

MONITORING RANTAI DINGIN VAKSIN: STUDI CROSSECTIONAL DI TIGA KABUPATEN DI INDONESIA

Lintang Dian Saraswati¹, Praba Ginandjar¹, Budiyono², Martini², Ari Udiyono¹, Kairul³

¹Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Diponegoro,

²Departemen Kesehatan Lingkungan, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Diponegoro,

³District Health Office of Sorolangun, Jambi Province

(Email: lintang.saraswati@live.undip.ac.id)

ABSTRAK

Latar Belakang: Rantai dingin (cold chain) vaksin adalah prosedur yang digunakan untuk menjaga vaksin pada suhu tertentu. Tujuannya adalah untuk mendeskripsikan vaksin manajemen rantai dingin program imunisasi dasar di distrik pusat kesehatan. **Metode:** Desain penelitian deskriptif observasional. Sampel adalah Puskesmas; 12 Puskesmas di Kabupaten Sarolangun Provinsi Jambi, 16 Puskesmas di Brebes Provinsi Jawa Tengah, dan 24 Puskesmas di Kabupaten Temanggung Provinsi Jawa Tengah. Vaksin imunisasi dasar adalah BCG, DPT-HB-HIB, Polio, dan Campak. **Hasil:** Proporsi pegawai lulusan perguruan tinggi di Sorolangun, Brebes, dan Temanggung masing-masing sebesar 66,7%, 81,3%, dan 52,0%. Proporsi Puskesmas yang tidak memiliki termometer dan pembekuan kulkas kebanyakan ditemukan di Temanggung (52%) dan di Sorolangun (91,7%). Vaksin peka panas (*heat sensitive*) letakkan di dekat evaporator yang kebanyakan ditemukan di Temanggung (88%), sedangkan vaksin yang peka terhadap pembekuan (*freeze-sensitive*) yang disiapkan jauh dari evaporator kebanyakan di Brebes (100%). Grafik pencatat suhu tidak tersedia kebanyakan ditemukan di Sorolangun dan Brebes (50%), Di Sorolangun 41,7% petugas yang memantau 2 kali sehari dan kebanyakan (91,7%) pita termostat kulkas tidak terisolasi. Para petugas tidak melakukan perawatan harian (50%), mingguan (66,7%), dan bulanan (33,3%) kebanyakan ditemukan di Sorolangun. **Kesimpulan:** Dari penelitian ini dapat disimpulkan tidak ada program imunisasi vaksin di Sarolangun, Brebes, dan Temanggung yang dikelola sesuai dengan Peraturan Menteri Kesehatan nomor 42/2013 tentang Pelaksanaan imunisasi. Peningkatan pengawasan, kontrol atas manajemen vaksin dan manajemen pribadi, juga mengatur suhu vaksin yang direkomendasikan.

Kata kunci: imunisasi, rantai dingin vaksin, vaksin, potensi vaksin

ABSTRACT

Background: Vaccine cold chain is a procedure that is used to keep vaccines at a certain temperature. The aim was to describe the vaccine cold chain management of basic immunization program in health centers district. **Methods:** The study design descriptive observational. The samples was Health Centers (HCs); 12 HCs in Sarolangun Jambi Province, 16 HCs in Brebes Central Java Province, and 24 HCs in Temanggung Central Java Province. Basic immunization vaccines were BCG, DPT-HB-HIB, Polio, and Measles. **Results:** The proportion of officers graduated from college in Sorolangun, Brebes, and Temanggung were 66.7%, 81.3%, and 52.0% respectively. Proportion of HC that did not have thermometer and fridge freeze was mostly found in Temanggung (52%) and in Sorolangun (91.7%). The

heat-sensitive vaccines arranged near the evaporator mostly found in Temanggung (88%), while freeze-sensitive vaccines prepared away of the evaporator mostly in Brebes (100%). Freezer temperature recording chart is not available mostly found in Sorolangun and Brebes (50%), In Sorolangun 41.7% of the officers monitoring 2 times a day and mostly (91.7%) the refrigerator thermostat tape was not isolated. The officers did not perform daily maintenance (50%), weekly (66.7%), and montly (33.3%) mostly found in Sorolangun. **Conclusion:** From this study we can conclude there is no vaccine immunization program management in Sarolangun, Brebes, and Temanggung that managed according to Ministry of Health Regulations number 42/2013 on the Implementation of immunization. Improvement oversight, control over management of vaccine and management personal, also managing the temperature of the vaccine were recommended.

