

Perbandingan Efikasi dan Keamanan Vaksin Influenza yang Dilemahkan dan Vaksin Influenza yang Dimatikan pada Anak dengan Asma: Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis

Arohid Allatib,^{1,2} Handre Putra,¹ Mahfudz Shidiq,^{1,2} Pedro Markus Sanggara Purba,^{1,2} Etheldreda Oleshya Keylavan Wibowo Vieira²

¹Rumah Sakit Umum Daerah Kota Bogor, Bogor, ²Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan RI, Bogor, Jawa Barat, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Pasien asma memiliki risiko lebih tinggi mengalami morbiditas pernapasan akibat influenza sehingga direkomendasikan menjalani vaksinasi. Penelitian ini membandingkan efikasi dan efek samping antara vaksinasi virus influenza yang dilemahkan (LAIV) dan vaksinasi influenza yang dimatikan (IIV) pada anak dengan asma. **Metode:** Penelitian ini mengikuti panduan PRISMA, studi yang dianalisis berasal dari PubMed, Cochrane, dan Embase. Kami juga menggunakan ROB2 serta ROBINS untuk penilaian risiko bias. Analisis kuantitatif menggunakan Review Manager v5.4. **Hasil:** Terkumpul total 4.753 sampel, dengan 2.390 pasien intervensi dan 2.363 pasien kontrol. Hasil meta-analisis menunjukkan kejadian terkena influenza cenderung pada pasien dengan vaksinasi influenza yang dimatikan [*pooled OR* = 0,58; 95% CI (0,43, 0,78)]. **Simpulan:** Jenis vaksin yang disarankan adalah vaksin influenza yang dilemahkan; efek samping antara kedua jenis vaksin tidak berbeda bermakna.

Kata Kunci: Asma, influenza, IIV, LAIV.

ABSTRACT

Introduction: Asthma patients are at higher risk of experiencing respiratory morbidity due to influenza, vaccination is recommended for this group. This study aims to compare the efficacy and side effects between live-attenuated influenza vaccines (LAIV) and inactivated influenza vaccines (IIV) in asthmatic children. **Methods:** This research use PRISMA guidelines, with studies sourced from PubMed, Cochrane, and Embase. ROB2 and ROBINS were employed to assess the risk of bias. Quantitative analysis was performed using Review Manager v5.4. **Results:** A total of 4,753 samples were collected, consisting of 2,390 intervention patients and 2,363 control patients. The meta-analysis results showed that influenza infection was more likely to occur in patients who received the inactivated influenza vaccine [*pooled OR* = 0.58; 95% CI (0.43, 0.78)]. **Conclusion:** The recommended vaccine type is the live-attenuated influenza vaccine, as no significant differences in side effects were observed between the two vaccines. **Arohid Allatib. Comparison of Efficacy and Safety between Live-attenuated Influenza Vaccines (LAIV) and Inactivated Influenza Vaccines (IIV) in Asthmatic Children.**

Keywords: Asthma, influenza, IIV, LAIV.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Penyakit influenza, biasa disebut flu, adalah penyakit menular sistem respirasi yang disebabkan oleh virus influenza. Gejala umum penyakit ini meliputi demam, nyeri, menggigil, ketidaknyamanan di dada, batuk, dan nyeri kepala. Masa inkubasi penyakit ini sangat pendek, antara 1 hingga 4 hari.¹

Infeksi influenza sangat umum terjadi pada

anak-anak di seluruh dunia. Secara global, kejadian influenza pada anak-anak berusia di bawah 5 tahun diperkirakan mencapai 90 juta kasus per tahun.²

Infeksi influenza pada anak-anak juga menimbulkan beban sosial ekonomi bagi anak-anak dan keluarga mereka. Hampir semua anak usia sekolah yang terkena influenza absen dari sekolah setidaknya selama

satu hari. Infeksi influenza menyebabkan rata-rata jumlah hari absen tertinggi dibandingkan dengan penyakit pernapasan akut lainnya pada anak-anak, seperti virus pernapasan syncytial, human metapneumovirus, parainfluenza, dan coronavirus.^{3,2}

Atopi merupakan predisposisi untuk memberikan respons imunologis terhadap berbagai antigen atau alergen, yang

Alamat Korespondensi email: latibrohidi1945@gmail.com



memicu diferensiasi CD4+ Th2 dan produksi berlebihan imunoglobulin E (IgE).⁴ Proses seluler ini berujung pada perkembangan reaksi hipersensitivitas terhadap alergen. Manifestasi atopi yang paling umum meliputi asma bronkial alergi, rinitis alergi, dermatitis atopik, dan alergi makanan.⁵ Anak-anak dan orang dewasa dengan asma memiliki risiko lebih tinggi untuk dirawat di rumah sakit dan mengalami morbiditas pernapasan akibat infeksi pernapasan akut seperti influenza.⁶

Selama pandemi influenza H1N1 tahun 2009, anak-anak dengan asma sangat rentan terhadap peningkatan risiko rawat inap di unit perawatan intensif dan pneumonia.⁷ –Selain itu, influenza juga dikaitkan dengan tingginya risiko kegagalan pengobatan penyakit pernapasan akut di departemen gawat darurat.⁸

Untuk melindungi pasien asma, Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP) dan American Academy of Pediatrics (AAP) merekomendasikan vaksinasi influenza tahunan.⁶

Diagnosis asma pada anak berusia di bawah 5 tahun biasanya didasarkan pada gejala mengi atau batuk saat aktivitas tanpa infeksi pernapasan, riwayat alergi keluarga, serta perbaikan kondisi setelah pengobatan yang memburuk saat pengobatan dihentikan.⁹

Vaksin influenza yang dimatikan atau *inactivated influenza vaccine* (IIV) adalah jenis vaksin paling banyak digunakan dan bisa berupa virus utuh, virus yang dibelah, atau vaksin subunit.¹⁰ Pemberian vaksin ini melalui injeksi intramuskular atau subkutan. Vaksin yang dimatikan diproduksi dalam telur ayam yang sudah dibuahi dan diproduksi sesuai jenis vaksinnya.¹¹

Keuntungan utamanya adalah keamanan, efektivitas biaya, dan hasil antigen virus influenza yang tinggi. Namun, vaksin jenis ini memiliki beberapa keterbatasan. Salah satu masalah utama adalah kebutuhan akan sejumlah besar telur ayam yang sudah dibuahi dan subjek dengan alergi telur tidak disarankan menerima vaksin ini, karena adanya risiko teoritis reaksi anafilaksis, mengingat kemungkinan adanya sejumlah kecil protein telur dalam vaksin.¹

