



Efektivitas Vaksin Influenza terhadap Risiko Komplikasi Pneumonia pada Anak

Devina Subagio¹, Devani Subagio²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Jawa Tengah

²Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Influenza merupakan infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) yang disebabkan oleh virus influenza. World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa 99% kematian anak berusia di bawah 5 tahun karena infeksi virus influenza terjadi di negara berkembang. Penularan antar individu cepat karena transmisi virus influenza melalui *droplet*. Gejala penyakit influenza beragam, sebagian besar ringan dan *self-limiting*, namun pada beberapa kasus dapat menimbulkan komplikasi berat, serta berdampak pada mortalitas. Pneumonia merupakan salah satu komplikasi influenza yang paling umum, terutama pada populasi anak. Vaksinasi influenza menjadi pilihan efektif untuk pencegahan infeksi dan komplikasinya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian vaksin influenza dapat menurunkan kasus influenza dan angka kejadian rawat inap pneumonia terkait influenza.

Kata Kunci: Anak, influenza, pneumonia, vaksin influenza.

ABSTRACT

Influenza is an acute respiratory infection (ARI) caused by the influenza virus. World Health Organization (WHO) states that 99% of deaths in children under 5 years old with influenza-related lower respiratory tract infections are in developing countries. Transmission between individuals is fast because the influenza virus is transmitted through droplets. Symptoms of influenza disease vary; most are mild and self-limiting, but in some cases, it can cause severe complications and have an impact on mortality. Pneumonia is one of the most common complications of influenza, especially in the pediatric population. Influenza vaccination is an effective option for preventing infection and its complications of influenza, especially in the pediatric population. Several studies have shown that influenza vaccination can reduce cases and the incidence of influenza-related pneumonia hospitalizations. **Devina Subagio, Davani Subagio. The Effectivity of Infuenza Vaccine on the Risk of Pneumonia Complications in Children.**

Keywords: Children, influenza, pneumonia, influenza vaccine.



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

Pendahuluan

Penyakit influenza atau biasa dikenal dengan flu adalah infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) yang disebabkan virus influenza. Di dunia, terdapat miliaran kasus penyakit influenza, 3 hingga 5 juta kasus tergolong infeksi berat dan menyebabkan 300.000 hingga 650.000 kematian setiap tahun. Menurut World Health Organization (WHO), 99% kematian anak berusia di bawah 5 tahun oleh infeksi virus influenza yang menyebabkan infeksi saluran pernapasan berada di negara berkembang.¹ Di tingkat nasional, menurut Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023, prevalensi ISPA pada bayi/balita di Indonesia 0-59 bulan mencapai 4,8% (4.146 dari 86.364 orang). Pada SKI tahun 2023, prevalensi ISPA

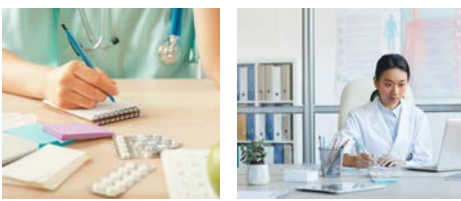
menurut riwayat diagnosis diukur melalui pertanyaan apakah responden pernah mengalami gejala demam, batuk kurang dari 2 minggu, pilek/hidung tersumbat, dan/atau nyeri tenggorokan dalam 1 bulan terakhir.²

Penyakit influenza sangat mudah menular. Transmisi virus influenza melalui *droplet*, yang biasanya diproduksi saat batuk, bersin, atau berbicara; hal ini menyebabkan penularan yang cepat antar individu, apalagi ditambah risiko jika tinggal di permukiman padat penduduk. Potensi penyebaran virus influenza yang cepat dan meluas dapat meningkatkan kerentanan, terutama pada populasi anak berusia di bawah 5 tahun.³ Sebanyak 870.000 anak berusia di bawah 5 tahun dan sekitar

300.000 anak berusia di bawah 1 tahun dirawat di rumah sakit setiap tahun di seluruh dunia karena influenza. Diperkirakan sekitar 28.000 hingga 111.500 anak berusia di bawah 5 tahun meninggal setiap tahun disebabkan influenza, terutama di negara berkembang. Hal ini dapat menimbulkan masalah kesehatan global.⁴