Keywords: immunization, cold chain Vaccine, Vaccine, Vaccine Potency

PENDAHULUAN

Imunisasi diketahui menjadi salah satu program yang sukses dalam intervensi permasalahan kesehatan masyarakat. Program imunisasi ini telah menyelamatkan 2-3 juta populasi setiap tahun [1,2]. Program imunisasi diberikan dengan menggunakan vaksin sebagai komponen utama dapat meningkatkan kekebalan terhadap penyakit menular, karena itu ketersediaannya harus dijamin dari produsen hingga penerima vaksin agar masih efektif. Untuk mencapai target imunisasi, ada dua hal penting yang harus diperhatikan. Pertama adalah pengiriman vaksin yang ampuh kepada anak-anak melalui sistem rantai dingin yang dirawat dengan baik dan yang kedua adalah cakupan imunisasi.

Di Indonesia, program imunisasi nasional terus menghadapi tantangan dalam proses pengiriman untuk menutup kesenjangan cakupan imunisasi secara berkelanjutan. Proses penyimpanan dan penanganan proses vaksin penting untuk program imunisasi. Rantai dingin vaksin dan sistem logistik sangat penting untuk mengatasi beberapa [3-5]. Setiap proses rantai dingin vaksin memiliki potensi kesalahan dalam hal mempertahankan suhu vaksin selama penyimpanan dan proses penanganan. Vaksin berangsur-angsur kehilangan potensinya, yang permanen dan tidak dapat diubah, bila disimpan dari kisaran suhu yang tidak disarankan [6,7] Hal ini harus diperhatikan penyedia vaksin tentang pentingnya praktik manajemen rantai dingin yang tepat.

Rantai dingin adalah prosedur untuk mempertahankan vaksin pada suhu tertentu, untuk memastikan vaksin memiliki status ampuh, dari produsen hingga orang yang diimunisasi [8-11]. Infrastruktur rantai dingin terdiri dari ruang dingin, freezer, lemari es, *cool boxes*, *cool pack*, pembawa vaksin (*vaccine carrier*), dan generator [12,13]. Rantai dingin penting untuk program imunisasi nasional di negara-negara beriklim tropis. Idealnya, cakupan vaksinasi yang tinggi menghasilkan kekebalan yang tinggi. Jadi, perawatan kesehatan primer harus memiliki pengetahuan yang memadai untuk mengelola rantai dingin karena vaksin sebagai komponen utama untuk menghasilkan imunogenisitas terhadap program penyakit yang dapat dicegah dengan imunisasi memerlukan rantai dingin khusus [14-16]. Praktik yang baik untuk mempertahankan penyimpanan vaksin dan penanganan yang tepat dapat memastikan bahwa manfaat penuh imunisasi dapat direalisasikan. Penelitian ini menggambarkan rantai dingin vaksin di semua Puskesmas di Kabupaten Sarolangun, Kabupaten Temanggung dan Kabupaten Brebes.

METODE

Penelitian dilakukan di semua puskesmas di tiga Kabupaten, yaitu: Sorolangun, Brebes dan Temanggung. Ada 128 Puskesmas di Kabupaten tersebut; 12 di Sorolangun, 16 di Brebes, dan 24 di Temanggung. Studi menggunakan studi deskriptif observasional, untuk menggambarkan manajemen rantai dingin tiga kabupaten. Variabel terdiri dari tingkat pendidikan petugas pengelola vaksin, pelatihan petugas pengelola vaksin, anggaran untuk pemeliharaan rantai dingin, suhu dalam lemari es, ketersediaan cool pack pendingin di kulkas, jarak antar vaksin, jarak antara vaksin sensitif panas dengan evaporator, jarak antara vaksin sensitif pembekuan dengan evaporator, ketersediaan termometer untuk memonitor suhu di lemari es, ketersediaan *freeze tag* untuk memantau paparan suhu dingin terhadap vaksin, ketersediaan grafik pencatat suhu, thermostat di kulkas, jumlah cool pack di lemari es, jumlah pembawa vaksin, pemeliharaan lemari pendingin, dan uji potensi vaksin menggunakan uji kocok.