Vaksin influenza hidup yang dilemahkan, atau *live attenuated influenza vaccine* (LAIV), merupakan salah satu alternatif vaksin untuk anak-anak berusia ≥ 2 tahun.⁹

Menurut ACIP, vaksin ini dikontraindikasikan untuk anak-anak yang terdiagnosis asma atau yang mengalami episode mengi dalam satu tahun terakhir, terutama pada anak usia 2 hingga 4 tahun. Studi awal menunjukkan bahwa penerima LAIV mengalami peningkatan kejadian mengi dibandingkan dengan penerima IIV, terutama pada anak-anak kecil.¹²

Namun, sebuah studi prospektif terbaru di Inggris yang meneliti keamanan LAIV pada anak-anak dengan asma sedang hingga berat tidak menemukan perubahan signifikan dalam kontrol asma 4 minggu setelah pemberian LAIV.¹³

Studi ini menganalisis secara mendalam berbagai literatur untuk menentukan efikasi

dan efek samping vaksin pada anak-anak yang menerima vaksinasi IIV maupun LAIV.

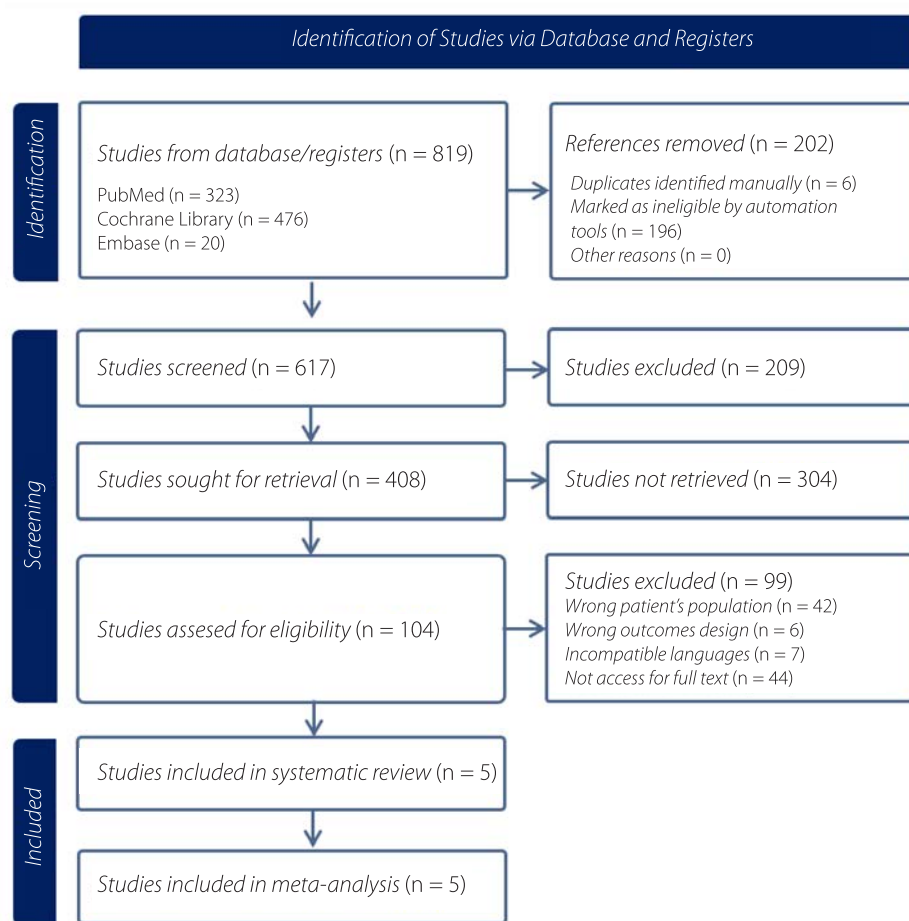
METODE

Metodologi Penelitian

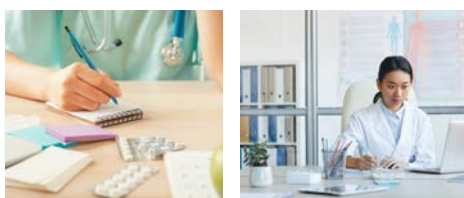
Tinjauan sistematis dan studi meta-analisis mengikuti pedoman *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis* (PRISMA) dan *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, versi 6.4, 2024.¹⁴

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi mencakup: 1) Studi *randomized controlled trial* dan *clinical trial*, 2) Pengujian pada subjek anak-anak berusia di bawah 18 tahun dengan penyakit asma, 3) Menggunakan intervensi vaksinasi influenza yang dilemahkan dan vaksinasi influenza yang dimatikan, dan 4) Menggunakan bahasa Inggris. Kriteria eksklusi meliputi: 1) Studi yang tidak memberikan nilai kuantitatif hasil penelitian secara eksplisit dan 2) Akses artikel tidak lengkap. Pemilihan judul dan abstrak dari makalah dilakukan secara



Gambar 1. Diagram alir PRISMA.



independen oleh tiga peninjau (AA, MS, PMS), setiap ketidaksetujuan diselesaikan melalui konsultasi bersama penulis lain (HP). Hasil kriteria inklusi dan eksklusi ditunjukkan pada **Gambar 1**.

Strategi Pencarian Literatur

Penelusuran literatur mencakup basis data PubMed, Cochrane, dan Embase. Penelusuran dilakukan antara 21 Juli hingga 1 Agustus 2024. Semua terminologi kesehatan menggunakan bantuan *medical subject headings* (MeSH). Kata kunci dimasukkan ke dalam penelusuran menggunakan operator *Boolean*, dan istilah tertentu digunakan mengikuti pedoman kata kunci operator *Boolean*, misalnya, (((*Children*) AND (*atopy*) OR (*asthma*) OR (*rhinitis allergic*) OR (*dermatitis allergic*)) AND (*Influenza vaccine* [MeSH term]) AND (*Life Attenuated* OR *Inactivated*) AND (*safety* OR *side effect*)).

Ekstraksi dan Analisis Data

Data yang diekstraksi dari studi terpilih adalah penulis, tahun, jenis jurnal, ukuran sampel, jenis intervensi, jenis kontrol, jenis populasi pasien, penggunaan obat-obatan atau antibiotik setelah vaksinasi, gejala

mengi setelah vaksinasi, insiden rawat inap setelah vaksinasi, gejala batuk setelah vaksinasi, kejadian demam setelah vaksinasi, dan kejadian terinfeksi virus influenza yang dibuktikan dengan pemeriksaan strain setelah vaksinasi. Pada analisis, intervensi berupa pemberian vaksin yang dilemahkan, dan kontrol adalah vaksin yang dimatikan. Meta-analisis menggunakan RevMan versi 5.4.