Gejala penyakit influenza beragam, sebagian besar ringan dan *self-limiting*, namun pada beberapa kasus dapat menimbulkan komplikasi berat dan berdampak pada mortalitas, salah satu komplikasinya adalah pneumonia. Penyakit influenza yang tidak mendapat penanganan segera akan berdampak pada menurunnya sistem imun, termasuk lapisan saluran pernapasan; hal ini

Alamat Korespondensi email: devani_subagio@yahoo.com, devinasbg@gmail.com



akan membuat individu lebih rentan terkena infeksi bakteri dan/atau virus lain (koinfeksi) sehingga berkembang menjadi pneumonia bakterial, yang dapat berkembang menjadi SARI (*severe acute respiratory infection*)⁵ atau infeksi saluran pernapasan berat apabila tidak mendapat penanganan segera; kriteria SARI antara lain: riwayat demam atau suhu terukur $>38^{\circ}\text{C}$ dan riwayat batuk dengan *onset* dalam 10 hari terakhir serta membutuhkan perawatan lanjut di rumah sakit.⁶ Dalam studi tahun 2019, pneumonia merupakan 18% kasus SARI yang terkonfirmasi influenza positif.⁷

Untuk mencegah komplikasi tersebut, WHO merekomendasikan vaksinasi influenza tahunan bagi anak usia 6 bulan sampai 5 tahun.¹ Beberapa negara di Eropa dan Amerika sudah mewajibkan vaksinasi influenza untuk anak usia 6 bulan hingga 12 tahun.⁸ Pemantauan efektivitas vaksin influenza pada anak penting dan dapat dijadikan sebagai upaya preventif kasus influenza serta mengurangi risiko komplikasi pneumonia.

Mengenal Penyakit Influenza dan Virus Influenza

Infeksi virus pernapasan tak jarang menyebabkan beban besar. Infeksi ini tersebar luas dan dapat menyerang semua kelompok usia serta gejalanya bervariasi (ringan hingga berat). Infeksi virus pernapasan cenderung menyerang populasi rentan, seperti: anak, lanjut usia (lansia), atau populasi dengan komorbid tertentu.⁹ Virus influenza merupakan salah satu virus yang teridentifikasi pada pasien pneumonia yang didapat dari komunitas, pneumonia yang didapat dari rumah sakit, dan pada pasien dengan sistem kekebalan tubuh lemah akibat pneumonia.¹⁰ Influenza (dikenal dengan flu) merupakan infeksi virus menular yang terutama disebabkan oleh virus influenza A atau B. Penyakit ini terutama menyerang organ pernapasan atas (hidung, tenggorokan, bronkus, dan paru), tetapi dapat menyerang organ lain seperti jantung, otak, dan otot.¹¹ Influenza biasanya bersifat swasirna sehingga pasien akan pulih setelah beberapa hari, tetapi influenza dapat menimbulkan komplikasi dan bahkan menyebabkan kematian, terutama pada kelompok berisiko tinggi seperti wanita hamil dan pada kondisi imunodefisiensi. Gejalanya meliputi: demam tinggi, mialgia, *cephalgia*, *malaise*, batuk kering, nyeri tenggorokan,