Masalah etika (Termasuk plagiarisme, Informed Consent, kesalahan, pembuatan data dan / atau pemalsuan, publikasi ganda dan / atau penyerahan, redundansi, dll.) Telah sepenuhnya diamati oleh penulis. Persetujuan etis diperoleh dari Komite Etika Penelitian Kesehatan Masyarakat, Universitas Diponegoro (112 / EC / FKM / 2016). Informed consent diperoleh dari petugas rantai dingin.

HASIL

Tidak ada perbedaan di Sorolangun, Temanggung dan Brebes untuk persentase penganggaran rantai dingin (p value 0,0), persentase sumber pendanaan (p value 0,0), persentase jumlah kegiatan yang terkait dengan rantai dingin (p value 0,002), persentase manajemen biaya selama 1 bulan (p value 0,0), persentase menerima pendanaan untuk rantai dingin (nilai p 0,005), persentase biaya manajemen biaya selama 1 tahun (p value 0,01), monitor suhu (p value 0,0), jumlah paket *cool pack* (p value 0,007), adanya penambahan *cool box* (p value 0,013), penggunaan sabun untuk mencuci pembawa vaksin (p value 0,001), dan pemeliharaan selama satu minggu (p value 0,008).

Tidak ada perbedaan di tiga kabupaten untuk persentase anggaran rantai dingin (nilai p 0,333), suhu lemari es (nilai p 0,342), kalibrasi (p value 0,69), frekuensi kalibrasi (nilai p 0,569), pembuktian kalibrasi (nilai p) 0,61, posisi *cool pack* (p value 0,926), jumlah *cool pack* (nilai p 0,302), bahan lain yang terkait dengan rantai dingin (nilai p 0,59), ruang antara kotak vaksin (p value 0,064), sensitivitas vaksin (p nilai 0,302), tanggal kadaluarsa (p value 0,302), vaksin VVM (p value 0,302), FIFO (p value 0,302), EEFO (p value 0,302), vaksin HS (p value 0,302), vaksin freeze sensitive (p value 0,302), jumlah *freeze tag* (p value 0,07), monitoring *freeze tag* (p value 0,332), dokumentasi *flag* (p value 0,323), grafik suhu (p value 0,053), frekuensi pencatatan suhu vaksin (p value 0,464), rutinitas pencatatan suhu (nilai p) 0,489, isolator thermostat (p value 0,066), penggunaan *cool pack* (nilai p 0,302), penggunaan es batu (p value 0,145), pembekuan 12 jam (p nilai 0,138), termometer (p value 0,394), pencucian pembawa vaksin (p value 0,138), pemeliharaan lemari es per hari (nilai p 0,55), pemeliharaan lemari es per bulan (p value 0,138), dan hasil uji kocok vaksin (p nilai 0,302).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat tiga vaksin *Tetanus Toxoid* dicurigai membeku dari tiga lemari es dari Puskesmas yang berbeda, kemudian dilakukan uji kocok dan menemukan bahwa vaksin telah membeku sebelumnya sehingga mungkin vaksin telah kehilangan potensinya. Kerusakan akibat pembekuan yang tidak disengaja dapat mengakibatkan hilangnya potensi vaksin. Vaksin sensitif

beku seperti vaksin diphtheria, tetanus, pertussis, liquid Haemophilus influenza tipe B (Hib), hepatitis B, dan virus polio menjadi tidak aktif [14–16].