Risiko Bias Setiap Artikel Referensi (Sintesis Kualitatif)

Kualitas uji coba terkontrol acak terpilih dievaluasi menggunakan *risk of bias tool* (RoB) untuk artikel jenis *randomized controlled trial* (RCT), yang terdiri dari 5 domain dan 28 pertanyaan terkait dengan proses acak, intervensi, data hasil, dan hasil yang dilaporkan. Pada artikel jenis *clinical trial* (CT) dilakukan penilaian risiko bias menggunakan *risk of bias in non-randomised studies* (ROBINS) yang terdiri atas 7 domain yang terkait dengan *confounding bias*, seleksi partisipans, klasifikasi intervensi, penyimpangan intervensi, data yang hilang, pengukuran hasil, dan pelaporan hasil. Penilaian kualitas dilakukan oleh tiga peninjau independen (AA, MS, PMS). Temuan

tersebut kemudian diringkas dan ditampilkan di situs web ROBVIS. Hasil penilaian kualitas studi ditunjukkan pada **Tabel 1** dan **Tabel 2**.

Sintesis Data Kuantitatif

Kami menggunakan Review Manager 5.4.1 (dikembangkan oleh The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, Copenhagen) untuk melakukan analisis kuantitatif dari data yang dikumpulkan. Untuk semua hasil, perbedaan risiko antara kelompok intervensi dan kontrol pasca-perawatan digunakan dari data yang diekstraksi. Data yang dianalisis bersifat dikotomis. Metode statistik yang digunakan adalah Mantel-Haenszel. Selain itu, model efek tetap atau *fixed effect model* (FEM) digunakan untuk analisis model ketika tingkat heterogenitas (I^2) kurang dari 50%, sedangkan model efek acak atau *random effect model* (REM) digunakan jika tingkat heterogenitas (I^2) adalah 50% atau lebih.

HASIL

Dari 5 jurnal terpilih, terkumpul total 4.753 sampel, 2.390 pasien dalam kelompok intervensi dan 2.363 pasien dalam kelompok kontrol. Artikel yang dianalisis mencakup 2 artikel yang dipublikasikan pada tahun 2006, serta artikel lainnya yang dipublikasikan pada tahun 2022, 2018, dan 2012. Dari artikel terpilih, empat menggunakan desain studi RCT, dan satu menggunakan desain studi CT. Gambaran komprehensif setiap jurnal yang disertakan tercantum dalam **Tabel 3**.

Analisis Data Kuantitatif

Vaksinasi influenza merupakan intervensi kesehatan masyarakat yang penting untuk mencegah infeksi virus influenza, yang dapat menyebabkan penyakit pernapasan serius dan komplikasi, terutama pada individu rentan. Terdapat 2 jenis utama vaksin influenza: vaksin influenza yang dilemahkan dan vaksin influenza yang dimatikan.¹⁵

Vaksin influenza yang dilemahkan mengandung virus influenza yang telah dilemahkan, sehingga dapat bereplikasi di saluran pernapasan atas tanpa menyebabkan penyakit pada individu sehat. Vaksin ini diberikan melalui semprotan hidung dan dirancang untuk meniru infeksi alami, yang merangsang respons imun yang komprehensif.¹⁹ Respons ini melibatkan sel B yang menghasilkan antibodi, serta

Tabel 1. Risiko bias studi *randomized controlled trial* (RCT).

Study	Risk of Bias Domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Fleming 2006 ¹⁵	+	+	+	+	-	-
Ashkenazi 2006 ¹⁶	+	-	-	+	+	-
Sokolow 2021 ¹³	+	-	-	+	-	-
Edwards 2018 ¹⁷	+	+	+	-	+	-

Domain :
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement:
- Some concerns
+ Low

Tabel 2. Risiko bias studi *clinical trial clinical trial* (CT).

Study	Risk of Bias Domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Ambrose 2012 ¹⁸	-	-	-	+	-	+	+	-

Domain :
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

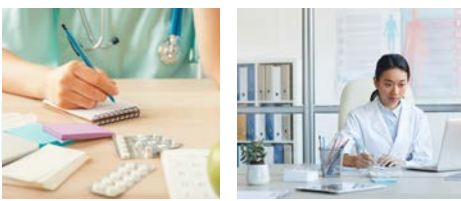
Judgement:
- Moderate
+ Low



Tabel 3. Tabel ekstraksi data.

No		1	2	3	4	5	Total
Penulis, tahun		Fleming, <i>et al</i> , 2006. ¹⁵	Ashkenazi, <i>et al</i> , 2006. ¹⁶	Sokolow, <i>et al</i> , 2022. ¹³	Edwards, <i>et al</i> , 2018. ¹⁷	Ambrose, <i>et al</i> , 2012. ¹⁸	
Judul		Comparison of the Efficacy and Safety of Live Attenuated Cold-Adapted Influenza Vaccine, Trivalent, with Trivalent Inactivated Influenza Virus Vaccine in Children and Adolescent With Asthma	Superior Relative Efficacy of Live Attenuated Influenza Vaccine Compared with Inactivated Influenza Vaccine in Young Children With Recurrent Respiratory Tract Infections	Safety of Live Attenuated Influenza Vaccine in Children with Asthma	Influenza Vaccine Feasibility Study in Children with Persistent Asthma	The Safety and Efficacy of Live Attenuated Influenza Vaccine in Young Children with Asthma or Prior Wheezing	
Jenis desain studi		RCT	RCT	RCT	RCT	CT	
Jumlah partisipan (uji/kontrol)		1114 / 1115	1101 / 1086	79/72	20/20	74/68 76/70	2390 / 2363
Jenis intervensi / jenis kontrol		CAIV-T / TIV	CAIV-T/TIV	LAIV4/IIV4	ccIV4 / IIV4	LAIV4 / IIV4 LAIV4 / IIV4	
Jenis populasi pasien		Anak dan pasien dewasa dengan asma	Anak dengan infeksi saluran napas rekuren dan asma	Anak dengan asma persisten	Anak dengan asma persisten	Anak dengan asma Anak dengan asma	
Durasi pengukuran hasil		Hari ke-14	Hari ke-35	Hari ke-42	Hari ke-42	Hari ke 42 Hari ke-14	
Penggunaan obat-obatan setelah vaksinasi	Uji	303	368	N/A	N/A	N/A	35
	Kontrol	297	354	N/A	N/A	N/A	26
Gejala mengi setelah vaksinasi	Uji	206	77	N/A	1	8	3
	Kontrol	249	71	N/A	0	10	4
Kejadian rawat inap setelah vaksinasi	Uji	0	12	N/A	N/A	N/A	N/A
	Kontrol	2	11	N/A	N/A	N/A	N/A
Kejadian batuk setelah vaksinasi	Uji	474	467	N/A	N/A	8	3
	Kontrol	497	457	N/A	N/A	10	4
Kejadian demam suhu $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ setelah vaksinasi	Uji	68	231	2	4	N/A	N/A
	Kontrol	65	208	6	5	N/A	N/A
Kejadian terkena influenza setelah vaksinasi dengan konfirmasi kultur	Uji	50	24	N/A	N/A	N/A	N/A
	Kontrol	73	50	N/A	N/A	N/A	N/A