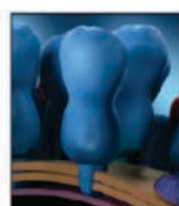
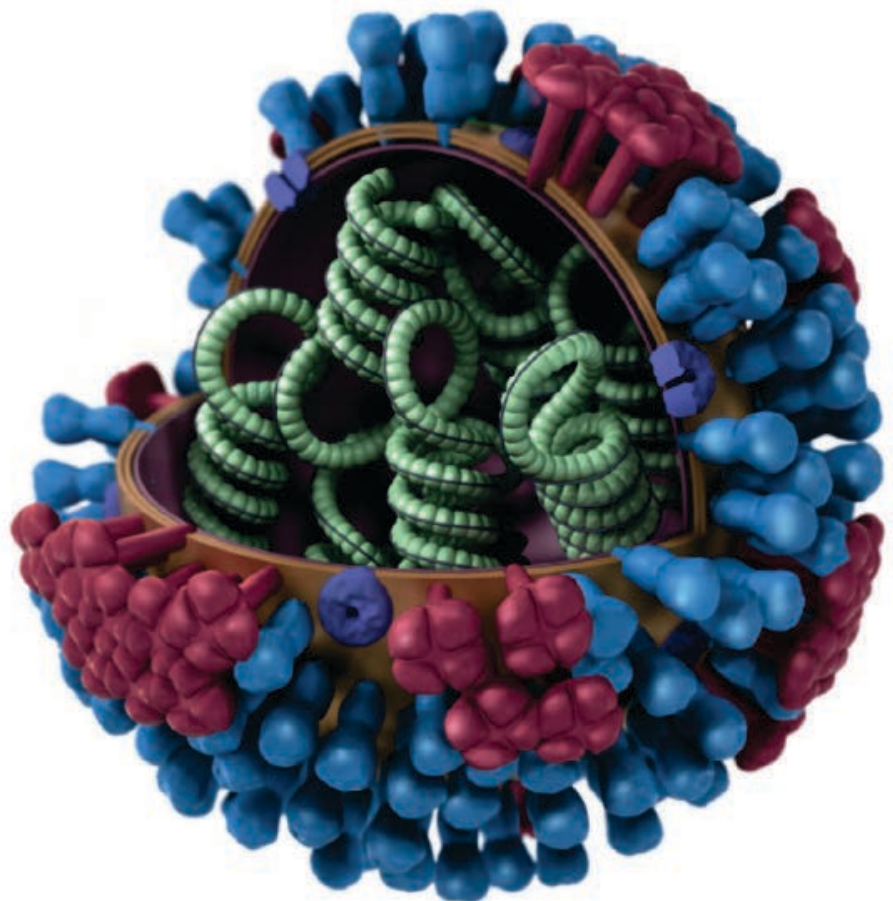
serta rinorea. Gejalanya harus dibedakan dari flu biasa berdasarkan manifestasi klinisnya.¹²

Faktor Virus Influenza pada Kejadian Pneumonia

Pandemi influenza pada Juni 2009 berdampak besar pada praktik klinis, dan pneumonia merupakan komplikasi utama dari infeksi virus influenza. Secara global, influenza mengakibatkan morbiditas pada 3-5 juta orang dan kematian hingga 500.000 orang selama pandemi. Pneumonia menjadi komplikasi influenza yang paling serius.¹³ Virus influenza termasuk famili virus *Orthomyxoviridae*, virus jenis RNA dengan variasi antigeniknya. Virus ini terbagi menjadi 3 tipe utama: A, B, dan C.

Sebagian besar epidemi flu disebabkan oleh tipe A dan B; tipe C umumnya menyebabkan gejala pernapasan atas ringan yang sporadis.¹⁴ Virus influenza mengandung glikoprotein dan gen RNA rantai tunggal. Dua glikoprotein terpenting di lapisan luar virus influenza adalah hemagglutinin (H atau HA) dan neuraminidase (N atau NA) yang tampak pada Gambar. Keduanya memiliki peran penting dalam patogenesis penyakit.¹⁵

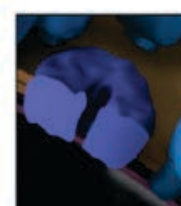
Komplikasi influenza yang paling sering adalah pneumonia, terutama pada individu berisiko tinggi. Pneumonia dapat terjadi sebagai sekuel sindrom influenza akut jika disebabkan oleh virus influenza (pneumonia primer) atau



Hemagglutinin



Neuraminidase



M2 ion channel



RNP (recombinant influenza nucleoprotein) recombinant influenza nucleoprotein

Gambar. Ilustrasi virus influenza beserta glikoprotein permukaan.¹⁴



sebagai koinfeksi bakteri setelah beberapa hari (pneumonia sekunder). Pneumonia akibat influenza terutama terjadi pada individu dengan penyakit kardiovaskular atau penyakit paru seperti asma.¹² Neuraminidase virus telah terbukti meningkatkan pertumbuhan bakteri serta penyebaran bakteri pada model tikus untuk pneumonia pneumokokus sekunder.¹⁶