Tabel 1. Deskripsi Indikator Pemeliharaan Rantai Dingin di Kabupaten Sarolangun, Brebes, dan Temanggung

Indikator	Sarolangun	Brebes	Temanggung
Semua vaksin dijaga dalam temperature + 2°C s/d 8°C	Ada beberapa Puskesmas yang suhunya diatas 8°C, yaitu 21,2°C dan ada 3 Puskesmas yang tidak diketahui suhunya.	Semua Puskesmas berada di kisaran suhu 2°C - 8°C. Sesuai dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 42/2013	Ada beberapa Puskesmas yang tidak terdapat termometer di dalamnya.
Dibawah lemari es diletakkan cool pack.	Semua Puskesmas memiliki cool pack lebih dari 8 buah	Semua Puskesmas memiliki cool pack lebih dari 8 buah	Semua Puskesmas memiliki cool pack lebih dari 8 buah
Terdapat cool pack di dalam lemari es.	Terdapat cool pack di dalam lemari es (100%)	Terdapat cool pack di dalam lemari es (100%)	Tidak terdapat cool pack di dalam lemari es
Terdapat jarak antar kotak vaksin di dalam lemari (1-2 cm)	Tidak terdapat jarak antara satu kotak vaksin dengan kotak yang lainnya.	Tidak terdapat jarak antara satu kotak vaksin dengan kotak yang lainnya.	Tidak terdapat jarak antara satu kotak vaksin dengan kotak yang lainnya.
Vaksin disusun berdasarkan jenisnya (heat sensitive atau freeze sensitive)	Vaksin tidak disusun berdasarkan jenisnya	Semua vaksin disusun berdasarkan jenisnya	Vaksin tidak disusun berdasarkan jenisnya
Terdapat thermometer di dalam lemari	Tidak terdapat thermometer di dalam lemari es	Tidak terdapat thermometer di dalam lemari es	Tidak terdapat thermometer di dalam lemari es
Terdapat grafik pencatat	50% mempunyai grafik pencatat suhu	50 % mempunyai grafik pencatat suhu	80% mempunyai grafik pencatat suhu
Isolatip thermostat terisolasi di dalam lemari es	Terdapat puskesmas yang isolatip thermostatnya tidak merekat dengan baik	All primary health care in Brebes have isolated thermostat	Terdapat 15 puskesmas yang isolatip thermostatnya tidak merekat dengan baik
Terdapat pembawa vaksin lebih dari 3			Terdapat 9 Puskesmas yang tidak mempunyai pembawa vaksin lebih dari 3.
Pemeliharaan dan perawatan kulkas	Ada banyak bunga es di dalam kulkas. Artinya pemeliharaan kulkas tidak dilakukan secara rutin (harian, mingguan, atau bulanan)	Dilakukan pemeliharaan dan perawatan kulkas rutin harian, mingguan, dan bulanan	Ada banyak bunga es di dalam kulkas. Artinya pemeliharaan kulkas tidak dilakukan secara rutin (harian, mingguan, atau bulanan)

Table 2. Persyaratan Rantai Dingin di Kabupaten Sorolangun, Brebes dan Temanggung

No	Persyaratan Rantai Dingin			
		Sorolangun	Brebes	Temanggung
1	Pendidikan minimal pengelola vaksin adalah Sekolah Menengah Atas	33,3% staf pengelola rantai dingin berpendidikan tamat SMA, dan 66,7% tamat Sarjana	18.8% staf pengelola rantai dingin berpendidikan tamat SMA, 81.3% tamat Sarjana	48% staf pengelola rantai dingin berpendidikan tamat SMA
2	Telah mendapatkan pelatihan tentang pengelolaan rantai dingin vaksin	100% telah mendapatkan pelatihan pengelolaan rantai dingin vaksin	62.5% telah mendapatkan pelatihan pengelolaan rantai dingin vaksin	28% telah mendapatkan pelatihan pengelolaan rantai dingin vaksin
3	Mendapatkan biaya pengelolaan rantai dingin vaksin	100%	43.8%	84%
4	Semua vaksin dijaga dalam temperature + 2°C s/d 8°C	66,7%	100%	4%
5	Dibawah lemari es diletakkan <i>cool pack</i> .	100%	100%	88%
6	Terdapat <i>cool pack</i> di dalam lemari es.	100%	100%	16%
7	Terdapat jarak antar kotak vaksin di dalam lemari (1-2 cm)	58,3%	100%	72%
8	Posisi vaksin heat sensitive ditempatkan dekat evaporator	33,3%	100%	88%
9	Posisi vaksin freeze sensitive ditempatkan menjauhi evaporator	75%	100%	88%
10	Terdapat thermometer di dalam lemari es	75%	50%	48%
11	Terdapat grafik pencatat suhu	50%	50%	80%
12	Perekat thermostat terisolasi dengan baik untuk menjaga suhu lemari es.	8,3%	100%	40%
13	Terdapat <i>vaccine carrier</i> lebih dari 3 buah	100% memiliki <i>vaccine carrier</i> > 3	100% memiliki <i>vaccine carrier</i> > 3	64% memiliki <i>vaccine carrier</i> > 3
14	Dilakukan pemeliharaan lemari es harian (harian)	50%	100%	72%
	Dilakukan pemeliharaan lemari es mingguan (mingguan)	33,3%	100%	88%
	Dilakukan pemeliharaan lemari es bulanan (bulanan)	66,7%	100%	80%