N/A: not applicable atau tidak tersedia



sel T, termasuk sel *T helper* (CD4⁺) dan sel T sitotoksik (CD8⁺). Sel *T helper* berperan dalam mengaktifkan sel B dan memproduksi antibodi, sedangkan sel T sitotoksik berfungsi untuk menghancurkan sel yang terinfeksi virus. Reseptor seperti *T-cell receptor* (TCR) pada sel T dan *B-cell receptor* (BCR) pada sel B terlibat dalam pengenalan antigen virus, yang meningkatkan kemampuan sistem imun untuk mengenali dan melawan berbagai strain virus influenza.¹⁵

Vaksin influenza yang dimatikan mengandung partikel virus yang telah dinonaktifkan, sehingga tidak dapat menyebabkan infeksi. Vaksin yang dimatikan diberikan melalui injeksi intramuskular dan terutama merangsang respons antibodi yang dihasilkan oleh sel B. Meskipun vaksin yang dimatikan efektif mencegah influenza, hasil tingkat imunitas selulernya mungkin tidak sama seperti vaksin yang dilemahkan, yang dapat mengakibatkan respons imun kurang adaptif terhadap variasi strain virus. Hal ini disebabkan

oleh kurangnya stimulasi terhadap sel T, yang berperan penting dalam memori imunologis dan respons terhadap infeksi di masa depan.¹⁶

Perbedaan respons imun yang dihasilkan oleh vaksin yang dilemahkan dan vaksin yang dimatikan dapat menyebabkan variasi efek samping dan reaksi merugikan. Vaksin yang dilemahkan dapat menyebabkan gejala ringan menyerupai infeksi alami, seperti hidung tersumbat atau demam ringan, saat sistem imun merespons vaksin. Di sisi lain, vaksin yang dimatikan mungkin menyebabkan reaksi lokal di tempat injeksi, seperti nyeri atau pembengkakan, serta reaksi sistemik seperti demam atau malaise, meskipun umumnya lebih jarang dan lebih ringan dibandingkan dengan potensi efek vaksin yang dilemahkan. Memahami perbedaan ini sangat penting untuk strategi kesehatan masyarakat dan untuk memberikan informasi kepada pasien tentang apa yang dapat diharapkan dari masing-masing jenis vaksin, serta untuk penelitian yang berkelanjutan

dalam mengoptimalkan strategi vaksinasi influenza untuk meningkatkan efektivitas dan keamanan.¹⁶

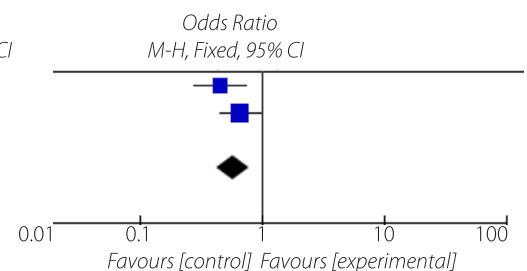
Hasil Perbandingan Efikasi antar Jenis Vaksin Influenza

Pertama, kami meneliti efektivitas vaksin influenza yang dilemahkan dan yang dimatikan. Penilaian efektivitas berdasarkan analisis terjadinya infeksi influenza setelah vaksinasi yang dibuktikan dengan pemeriksaan kultur etiologi semua jenis strain. Kami menggunakan dua jurnal inklusi untuk analisis ini.^{15,16}

Hasil meta-analisis yang signifikan didapatkan bahwa kejadian influenza setelah vaksinasi cenderung terjadi pada pasien yang diberi vaksinasi influenza yang dimatikan [OR=0,58; 95% CI (0,43, 0,78); p=0,0004; I²=29%] (**Gambar 2**). Heterogenitas data rendah sehingga kami menggunakan *fixed effect model* (FEM).

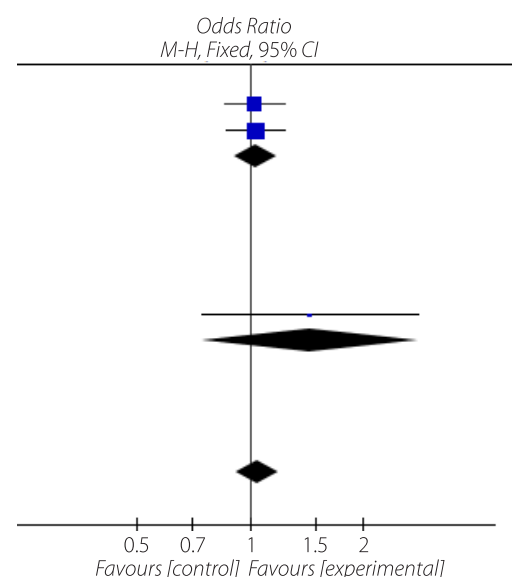
Pada penelitian yang membandingkan

Study or Subgroup	Favours [experimental]		Favours [control]		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Ashkenazi 2006 ¹⁶	24	1,101	50	1,086	41.4%	0.46 [0.28, 0.76]
Fleming 2006 ¹⁵	50	1,114	73	1,115	58.6%	0.67 [0.46, 0.97]
Total (95% CI)				2,201	100.0%	0.58 [0.43, 0.78]
Total events	74		123			
Heterogeneity: Chi ² = 1.41, df = 1 (P = 0.24); I ² = 29%						
Test for overall effect: Z = 3.57 (P = 0.0004)						



Gambar 2. Forest Plot insiden kejadian terkena influenza setelah vaksinasi.