Patofisiologi Penyakit Influenza dan Komplikasi Pneumonia pada Anak

Virus influenza menyerang epitel saluran pernapasan (sel epitel kolumnar) dengan menggunakan protein hemagglutinin (HA) lalu berikatan pada asam sialat di permukaan sel. Setelah itu, terjadi replikasi virus di dalam sel selama 4-6 jam. Sel yang sudah terinfeksi mulai membuat partikel virus baru dan menginfeksi sel-sel lain. Replikasi virus berlanjut hingga 10-14 hari (infeksi primer). Sel-sel yang terinfeksi akan memicu respons imun tubuh, melepaskan sitokin serta kemokin yang akan menarik sel-sel imun ke lokasi infeksi. Respons ini menyebabkan gejala demam, mialgia, dan malaise. Virus influenza menyebabkan kerusakan epitel saluran pernapasan, berupa: fungsi silia terganggu, penurunan produksi mukus, dan deskuamasi lapisan epitel; hal tersebut dapat menyebabkan infeksi sekunder oleh bakteri.¹⁴

Anak terinfeksi influenza memiliki *viral load* lebih tinggi dan bertahan lebih lama, dibandingkan populasi dewasa, sehingga anak dapat menularkan untuk waktu yang lebih lama. Salah satu komplikasi influenza yang sering adalah pneumonia. Pneumonia dapat berupa infeksi primer disebabkan oleh virus atau infeksi sekunder oleh bakteri, disebabkan oleh kerusakan epitel saluran pernapasan.¹⁴

Mortalitas Pneumonia Anak yang Berhubungan dengan Influenza

Influenza diperkirakan menyerang sekitar 1 miliar orang di seluruh dunia setiap tahun. Pada populasi anak dengan usia kurang dari 5 tahun di Amerika Serikat, kejadian infeksi influenza dilaporkan mencapai 11.443 per 100.000 anak dengan angka rawat inap rumah sakit mencapai 119 per 100.000 kasus.¹⁷ Pneumonia merupakan penyebab umum hospitalisasi pasien yang terinfeksi virus influenza, dan pada anak cenderung berkembang menjadi pneumonia berat yang dapat mengancam jiwa.¹⁸

Studi Kondrich, *et al*, pada tahun 2017 melaporkan bahwa >10.000 anak di seluruh dunia berusia ≤ 5 tahun meninggal setiap tahun akibat pneumonia yang berhubungan dengan virus influenza, sebagian besar disertai komplikasi infeksi bakteri.¹⁹ Studi di Tiongkok mengemukakan bahwa anak berusia ≤ 5 tahun tidak hanya rentan terhadap infeksi virus influenza tetapi juga berisiko tinggi terinfeksi bakteri sekunder.^{20,21} Hal ini dijelaskan dengan peran replikasi virus influenza di saluran pernapasan yang mengurangi frekuensi silia di saluran napas, serta protein hemagglutinin dan neuraminidase virus yang mengubah reseptor protein permukaan sel terinfeksi, sehingga menyediakan tempat untuk bakteri berikatan pada *host*.²²

Penelitian Xu, *et al*, menunjukkan bahwa beberapa sel imun (seperti: makrofag alveolar, neutrofil, dan sel *natural killer*) membentuk mekanisme pertahanan tubuh kedua terhadap invasi bakteri. Namun, infeksi virus influenza dapat menghancurkan mekanisme pertahanan ini, mengakibatkan lemahnya fagositosis, kemotaksis; hal seperti ini dapat ditemukan pada pasien penurunan sistem imun yang terinfeksi.²³ Studi ini juga menunjukkan anak dengan komorbid lebih rentan koinfeksi dengan bakteri jika mereka menderita influenza. Oleh karena itu, anak dengan komorbid harus diberi perhatian khusus.²⁴