Figure 1(a) Tidak ada thermometer di dalam lemari penyimpanan vaksin



Figure 1(b) Ditemukan suhu penyimpanan vaksin 21°C



Figure 2(a) Termometer dalam keadaan rusak



Figure 2(b) Penyusunan vaksin dalam lemari es tidak teratur dan tidak disusun berdasarkan jenisnya

PEMBAHASAN

Vaksin (vaksin HB Uniject, BCG, Polio, DPTHB, Campak, DPT-HB-Hib, TT, DT dan TD) diambil dari Dinas Kesehatan Provinsi kemudian disimpan di ruang penyimpanan vaksin, disimpan dalam lemari es dan freezer sementara pelarut dan pipet disimpan di rak terpisah. Di Puskesmas, vaksin diambil

dari Dinas Kesehatan Kabupaten, sebelum diberikan kepada pasien, pertama disimpan dalam lemari pendingin serta lemari besi sebagai penyimpanan pelarut dan pipet. Pemantauan suhu penyimpanan vaksin sangat penting dalam penentuan apakah vaksin masih layak digunakan atau tidak, sehingga vaksin vial monitor (VVM) yang ada pada masing-masing vaksin harus diperhatikan untuk mengetahui apakah vaksin masih layak untuk digunakan. Potensi vaksin tergantung pada suhu penyimpanan yang benar [14,17,18].

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemeliharaan rantai dingin tidak sesuai dan tidak memenuhi kriteria dari Kementerian Kesehatan Indonesia atau WHO. Agar program vaksinasi menjadi efektif dan memberikan perlindungan maksimal, vaksin harus disimpan dalam kondisi suhu optimal. Jika vaksin menjadi terlalu panas atau terlalu dingin, keefektifannya berkurang. Vaksin secara alami terurai dari waktu ke waktu dan proses kerusakan lebih cepat terjadi jika disimpan di luar kisaran suhu yang disarankan. Vaksin tidak boleh dibekukan karena selain kerusakan vaksin, ini meningkatkan reaktogenisitas denaturasi protein yang tidak dapat diubah lagi. Hal ini menyebabkan emulsi dalam vaksin menjadi tidak stabil dan menghasilkan retakan di ampul, vial atau di suntikan vaksin, yang berpotensi mencemari isi vaksin. Setiap spikula kaca yang dihasilkan juga dapat menyebabkan efek samping lokal yang serius. Faktor-faktor ini dapat menyebabkan kegagalan vaksin untuk merangsang respon imun yang diinginkan [9,14,15,19,20].