Study or Subgroup	VAKSIN DILEMAHKAN		VAKSIN DIMATIKAN		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1.2.1 RCT						
Fleming 2006 ¹⁵	303	1,114	297	1,115	46.2%	1.03 [0.85, 1.24]
Ashkenazi 2006 ¹⁶	368	1,101	354	1,086	50.7%	1.04 [0.87, 1.24]
Subtotal (95% CI)		2,215		2,201	96.9%	1.03 [0.91, 1.18]
Total events	671		651			
Heterogeneity: Chi ² = 0.000, df = 1 (P = 0.95); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.50 (P = 0.61)						
1.2.2 CT						
Ambrose 2012 ¹⁸ (b)	35	76	26	70	3.1%	1.44 [0.75, 2.80]
Subtotal (95% CI)		76		70	3.1%	1.44 [0.75, 2.80]
Total events	35		26			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.09 (P = 0.28)						
Total (95% CI)		2,291		2,271	100.0%	1.05 [0.92, 1.19]
Total events	706		677			
Heterogeneity: Chi ² = 0.95, df = 2 (P = 0.62); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.48)						
Test for subgroup differences: Chi ² = 0.95, df = 1 (P = 0.33), I ² = 0%						



Gambar 3. Forest plot insiden penggunaan obat-obatan setelah vaksinasi.



kemanjuran vaksin influenza hidup yang dilemahkan (LAIV) dan vaksin influenza yang dimatikan (IIV), diamati bahwa anak-anak yang menerima vaksin yang dimatikan mengalami penyakit terkait influenza lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang menerima vaksin hidup yang dilemahkan. Salah satu alasan perbedaan ini adalah bahwa LAIV dirancang untuk menimbulkan respons imun yang lebih kuat, termasuk imunitas humoral dan seluler, yang dapat memberikan perlindungan lebih baik terhadap virus influenza yang beredar. Vaksin hidup yang dilemahkan meniru infeksi alami, yang mengarah pada respons imun lebih efektif yang dapat beradaptasi dengan berbagai galur virus, sedangkan IIV terutama menginduksi produksi antibodi tanpa tingkat imunitas seluler yang sama.¹⁶

Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa kemanjuran relatif LAIV secara signifikan

lebih tinggi terhadap varian virus yang secara antigenik serupa, yang menunjukkan bahwa LAIV dapat menawarkan perlindungan silang yang lebih baik terhadap berbagai subtipe virus influenza.¹⁵ Sebaliknya, IIV mungkin tidak memberikan perlindungan memadai terhadap strain yang berbeda dari strain dalam formulasi vaksin, yang mengarah pada insiden kasus influenza yang lebih tinggi di antara individu yang divaksinasi. Hal ini menyoroti pentingnya jenis vaksin dalam menentukan efektivitas strategi pencegahan influenza, khususnya pada populasi yang berisiko lebih tinggi mengalami komplikasi akibat infeksi influenza.¹⁵

Hasil Perbandingan Efek Samping antar Jenis Vaksin Influenza

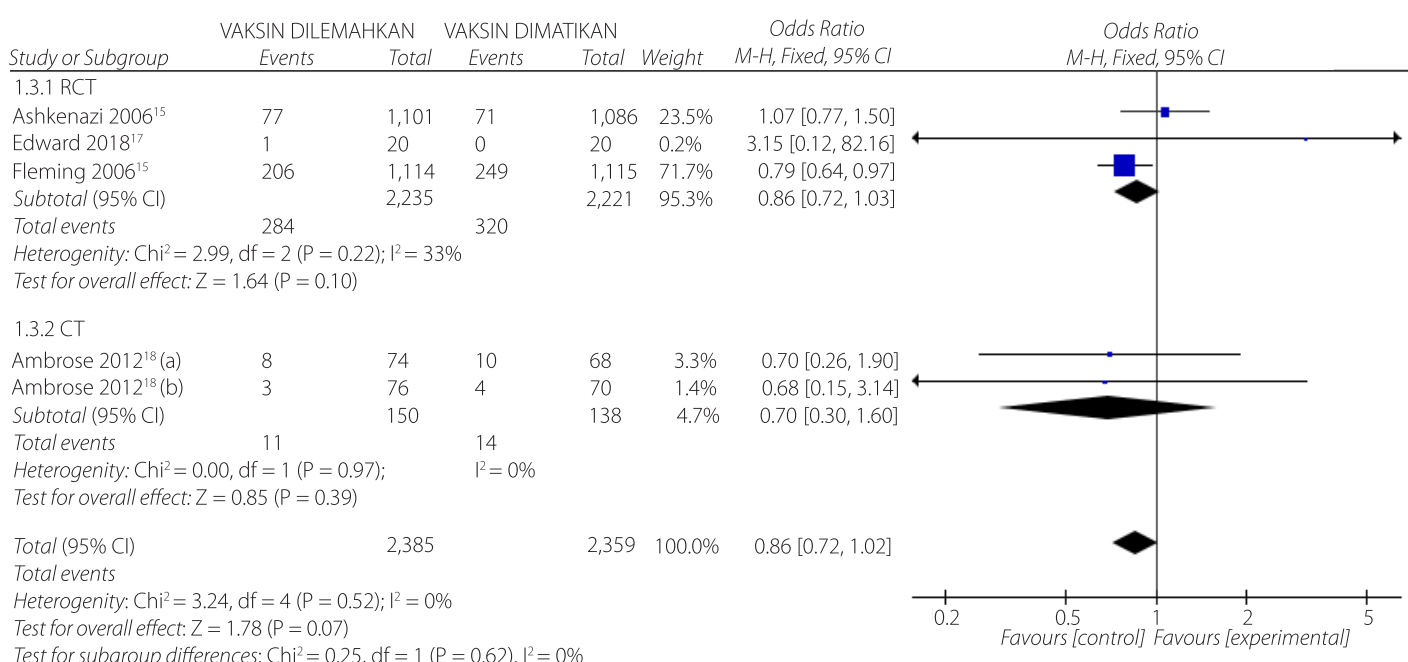
Kami membagi penilaian ini menjadi beberapa subgrup, pada subgrup pertama diteliti efek samping insiden penggunaan obat-obatan pada pasien setelah vaksinasi yang disebabkan

oleh sakit apa pun. Kami menggunakan 3 jurnal inklusi yang memberikan kontribusi temuan untuk analisis ini.¹⁵⁻¹⁸

