi dengan usia 4 minggu — 2 bulan telah mampu memberikan respon imun seperti pada kelompok umur 3—6 bulan dan 7—10 bulan. Walaupun titer aglutinin yang diukur pada 0—5 bulan pasca vaksinasi pada kelompok umur 7—10 bulan menunjukkan titer yang maksimal bila dibandingkan dengan kelompok yang lainnya, tidak dianjurkan untuk menunda vaksinasi sampai umur 7 bulan. Mengingat beratnya penyakit pada usia dini, karena gejala yang spesifik sampai menjelang kematiannya, pemberian vaksinasi perlu diberikan sedini mungkin. Tidak ditemukan fakta adanya "herd-immunity" pada bayi yang tidak divaksinasi, walaupun cakupan imunisasinya cukup tinggi¹⁹. Karena itu dosis pertama dalam vaksinasi DPT terhadap pertusis akan efektif bila diberikan pada bayi umur 4 minggu.

2. Titer positif pada kelompok kontrol disebabkan oleh adanya antibodi maternal, karena titer ini akan bertambah rendah dengan bertambah umurnya bayi, kemudian akan naik kembali karena adanya infeksi alam.
3. Dalam Pengembangan Program Imunisasi di Indonesia, untuk mencapai cakupan imunisasi yang cukup memadai, sebaiknya vaksinasi dasar DPT tidak dimulai pada bayi umur 3 bulan, tetapi sudah dapat diberikan sejak bayi berumur 4 minggu.

UCAPAN TERIMA KASIH.

Para penulis mengucapkan terima kasih kepada Dr. Iskak Koiman, kepala Pusat Penelitian Penyakit Menular, atas

terlaksananya penelitian ini.

Ucapan terima kasih, kami tujukan pula kepada Dr. Surjadi, Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Sidoarjo, beserta staf, seluruh staf Seksi Imunisasi, Bidang P2M, P2PLP, Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Timur, Surabaya, seluruh staf Pus. Kes. Mas. Tulangan, Sidoarjo, atas bantuannya selama penelitian ini berlangsung.

Ucapan terima kasih disampaikan pula kepada Dr. Guno Wiseso, Kepala Sub Dit Imunisasi, Dit Jen P2M & PLP, Jakarta, dan kepada seluruh teknisi pada Pusat Penelitian Penyakit Menular, Jakarta atas kerja samanya selama ini.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Angara MA et al. (1980). A two dose schedule for immunization of infants against diphtheria, pertussis and tetanus. *J Biol Stand* (8) : 87—96.
2. Dep. Kes. RI, Dir Ep dan Im. Dir Jen P2M & PLP. (1984). Kumpulan makalah surveilans epidemiologi dan pedoman pelaksanaan surveilans penyakit-penyakit yang dapat dicegah dengan imunisasi. SE 6.
3. Dep Kes RI, Dir Ep dan Kar, Dit Jen P3M (1984). Edisi khusus, Program Imunisasi dan Pengembangannya dalam Repelita IV, Umpan Balik EPI-D Penyakit-penyakit Pengembangan Program Imunisasi 4 (47) : 1 — 8
4. Fodge H. (1982). Statement, Subcommittee on investigation and general oversight committee on labor and human resources, , United States Senate, Washington DC, 1—19.
5. Goodman et al. (1982). Commentary, Vaccination and disease preven-

- tion for adults, *J A M A* 248 (13) : 1607-1610.
6. Halsey NA, CA de Quadros (1983). A bibliographic review, Recent advances in immunization, Scientific Publication No. 451, Pan Am Hlth Org, Wld Hlth Org, Washington DC, 30-51.
 7. Halsey NA, A Galazka. (1984). The efficacy of DPT and oral poliomyelitis immunization schedules initiated from birth to 12 weeks of age. Wld Hlth Org, EPI Global advisory meeting, EPI/GEN/84,8 Rev. 1, Alexandria, 1-34.
 8. Henderson DA et al. (1972). Special article, Design of immunization programmes for developing countries. *Paed. Indon* (12) : 409 - 426.
 9. Mahieu JM et al. (1978). Pertussis in rural area of Kenya : epidemiology and a preliminary report on a vaccine trial. *Bull Wld Hlth Org*, 56 (5) : 773-780.
 10. Manclarck CR, BD Meade. (1980). Serological respons to *Bordetella pertussis*. Manual of clinical Immunology, Second edition, Am Soc Mic, Washington DC, 496-499.
 11. Manclarck CR. (1981). Pertussis vaccine reasearch, *Bull Wld Hlth Org*, 59 (1) : 9-15.
 12. Musa DA. (1979). Pertussis, Dep of Child Hlth Med School, University of Indonesia, Symposium on Immunization, Ministry of Health & WHO-UNICEF - ICC - USAID 49/S.I/Jkt-Indon/79, 1-12.
 13. Nagel J. (1982) Vaccine and schedules, Unit for Immunochemistry, Rijksinsituut voor de Volksgezondheid, Bilthoven, The Netherlands, 1-22.
 14. Peterson JC. A Christie. (1951). Immunization in the young infant. *Am J Dis Child* (81) : 483-500
 15. Prijanto M dkk. (1986). Evaluasi serologis dari imunisasi pertusis dengan vaksin DPT 2 dan 3 dosis. *Bul. Penelitian. Kes*, 14 (1) : 16-23
 16. Sako W. (1947). Studies on Pertussis immunization. *J Ped*, (30) : 29-40.
 17. Soewarso TI dkk. (1985). Kekebalan terhadap dipteri, tetanus dan pertusis pada bayi-bayi yang dilahirkan di Rumah Bersalin Matraman dan YPK di Jakarta *Medika* (7) : 639-642.
 18. Wilkins J et al. (1971). Agglutinin respons to pertussis vaccine. I : Effect of dosage and interval *J Ped* (79) : 197-202.
 19. Wld Hlth Org. (1984). Report of the Expanded Program on Immunization Global Advasory Group Meeting, Alexandria, EPI/GEN/85/1, 1-51.
-