Manfaat Vaksin Influenza Bagi Anak

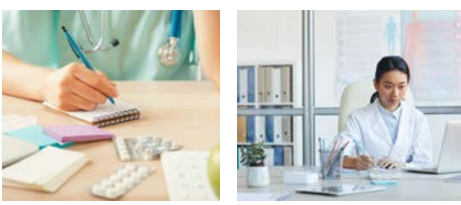
Influenza berdampak signifikan pada angka kesakitan anak di seluruh dunia, dengan angka rawat inap serta morbiditas dan mortalitas yang tinggi.²⁵ Tenaga kesehatan terutama dokter diharapkan lebih memperhatikan angka kesakitan serta komplikasi terkait virus influenza, terutama pada anak yang memiliki komorbid tertentu. Beberapa studi menunjukkan bahwa anak dengan infeksi saluran pernapasan memiliki risiko rekurensi terpapar infeksi influenza beserta komplikasinya; hal ini berpotensi mengurangi kegiatan sekolah anak serta meningkatkan penggunaan obat-obatan termasuk antibiotik. Studi retrospektif oleh De Schutter, *et al*, pada 250 anak dengan pneumonia komunitas berulang (CAP) yang menjalani bronkoskopi dengan *lavage* bronkoalveolar menemukan infeksi virus pada 30,4% kasus (virus terbanyak: RSV, influenza, dan parainfluenza).²⁶ Studi lainnya pada 80

anak dengan infeksi saluran pernapasan bawah berulang yang menjalani bronkoskopi dengan *lavage* bronkoalveolar mendeteksi genom virus pada 62,5% kasus.²⁷ Newall, *et al*, menyebutkan sejak tahun 2013–2014 hingga tahun 2018–2019, total kasus kematian terkait pneumonia dan influenza pada semua usia selama musim influenza adalah 480.111 kasus di Amerika Serikat.²⁸ Angka rata-rata keseluruhan penerimaan vaksin influenza secara kumulatif pada kelompok usia >6 bulan di seluruh negara bagian adalah 46,7%.²⁸ Vaksin influenza memiliki faktor protektif yang signifikan, ditunjukkan dengan pengurangan risiko sebesar 0,33 (95% CI: 0,20, 0,47) per 100.000 populasi dalam hal kematian akibat pneumonia dan influenza di musim influenza per 1% peningkatan angka penerimaan vaksin influenza.²⁸

Vaksinasi influenza saat ini merupakan cara efektif untuk mencegah dan mengendalikan morbiditas dan mortalitas influenza musiman.²⁹ American Academy of Pediatrics (AAP) merekomendasikan vaksinasi influenza tahunan untuk semua anak tanpa kontraindikasi medis dimulai pada usia 6 bulan karena anak berisiko dirawat di rumah sakit dan meninggal karena influenza.³⁰ Vaksinasi influenza berperan penting untuk melindungi anak dan masyarakat luas serta mengurangi beban angka kesakitan penyakit yang berhubungan dengan pernapasan.³¹ Vaksinasi juga menurunkan risiko admisi ke unit perawatan intensif anak (PICU) akibat infeksi influenza hingga 74% selama musim flu.³¹

Hingga saat ini, vaksin influenza yang beredar terdiri dari vaksin influenza trivalen dan vaksin influenza kuadriavalen. Vaksin influenza trivalen adalah vaksin yang dibuat dari 3 jenis virus influenza inaktif (2 jenis virus influenza tipe A dan 1 jenis virus influenza tipe B), sedangkan vaksin influenza kuadriavalen adalah vaksin yang dibuat dari 4 jenis virus influenza inaktif (2 jenis virus influenza tipe A dan 2 jenis virus influenza tipe B).³²

Penelitian Soedjatmiko, *et al*, di Indonesia menunjukkan terdapat peningkatan titer antibodi sebesar lebih dari 4 kali lipat pada anak kelompok usia 6 bulan-11 tahun, setelah mendapatkan 2 kali suntikan vaksin influenza trivalen.³³ Vaksin influenza pada anak secara signifikan dapat menurunkan kasus influenza



dan angka kejadian rawat inap terhadap pneumonia terkait influenza.³⁴ Pemberian vaksin influenza pada anak-anak tidak hanya melindungi kelompok yang diberi vaksin saja, namun dapat berdampak pada kekebalan komunitas di sekitarnya.³²

Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis oleh Sadnyani, *et al*, di Indonesia menunjukkan bahwa vaksinasi influenza mengurangi angka kejadian rawat inap terkait penyakit influenza yang terkonfirmasi pemeriksaan laboratorium pada anak berusia antara 6 bulan hingga 17 tahun.³⁵ Penelitian tersebut didukung dengan penelitian Olson, *et al*, (2022) bahwa vaksinasi influenza mengurangi risiko gejala berat bahkan kondisi mengancam jiwa terkait influenza pada anak-anak sebesar 75%.³⁶