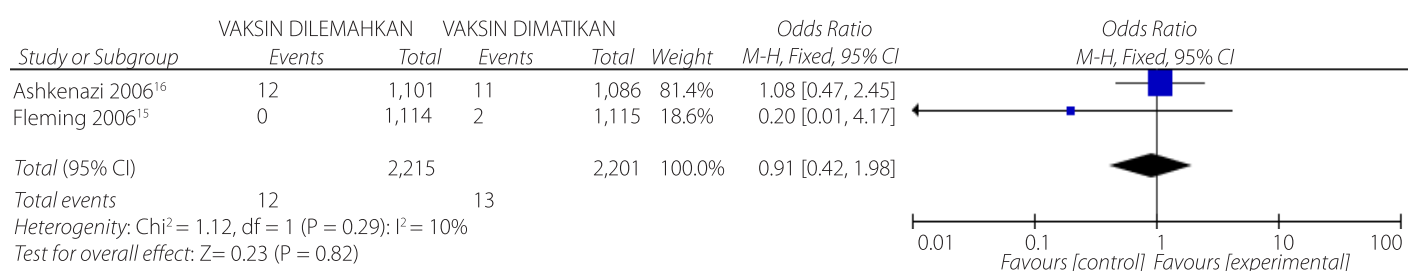
Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa insiden efek samping penggunaan obat-obatan setelah vaksinasi tidak signifikan, tetapi lebih cenderung pada grup vaksin yang telah dilemahkan [OR=1,05; 95% CI (0,92, 1,19); $p=0,62$; $I^2=0\%$] (**Gambar 3**). Heterogenitas data rendah sehingga kami menggunakan *fixed effect model* (FEM).

Pada penilaian efek samping subgrup kedua, dibandingkan antara insiden munculnya gejala mengi pada pasien setelah vaksinasi. Kami menggunakan 4 jurnal inklusi yang memberikan kontribusi temuan untuk analisis ini.¹⁵⁻¹⁸

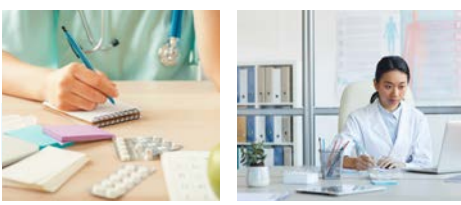
Hasil meta-analisis menunjukkan insiden gejala mengi setelah vaksinasi pada pasien



Gambar 4. Forest plot insiden gejala mengi setelah vaksinasi.



Gambar 5. Forest plot insiden kejadian rawat inap setelah vaksinasi.



yang diberi vaksinasi influenza tidak signifikan tetapi lebih cenderung pada grup vaksin yang dimatikan [OR=0,86; 95% CI (0,72, 1,02); $p=0,52$; $I^2=0\%$] (**Gambar 4**). Heterogenitas data rendah sehingga kami menggunakan *fixed effect model* (FEM).

Pada penilaian efek samping subgrup ketiga, dibandingkan antara insiden perlunya rawat inap pada pasien setelah vaksinasi yang disebabkan oleh sakit jenis apa pun. Kami menggunakan 2 jurnal inklusi yang memberikan kontribusi temuan untuk analisis ini.^{15,16}

Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa insiden kejadian rawat inap setelah vaksinasi pada pasien tidak signifikan tetapi lebih

cenderung pada grup vaksin yang dimatikan [OR=0,91; 95% CI (0,42, 1,98); $p=0,29$; $I^2=10\%$] (**Gambar 5**). Heterogenitas data rendah sehingga kami menggunakan *fixed effect model* (FEM).

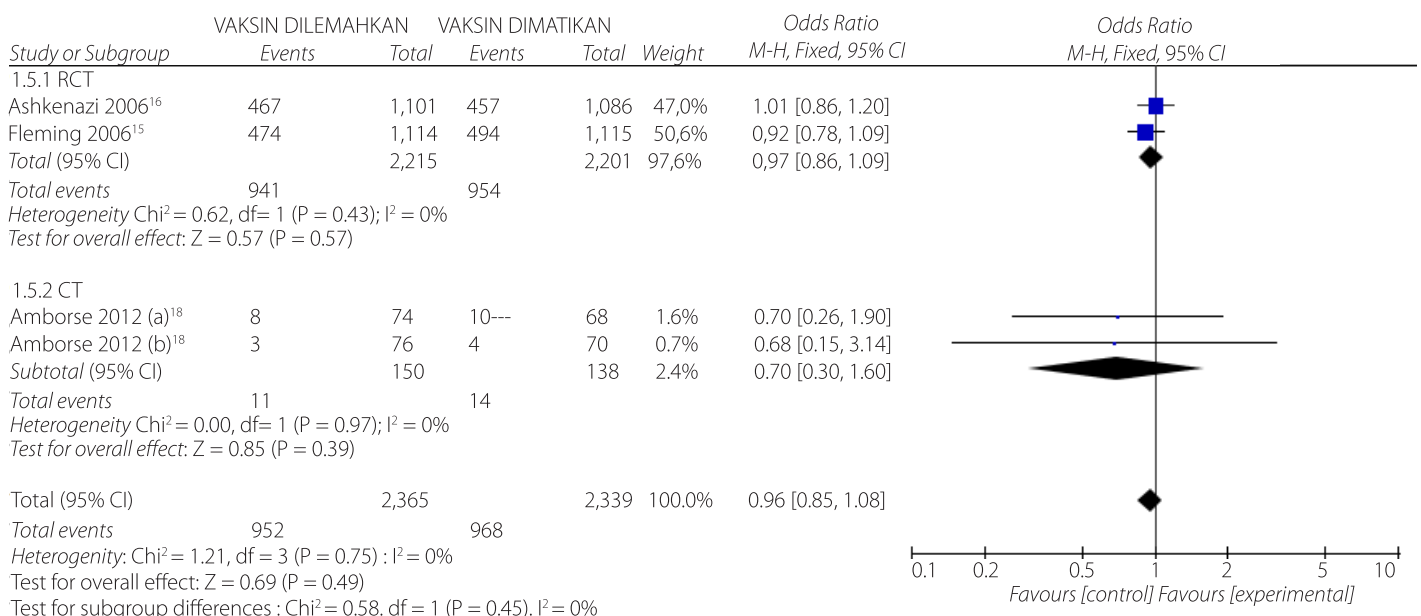
Pada penilaian efek samping subgrup keempat, dibandingkan antara insiden munculnya gejala batuk pada pasien setelah dilakukan vaksinasi. Kami menggunakan 3 jurnal inklusi yang memberikan kontribusi temuan untuk analisis ini.^{15,16,18}

Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa insiden kejadian batuk setelah vaksinasi pada pasien yang diberi vaksinasi influenza tidak signifikan tetapi lebih cenderung pada grup vaksin yang dimatikan [OR=0,96; 95%