Rangkaian proses dari penyimpanan hingga kendaraan transportasi yang diperlukan untuk pengiriman vaksin dari produsen ke penerima vaksin dapat melintasi jarak yang jauh dan iklim yang berbeda menjadi permasalahan dalam menjaga kualitas vaksin. Banyak lokasi tidak memiliki lemari es atau freezer yang dapat diandalkan untuk penyimpanan vaksin atau alat yang dapat diandalkan untuk memantau suhu di perangkat penyimpanan vaksin [10,21–23]. Hasil penelitian ini serupa dengan studi di India [16,23,24]. Selain itu, juga serupa dengan hasil tentang kapasitas petugas yang bertugas untuk memantau secara tepat ketersediaan peralatan penyimpanan vaksin di semua fasilitas kesehatan di Wilayah Barat Laut Kamerun yang masih terbatas [25].

Sirkulasi udara di ruangan sekitar kulkas juga harus baik, jarak antara lemari es dengan dinding belakang dan antara lemari es sekitar 10-15 cm dan kulkas tidak boleh terkena sinar matahari langsung. Hasil penelitian menunjukkan masih ada Puskesmas yang ditemukan tidak menyimpan cool pack di bagian bawah penyimpanan sehingga jika ada pemadaman listrik suhu dalam lemari penyimpanan dapat segera berubah sedangkan menurut pedoman di bagian bawah kulkas harus ditempatkan cool pack agar tetap dingin dan menjaga kestabilan suhu pada saat terjadi pemadaman listrik. Kotak vaksin memiliki jarak minimal 12 cm, ini untuk menjaga sirkulasi suhu di dalam lemari penyimpanan. Menurut pedoman, vaksin yang peka terhadap panas ditempatkan dekat atau menempel pada dinding lemari es sementara vaksin yang peka terhadap pembekuan ditempatkan untuk tidak menempel pada dinding lemari es, yang jika tidak dilakukan dapat mempengaruhi kualitas vaksin dan bahkan dapat menyebabkan kerusakan vaksin. [10,14].

Program imunisasi optimal bergantung pada campuran vaksin stabil yang digunakan secara optimal sesuai dengan stabilitasnya, dilengkapi dengan perangkat pemantauan temperatur yang sesuai pada masing-masing vial, dan dengan menilai potensi ancaman perjalanan suhu menggunakan pendekatan manajemen risiko [10]. Salah satu pendekatan untuk meningkatkan integritas sistem pengiriman vaksin adalah menghilangkan hambatan dalam mempertahankan rantai pasokan yang diinginkan, yang dapat

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Diponegoro dan UNICEF Indonesia untuk pendanaan penelitian ini (nomor: SP DIPA -1051-35 / UN7.5.1 / PG / 2016). Para penulis juga berterima kasih kepada peserta penelitian, Dinas Kesehatan Kabupaten Sorolangan, Temanggung, dan Brebes dan semua Puskesmas yang terlibat dalam penelitian. Terimakasih juga untuk Asisten peneliti Puji Kurniasih dan Tyas Wigati atas bantuannya dalam pengumpulan data di lapangan.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Chan M 2014 The contribution of immunization: saving millions of lives, and more. *Public Health Rep.* **129 Suppl 3** 7–8
- [2] Toumi M and Ricciardi W 2015 The Economic Value of Vaccination: Why Prevention is Wealth. *J. Mark. access Heal. policy* **3**
- [3] Zaffran M, Vandelaer J, Kristensen D, Melgaard B, Yadav P, Antwi-Agyei K O and Lasher H 2013 The imperative for stronger vaccine supply and logistics systems *Vaccine* **31** B73–80
- [4] Humphreys G 2011 Vaccination: rattling the supply chain *Bull. World Health Organ.* **89** 324–5
- [5] Kaufmann J R, Miller R and Cheyne J 2011 Vaccine Supply Chains Need To Be Better Funded And Strengthened, Or Lives Will Be At Risk *Health Aff.* **30** 1113–21
- [6] World Health Organization 1998 *Global programme for vaccines and immunization: expanded programme on immunization: safe vaccine handling: cold chain and immunizations* (Geneva, Switzerland)
- [7] World Health Organization 2004 *Immunization in practice: module 3: the cold chain* (Geneva, Switzerland)
- [8] Rogers B, Dennison K, Adepoju N, Dowd S and Uedoi K 2010 Vaccine Cold Chain *AAOHN J.* **58** 391–400
- [9] Rogers B, Dennison K, Adepoju N, Dowd S and Uedoi K 2010 Vaccine Cold Chain: Part 1. Proper Handling and Storage of Vaccine *AAOHN J.* **58** 345–6
- [10] Kartoglu U and Milstien J 2014 Tools and approaches to ensure quality of vaccines throughout the cold chain. *Expert Rev. Vaccines* **13** 843–54
- [11] Nelson C M, Wibisono H, Purwanto H, Mansyur I, Moniaga V and Widjaya A 2004 Hepatitis B vaccine freezing in the Indonesian cold chain: evidence and solutions. *Bull. World Health Organ.* **82** 99–105
- [12] Kartoglu U and Milstien J 2014 Tools and approaches to ensure quality of vaccines throughout the cold chain *Expert Rev. Vaccines* **13** 843–54
- [13] Karp C L, Lans D, Esparza J, Edson E B, Owen K E, Wilson C B, Heaton P M, Levine O S and Rao R 2015 Evaluating the value proposition for improving vaccine thermostability to increase