Rekomendasi Pemberian Vaksin Influenza pada Anak

Selain menerapkan pola hidup bersih dan sehat, upaya pencegahan penularan virus influenza adalah dengan vaksinasi influenza. Berdasarkan rekomendasi Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tahun 2023,³⁷ vaksin influenza ditujukan untuk semua orang berusia di atas 6 bulan dan tidak memiliki kontraindikasi. Vaksin tidak boleh diberikan kepada orang yang memiliki riwayat reaksi alergi berat dan kondisi mengancam jiwa setelah diberi vaksin influenza, karena salah satu komponen vaksin influenza mengandung telur. Bagi orang yang memiliki riwayat alergi telur, dianjurkan untuk melakukan vaksinasi di

fasilitas kesehatan tingkat lanjut yang memiliki sarana kesehatan lengkap dan memadai untuk menangani seandainya terjadi reaksi alergi.³⁷

Sejalan dengan rekomendasi CDC, Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) pada tahun 2023 menerbitkan Jadwal Imunisasi Anak usia 0-18 tahun; dosis pertama vaksin influenza diberikan pada anak mulai usia 6 bulan. Vaksin diberikan sebanyak 2 dosis berisi antigen yang sama, dengan interval pemberian antar dosis selama 4 minggu. Untuk anak usia 9 tahun ke atas, dosis pertama cukup satu kali. Setelah itu, dianjurkan pengulangan setiap tahun (pada bulan yang sama).³⁵ Vaksinasi influenza setiap tahun dapat bermanfaat mengurangi penularan, terutama untuk kelompok rentan, seperti: anak berusia 6-59 bulan, terutama yang memiliki komorbid seperti gangguan metabolik (diabetes), penyakit paru kronik (termasuk asma), penyakit kardiovaskular, gangguan ginjal dan hepar, gangguan saraf, gangguan hematologi, imunokompromais, dan obesitas. Hingga saat ini, pemberian vaksin influenza belum direkomendasikan untuk anak berusia di bawah 6 bulan.³³

Penggunaan Vaksin Influenza di Indonesia dan Asia Tenggara

Sampai saat ini, vaksin influenza belum termasuk dalam program vaksinasi rutin ataupun lanjutan pada anak yang diwajibkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.³⁸ Di sisi lain, Ikatan Dokter

Anak Indonesia tetap merekomendasikan pemberian vaksin influenza bagi anak, karena vaksinasi merupakan salah satu cara efektif mencegah infeksi virus influenza dan menurunkan risiko gejala berat ataupun komplikasi.³⁹ Sebuah studi menunjukkan bahwa vaksin influenza belum dikenal luas di negara-negara Asia Tenggara, sehingga belum menjadi program rutin. Beberapa negara di Asia (Thailand, Singapura, Filipina, Laos) sudah menyediakan vaksin influenza gratis bagi populasi risiko tinggi.⁴⁰

Simpulan

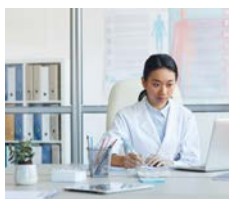
Vaksinasi influenza pada anak secara signifikan dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas akibat virus influenza serta menurunkan kejadian rawat inap akibat pneumonia terkait influenza. World Health Organization serta Ikatan Dokter Anak Indonesia tetap merekomendasikan vaksinasi influenza tahunan bagi anak mulai usia 6 bulan. Vaksinasi influenza pada anak tidak hanya melindungi kelompok yang diberi vaksin saja, namun dapat berdampak pada kekebalan komunitas di sekitarnya. Meskipun vaksinasi influenza belum termasuk program vaksinasi rutin ataupun lanjutan pada anak yang diwajibkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, perlu pemantauan rutin terkait efektivitas vaksin dan berdasarkan jenis vaksin, agar efektivitas vaksin influenza menjadi lebih baik, terutama bagi anak.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Influenza (seasonal) dashboard [Internet]. 2014 [cited 2024 Jul 23]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
2. Survei Kesehatan Indonesia. Laporan SKI 2023. Jakarta: Kemenkes; 2023.
3. Mameli C, Cocchi I, Fumagalli M, Zuccotti G. Influenza vaccination: Effectiveness, indications, and limits in the pediatric population. *Front Pediatr*. 2019;7:317. DOI:10.3389/fped.2019.00317.
4. Fauzi IS, Wardani IB, Nuraini N. Epidemiological modeling of influenza-like illness (ILI) transmission in Jakarta, Indonesia through cumulative generating operator on SLIR model. *Biosafety Biosecurity* 2023;5(4):135-45. DOI:10.1016/j.jobbb.2023.10.001.
5. Wang Q, Yuan L, Lin J, Zhuo Z, Wang Y, Li S, et al. Clinical characteristics of severe influenza virus-associated pneumonia complicated with bacterial infection in children: A retrospective analysis. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):545. DOI:10.1186/s12879-023-08536-x.
6. World Health Organization (WHO). Surveillance case definitions for ILI and SARI [Internet]. 2014 [cited on 2021 Jul 30]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/case-definitions-for-ili-and-sari>.
7. Wignjadiputro I, Susilarini NK, Setiawaty V, Mahkota R. Influenza related pneumonia in children under five years old in Indonesia: An analysis of the risk factors. *Riset Informasi Kesehatan* 2019;7(2):107. DOI:10.30644/rik.v7i2.119.
8. Rizzo C, Rezza G, Ricciardi W. Strategies in recommending influenza vaccination in Europe and US. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):693-98. DOI:10.1080/21645515.2017.1367463.
9. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory