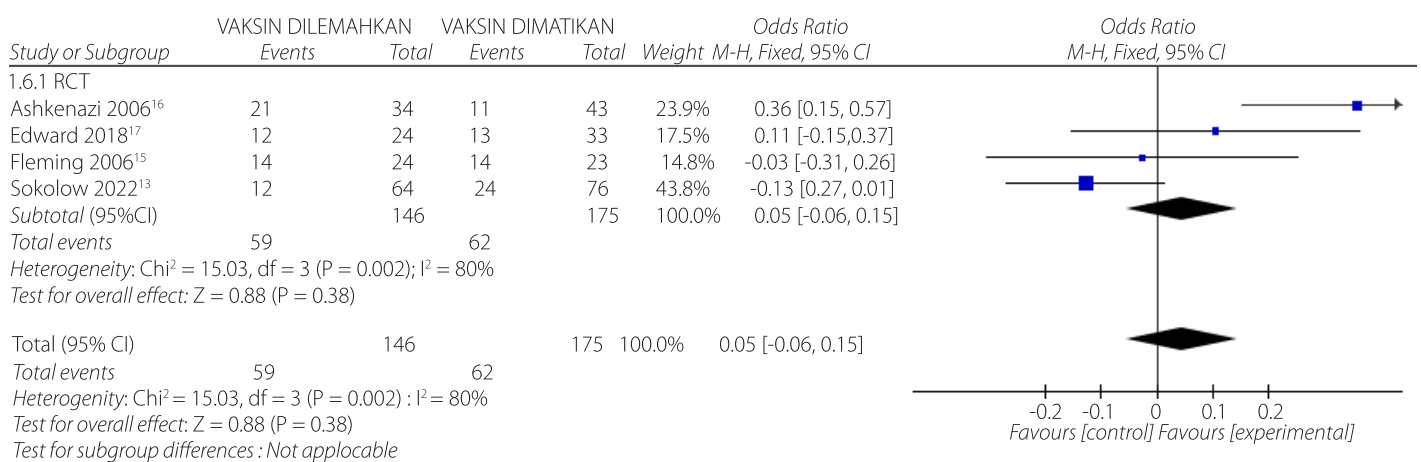
CI (0,85, 1,08); $p=0,75$; $I^2=0\%$] (**Gambar 6**). Heterogenitas data rendah sehingga kami menggunakan *fixed effect model* (FEM).

Pada penilaian efek samping subgrup kelima, dibandingkan antara insiden munculnya gejala demam yang didefinisikan dengan suhu tubuh $\geq 37,5^\circ\text{C}$ pada pasien setelah vaksinasi. Kami menggunakan 4 jurnal inklusi yang memberikan kontribusi temuan untuk analisis ini.^{13,15-17}

Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa insiden kejadian demam setelah vaksinasi pada pasien yang diberi vaksinasi influenza tidak signifikan tetapi lebih cenderung pada grup vaksin yang dilemahkan [OR=0,05; 95% CI (0,06, 0,15); $p=0,002$; $I^2=80\%$] (**Gambar 7**).



Gambar 6. Forest plot insiden kejadian batuk setelah vaksinasi.



Gambar 7. Forest plot insiden kejadian demam setelah vaksinasi.



Heterogenitas data rendah sehingga kami menggunakan *fixed effect model* (FEM).

Pembahasan

Hasil utama analisis kuantitatif menunjukkan bahwa vaksin influenza yang dilemahkan (LAIV) memiliki efikasi lebih baik dibandingkan vaksin yang dimatikan (IIV) dibuktikan dengan penurunan risiko kejadian influenza pada populasi yang menerima vaksin yang dilemahkan (LAIV). Hasil temuan ini sesuai dengan berbagai studi uji terkontrol acak pada populasi sehat, seperti hasil studi Belshe, *et al*, yang menyatakan bahwa vaksin influenza yang dilemahkan menurunkan hingga 54,9% angka kejadian influenza dibandingkan dengan kelompok yang menerima vaksin yang dimatikan.²⁰ Hasil berbeda ditunjukkan pada studi Chung, *et al*, yang menunjukkan bahwa vaksin yang dilemahkan (LAIV) memiliki efikasi lebih rendah, yaitu 20% dibandingkan dengan efikasi vaksin yang dimatikan (IIV), yaitu 67%.²¹

Vaksinasi LAIV terbukti menginduksi respons sel T spesifik influenza yang relevan untuk perlindungan imun yang dimediasi sel. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa LAIV menginduksi respons sel T yang lebih baik daripada IIV pada anak-anak berusia di atas 5 tahun dan orang dewasa.^{12,22,23} LAIV menginduksi respons imun seluler yang kuat terlepas dari apakah diberikan sebelum atau sesudah IIV.²⁴ Namun, subjek yang hanya

menerima IIV tidak mengembangkan respons sel T memori yang dapat dideteksi dalam darah perifer. Efek LAIV menunjukkan kemungkinan besar penting untuk efikasi tinggi dari satu dosis LAIV. Selain itu, peningkatan respons imun seluler membantu menjelaskan mengapa LAIV dalam uji coba langsung pada anak-anak usia 6–59 bulan secara signifikan lebih protektif daripada IIV terhadap influenza yang dikonfirmasi melalui kultur, LAIV 55% lebih protektif baik terhadap virus yang cocok secara antigenik.²⁵

LAIV menginduksi respons sel T CD4⁺ dan CD8⁺ yang reaktif dengan kumpulan peptida spesifik influenza yang sangat konservatif yang relevan untuk kekebalan protektif heterosubtipik influenza universal. Selain itu, sel T yang reaktif dengan peptida spesifik influenza yang sangat konservatif dapat menghambat replikasi virus pada sel manusia.²⁶ Semua hasil ini menunjukkan bahwa LAIV dapat menginduksi perlindungan yang lebih baik terhadap berbagai strain influenza. Sel T CD4⁺ dan CD8⁺ dapat memberikan efek *helper* untuk kekebalan dan efek penghambatan langsung pada replikasi virus. Sel T CD4⁺ dan CD8⁺ mampu mengenali epitop influenza yang sangat konservatif sehingga memunculkan kekebalan protektif heterosubtipik secara luas.²⁵

Temuan lain dari analisis kuantitatif

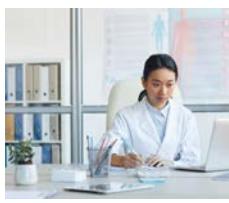
menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara efek samping vaksin influenza yang dilemahkan (LAIV) dan vaksin influenza yang dimatikan (IIV) pada populasi anak dengan asma. Hasil yang tidak signifikan dalam analisis efek samping ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor. Kemungkinan bias data dapat berkontribusi pada hasil tidak signifikan. Sebagai contoh, jika pengumpulan data tidak konsisten atau jika ada perbedaan cara pelaporan efek samping, hal ini dapat memengaruhi hasil akhir. Bias dalam pelaporan efek samping, baik dari peserta maupun peneliti, dapat menyebabkan simpulan yang tidak akurat mengenai perbandingan antara kedua jenis vaksin. Hal ini dibuktikan pada penilaian risiko bias setiap jurnal, semua jurnal secara keseluruhan memiliki risiko bias “*some concerns*”.