vaccine impact in low and middle-income countries *Vaccine* **33** 3471–9

- [14] Kumru O S, Joshi S B, Smith D E, Middaugh C R, Prusik T and Volkin D B 2014 Vaccine instability in the cold chain: Mechanisms, analysis and formulation strategies *Biologicals* **42** 237–59
- [15] Yakum M N, Ateudjieu J, Walter E A and Watcho P 2015 Vaccine storage and cold chain monitoring in the North West region of Cameroon: a cross sectional study *BMC Res. Notes* **8** 145
- [16] Naik A K, Rupani M P and Bansal R K 2013 Evaluation of vaccine cold chain in urban health centers of municipal corporation of surat city, Western India. *Int. J. Prev. Med.* **4** 1395–401
- [17] Plotkin S, Orenstein W and Offit P 2013 *Vaccines* (Saunders)
- [18] WHO, Dept. of Vaccines and UNICEF 2002 Ensuring the quality of vaccines at country level : guidelines for health staff *IRIS* 40
- [19] Hefi K and David G 2013 Safe handling of vaccines: the rewards of rigorous routines. *S. D. Med. Spec no* 119–22
- [20] McColloster P J 2011 US vaccine refrigeration guidelines: loose links in the cold chain. *Hum. Vaccin.* **7** 574–5
- [21] Kartoğlu Ü, Nelaj E and Maire D 2010 Improving temperature monitoring in the vaccine cold chain at the periphery: An intervention study using a 30-day electronic refrigerator temperature logger (Fridge-tag®) *Vaccine* **28** 4065–72
- [22] Sinha A K, Verma A R, Chandrakar A, Khes S P, Panda P S and Dixit S 2017 Evaluation of cold chain and logistics management practice in Durg district of Chhattisgarh: pointer from Central India *Int. J. Community Med. Public Heal.* **4** 390
- [23] Krishnappa L, Anniappan A B, Voderhobli N H, Kumar Krishna S, Yathiraj S and Sreekantaiah P 2014 Evaluation Of Cold Chain Practices In Urban Health Centers Of A Metro City In India *Natl. J. Community Med.* **5**
- [24] Singh A, Grover S, Sinha S, Das M, Somvanshi P and Grover A 2017 Mechanistic Principles Behind Molecular Mechanism of Rifampicin Resistance in Mutant RNA Polymerase Beta Subunit of Mycobacterium tuberculosis *J. Cell. Biochem.*
- [25] Yakum M N, Ateudjieu J, Walter E A and Watcho P 2015 Vaccine storage and cold chain monitoring in the North West region of Cameroon: a cross sectional study *BMC Res. Notes* **8** 145
- [26] Rogie B, Berhane Y and Bisrat F 2013 Assessment of cold chain status for immunization in central Ethiopia. *Ethiop. Med. J.* **51 Suppl 1** 21–9
- [27] Kristensen D D, Lorenson T, Bartholomew K and Villadiego S 2016 Can thermostable vaccines help address cold-chain challenges? Results from stakeholder interviews in six low- and middle-income countries *Vaccine* **34** 899–904