- mortality: A modelling study. *Lancet* 2018;391(10127):1285-300. DOI:10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
10. Cavallazzi R, Ramirez JA. Influenza and viral pneumonia. *Clin Chest Med*. 2018;39(4):703-21. DOI: 10.1016/j.ccm.2018.07.005.
 11. Shrestha S, Foxman B, Berus J, van Panhuis W, Steiner C, Viboud C, et al. The role of influenza in the epidemiology of pneumonia. *Sci Rep*. 2015;5:15314. DOI: 10.1038/srep15314.
 12. Moghadami M. A narrative review of influenza: A seasonal and pandemic disease. *Iran J Med Sci*. 2017;42(1):2-13. PMID: 28293045.
 13. Ishiguro T, Kagiya N, Uozumi R, Odashima K, Takaku Y, Kurashima K, et al. Clinical characteristics of influenza-associated pneumonia of adults: Clinical features and factors contributing to severity and mortality. *Yale J Biol Med*. 2017;90(2):165-81. PMID: 28656006.
 14. Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st Ed. Canada: Elsevier; 2019.
 15. Poon LL, Song T, Rosenfeld R, Lin X, Rogers MB, Zhou B, et al. Quantifying influenza virus diversity and transmission in humans. *Nat Genet*. 2016;48(2):195-200. DOI: 10.1038/ng.3479.
 16. van der Sluijs KF, van der Poll T, Lutter R, Juffermans NP, Schultz MJ. Bench-to-bedside review: Bacterial pneumonia with influenza - Pathogenesis and clinical implications. *Crit Care* 2010;14(2):219. DOI: 10.1186/cc8893.
 17. Fallon EA, Boring MA, Foster AL, Stowe EW, Lites TD, Odom EL, et al. High incidence of influenza and disease severity among children and adolescents aged <18 Years — United States, 2022–23 Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(41):1104-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7241a2>.
 18. Dananche C, Picot VS, Benet T, Messaoudi M, Chou M, Wang J, et al. Burden of influenza in less than 5-year-old children admitted to hospital with pneumonia in developing and emerging countries: A descriptive, multicenter study. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98(6):1805–10. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0494.
 19. Kondrich J, Rosenthal M. Influenza in children. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(3):297–302. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000495.
 20. Qin Q, Xie ZD, Shen KL. Interpretation of the 2018 guidelines for diagnosis, treatment, chemoprophylaxis and institutional outbreak management of seasonal influenza for children, updated by the Infectious Diseases Society of America. *Chin J Appl Clin Pediatr*. 2019;34(2):87–90.
 21. Respiratory Group of Pediatric Branch of Chinese Medical Association. Editorial Board of Chinese Journal of Practical Pediatrics. Expert consensus on diagnosis and treatment of influenza in children (2015). *Chin J Appl. Clin Pediatr*. 2015;30(17):1296–303. DOI: 10.1007/s12519-023-00777-9.
 22. Bakaletz LO. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Curr Opin Microbiol*. 2017;35:30–5. DOI: 10.1016/j.mib.2016.11.003.
 23. Xu J, Yu J, Yang L, Zhou F, Li H, Cao B. Influenza virus in community-acquired pneumonia: Current understanding and knowledge gaps. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(4):555–67. DOI: 10.1055/s-0040-1710584.
 24. Fang C, Chen XJ, Zhou MM, Chen YH, Zhao RZ, Deng JK, et al. Clinical characteristics and antimicrobial resistance of pneumococcal infections from 9 children's hospitals in 2016. *Chin J Pediatr*. 2018;56(08):582–6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.08.005.