SIMPULAN

Pada pasien anak dengan penyakit asma, vaksinasi influenza diberikan untuk mencegah kejadian eksaserbasi asma serius. Jenis vaksin yang disarankan adalah vaksin influenza yang dilemahkan karena berdasarkan hasil studi ini vaksin influenza yang dilemahkan terbukti lebih efektif mencegah terjadinya infeksi influenza dibandingkan dengan vaksin influenza yang dimatikan, dan efek samping antara kedua jenis vaksin tidak berbeda bermakna.

DAFTAR PUSTAKA

1. Trombetta CM, Kistner O, Montomoli E, Viviani S, Marchi S. Influenza viruses and vaccines: The role of vaccine effectiveness studies for evaluation of the benefits of influenza vaccines. *Vaccines*. 2022;10(5):714. DOI: 10.3390/vaccines10050714.
2. Nayak J, Hoy G, Gordon A. Influenza in children. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021;11(1): a038430. DOI: 10.1101/cshperspect.a038430.
3. Xie LY, Wang T, Yu T, Hu X, Yang L, Zhong LL, et al. Seasonality of respiratory syncytial virus infection in children hospitalized with acute lower respiratory tract infections in Hunan, China, 2013–2022. *Virol J*. 2024;21(1):62. DOI: 10.1186/s12985-024-02336-8.
4. Yaneva M, Darlenski R. The link between atopic dermatitis and asthma- Immunological imbalance and beyond. *Asthma Res Pract*. 2021;7(1):16. DOI: 10.1186/s40733-021-00082-0.
5. Seidenari S, Giusti F. Atopy. *Irrit Dermat* [Internet]. 2006 Jun 8 [cited 2024 Nov 24]:185–97. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542187/>.
6. Li KH, Leong PY, Tseng CF, Wang YH, Wei JCC. Influenza vaccination is associated with lower incidental asthma risk in patients with atopic dermatitis: A nationwide cohort study. *Front Immunol*. 2021;12:729501. DOI: 10.3389/fimmu.2021.729501.
7. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, Nealon J, Nunes MC, Samson SI, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine* 2021;39(Suppl 1):A6–14. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.09.048.
8. Merckx J, Ducharme FM, Martineau C, Zemek R, Gravel J, Chalut D, et al. Respiratory viruses and treatment failure in children with asthma exacerbation. *Pediatrics* 2018;142(1):e20174105. DOI: 10.1542/peds.2017-4105.
9. Sridhar S, Brokstad K, Cox R. Influenza vaccination strategies: Comparing inactivated and live attenuated influenza vaccines. *Vaccines* 2015;3(2):373–89. DOI: 10.3390/vaccines3020373.
10. Gwiharto AK, Suhandi C, Alodya C, Sinurya RK. Studi efektivitas vaksin influenza: Updated review. *Keluwih J Kesehat dan Kedokt*. 2021;3(1):48–56. DOI: 10.24123/kesdok.V3i1.4063.



11. Committee I of M (US) ISR, Stratton K, Alamaro DA, Wizemann T, McCormick MC. Immunization safety review: Influenza vaccines and neurological complications. 2004 [cited 2024 Nov 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222009/>.
12. Turner PJ, Fleming L, Saglani S, Southern J, Andrews NJ, Miller E, et al. Safety of live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children with moderate to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(4):1157–1164.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.010.
13. Sokolow AG, Stallings AP, Kercsmar C, Harrington T, Jimenez-Truque N, Zhu Y, et al. Safety of live attenuated influenza vaccine in children with asthma. *Pediatrics* 2022;149(4): e2021055432. DOI: 10.1542/peds.2021-055432.
14. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Cochrane Training [Internet]. Cochrane. 2019 [cited 2024 Nov 24]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
15. Fleming DM, Crovari P, Wahn U, Klemola T, Schlesinger Y, Langussis A, et al. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(10):860–9. DOI: 10.1097/01.inf.0000237797.14283.cf.
16. Krammer F, Palese P. Advances in the development of influenza virus vaccines. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(3):167–82. DOI: 10.1038/nrd4529.
17. Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, Esposito S, McKeith DD, Klemola T, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(10):870–9. DOI: 10.1097/01.inf.0000237829.66310.85.
18. Ambrose CS, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB, Ashkenazi S. The safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in young children with asthma or prior wheezing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(10):2549–57. DOI: 10.1007/s10096-012-1595-9.
19. Edwards K. Influenza vaccine feasibility study in children with persistent asthma-Clinical trials. Vanderbilt University Medical Center [Internet]. 2018. Available from: <https://trial.medpath.com/clinical-trial/d8ec2a362ea5e6a8/nct02967393-safety-influenza-vaccine-children-asthma>.
20. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med*. 2007;356(7):685–96. DOI: 10.1056/NEJMoa065368.
21. Chung JR, Flannery B, Ambrose CS, Begue RE, Caspard H, DeMarcus L, et al. Live attenuated and inactivated influenza vaccine effectiveness. *Pediatrics* 2019;143(2):e20182094. DOI: 10.1542/peds.2018-2094.
22. Subbramanian RA, Basha S, Shata MT, Brady RC, Bernstein DI. Pandemic and seasonal H1N1 influenza hemagglutinin-specific T cell responses elicited by seasonal influenza vaccination. *Vaccine* 2010;28(52):8258–67. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.10.077.
23. He XS, Holmes TH, Zhang C, Mahmood K, Kemble GW, Lewis DB, et al. Cellular immune responses in children and adults receiving inactivated or live attenuated influenza vaccines. *J Virol*. 2006;80(23):11756–66. DOI: 10.1128/JVI.01460-06.
24. Spitaels J, Roose K, Saelens X. Influenza and memory t cells: How to awake the force. *vaccines*. 2016;4(4):33. DOI: 10.3390/vaccines4040033.
25. Hoft DF, Lottenbach KR, Blazevic A, Turan A, Blevins TP, Pacatte TP, et al. Comparisons of the humoral and cellular immune responses induced by live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in adults. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24(1). DOI: 10.1128/CVI.00414-16.
26. Clemens E, Van de Sandt C, Wong S, Wakim L, Valkenburg S. Harnessing the power of t cells: The promising hope for a universal influenza vaccine. *Vaccines* 2018;6(2):18. DOI: 10.3390/vaccines6020018.