 25. Nayak J, Hoy G, Gordon A. Influenza in children. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021;11(1):a038430. DOI: 10.1101/cshperspect.a038430.
 26. De Schutter I, De Wachter E, Crokaert F, Verhaegen J, Soetens O, Pierard D, et al. Microbiology of bronchoalveolar lavage fluid in children with acute nonresponding or recurrent community-acquired pneumonia: Identification of nontypeable *Haemophilus influenzae* as a major pathogen. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(12):1437-44. DOI: 10.1093/cid/cir235.
 27. Bugin S, Lunardi F, Bertuola F, Snijders D, Bottecchia L, Perissinotto E, et al. Pediatric chronic lower respiratory disorders: Microbiological and immunological phenotype. *Pediatr Pulmonol*. 2013; 48(8):780-8. DOI: 10.1002/ppul.22677.
 28. Newall AT, Nazareno AL, Muscatello DJ, Boettiger D, Viboud C, Simonsen L, et al. The association between influenza vaccination uptake and influenza and pneumonia-associated deaths in the United States. *Vaccine* 2024;42(8):2044-50. DOI: 10.1016/j.vaccine.2024.01.089.
 29. 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 (Basel)*. 2022;10(5):714. DOI: 10.3390/vaccines10050714.
 30. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2024-2025: Policy statement. *Pediatrics* 2024;154(4): e2024068507. DOI: 10.1542/peds.2024-068507.
 31. Centers For Disease Control and Prevention. Benefits of the flu vaccine [Internet]. 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/flu-vaccines-work/benefits/index.html>.
 32. AAP Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2023-2024. *Pediatrics* 2023;152(4):e2023063772. DOI:10.1542/peds.2023-063772.
 33. Soedjatmiko S, Medise BE, Gunardi H, Sekartini R, Satari HI, Hadinegoro SR, et al. Immunogenicity and safety of a trivalent influenza HA vaccine in Indonesian infants and children. *Vaccine* 2018;36(16):2126-32. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.02.114.
 34. Tessmer A, Welte T, Schmidt-Ott R, Eberle S, Barten G, Suttorp N, et al. Influenza vaccination is associated with reduced severity of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2011;38(1):147-53. DOI:10.1183/09031936.00133510.
 35. Sadnyani DA, Wiraningrat GA, Windiyanto R. Efektivitas vaksin influenza terhadap kejadian rawat inap pada anak dengan influenza: Sebuah tinjauan sistematis dan meta analisis. *Intisari Sains Medis*. 2022;13(3):590-8. DOI: 10.15562/ism.v13i3.



36. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Feldstein LR, Novak T, Weiss S, et al. Vaccine effectiveness against life-threatening influenza illness in US children. *Clin Infect Dis*. 2022;75(2):230-8. DOI: 10.1093/cid/ciab931.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza vaccination: A summary for clinicians [Internet]. 2023 [cited on 2024 Aug 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vax-summary.htm>.
38. Sitaresmi NM, Soedjatmiko, Gunardi H, Kaswandani N, Handryastuti S, Raihan, et al. Jadwal imunisasi anak usia 0-18 tahun (rekomendasi Ikatan Dokter Anak Indonesia tahun 2023). *Sari Pediatri* 2023;25(1):64-74.
39. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kemenkes tambah 3 jenis vaksin imunisasi rutin [Internet]. 2022 [cited 2024 Aug 2]. Available from: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/rilis-media/20220423/2939708/39708/>.
40. Malik YA. Impact of influenza in South-East Asia. *Internati J Infect Dis*. 2023;130(2):S40-1. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.04.095.