

Faktor-Faktor Prediktor Serokonversi Pasca-Vaksinasi Influenza pada Lansia

Predictor Factors Affecting Seroconversion Post-Influenza Vaccination in the Elderly

Saskia Aziza Nursyirwan¹, Sukamto Koesnoe², Edy Rizal Wahyudi³, Arif Mansjoer⁴

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo

²Divisi Alergi Imunologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RSUPN Cipto Mangunkusumo

³Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo

⁴Unit Epidemiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RSUPN Cipto Mangunkusumo

Korespondensi:

Sukamto Koesnoe, Divisi Alergi Imunologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jl. Diponegoro no. 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: sukamto_koesnoe@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Vaksin influenza sebagai satu-satunya modalitas pencegahan infeksi virus influenza yang ada saat ini memiliki efikasi yang lebih rendah pada lansia dibanding dewasa muda. Hal ini dimungkinkan karena pada lansia terjadi perubahan respon imun akibat penuaan serta faktor-faktor risiko lain. Penelitian ini dilakukan untuk mengidentifikasi faktor-faktor prediktor serokonversi pasca-vaksinasi influenza pada lansia.

Metode. Studi kohort retrospektif pada populasi lansia di posyandu lansia Jakarta Timur yang mendapatkan vaksin influenza. Sebanyak 277 subjek diperiksa titer antibodi pra dan satu bulan pasca-vaksinasi influenza. Faktor-faktor risiko berupa usia, jenis kelamin, status olahraga, status merokok, penyakit DM tipe 2, paru, kardiovaskular, status nutrisi MNA (*Mini Nutritional Assessment*), status GDS (*Geriatric Depression Scale*), dan titer antibodi pra-vaksinasi dinilai pada masing-masing subjek.

Hasil. Proporsi lansia yang mengalami serokonversi (kenaikan titer pasca-vaksinasi sebanyak 4 kali lipat titer awal) adalah 50,9% (141/277). Pada analisis multivariat, faktor-faktor prediktor serokonversi satu bulan pasca-vaksinasi influenza pada lansia di komunitas adalah keadaan tidak depresi ($p=0,048$, OR=2,1, IK=1,01-4,30), status olahraga ≥ 5 kali seminggu minimal 30 menit ($p=0,013$, OR 4,0, IK 1,34-11,76), dan titer antibodi pra-vaksinasi yang tidak seroprotektif ($p=0,000$, OR 6,4, IK 3,40-11,99).

Simpulan. Faktor-faktor prediktor serokonversi pasca-vaksinasi influenza pada lansia di komunitas adalah status depresi, status olahraga, dan titer antibodi pra-vaksinasi influenza.

Kata Kunci: faktor prediktor, influenza, serokonversi, vaksinasi

ABSTRACT

Introduction. The influenza vaccine as the most effective method for preventing influenza virus infection currently has lower efficacy in the elderly than younger adults due to change of immune response as well as other risk factors. This study aims to identify predictor factors affecting seroconversion post-influenza vaccination in elderly.

Methods. retrospective cohort study in the elderly population in East Jakarta Posyandu who got the influenza vaccine. A total of 277 subjects with antibody titre pre and one month post-vaccination influenza were examined. Risk factors such as age, gender, exercise status, smoking status, type 2 diabetes, pulmonary, and cardiovascular disease, nutritional status of MNA (*Mini Nutritional Assessment*), GDS (*Geriatric Depression Scale*), and pre-vaccination antibody titre were assessed in each subject.

Results. The proportion of elderly people who seroconverted (fourfold rise or more in antibody titer post-vaccination) was 50.9% (141/277). On multivariate analysis, the predictor factors that affect seroconversion of one month post- influenza vaccination in the elderly on the community is a no depression state ($p = 0.048$, OR = 2.1, CI = 1.01 to 4.30), exercise status ≥ 5 times per week minimal 30 minutes ($p = 0.013$, OR 4.0, CI 1.34 to 11.76), and not seroprotective pre-vaccination ($p=0.000$, OR 6.4, CI 3.40 to 11.99).

Conclusion. Predictor factors affecting seroconversion post-influenza vaccination in the elderly on the community is depression status, exercise status and pre-vaccination antibody titre.

Keywords: influenza, predictor factor, seroconversion, vaccination

PENDAHULUAN

Influenza masih terus menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas terutama pada lansia.¹ Hingga saat ini, vaksinasi influenza merupakan satu-satunya modalitas promosi kesehatan yang tersedia untuk mencegah infeksi dan komplikasi influenza.² Sebuah *systematic review* memperkirakan efikasi secara keseluruhan vaksin influenza terhadap influenza (yang dikonfirmasi secara laboratorium) pada orang dewasa yang sehat berusia <65 tahun adalah 70-90%. Meskipun demikian, keberhasilan bervariasi tergantung musim influenza.¹ Sementara itu, efikasi vaksin influenza terhadap influenza pada orang berumur >65 tahun diperkirakan sebesar 17-53% (ketika sirkulasi virus tinggi).¹ Respon imun yang lebih rendah pada lansia ini dipikirkan karena terjadinya proses penuaan pada sistem imun, yang dikenal dengan istilah imunosenesens.

Imunosenesens yang terjadi pada respon imun humoral menyebabkan menurunnya jumlah antibodi spesifik yang dihasilkan oleh pertemuan dengan antigen

melalui infeksi atau vaksinasi.² Selain itu, banyak faktor lain yang telah diteliti memengaruhi respon imun pasca-vaksinasi. Gangguan fungsional, defisiensi zat nutrisi, penyakit kardiovaskuler dan paru merupakan kemungkinan beberapa penyebab kegagalan mencapai antibodi protektif di antara lansia yang mendapat vaksinasi influenza.³ Hal ini kemudian mendorong banyak penelitian tentang bagaimana cara meningkatkan efektivitas vaksinasi influenza pada lansia. Beberapa penelitian yang ada di antaranya menyebutkan bahwa peningkatan dosis vaksinasi, mempercepat jadwal vaksin, pemberian vaksin secara intradermal, vaksin-vaksin baru untuk infeksi kronis, adjuvan vaksin, probiotik, suplementasi diet dapat meningkatkan respons imun pada lansia.⁴⁻¹⁰ Sampai saat ini, masih banyak penelitian yang dilakukan untuk mencari cara meningkatkan respon imun terhadap pemberian vaksinasi influenza pada lansia.

Penelitian ini dilakukan untuk mengidentifikasi faktor-faktor prediktor serokonversi pasca-vaksinasi influenza pada lansia.

Tabel 1. Karakteristik subjek dan analisis bivariat hubungan antara faktor-faktor yang memengaruhi serokonversi pasca-vaksinasi influenza

Variabel	Tidak Serokonversi, n (%)	Serokonversi, n (%)	Nilai p	RR (95% IK)
Usia^(a)				
>75 tahun	14 (51,9)	13 (48,1)	0,763	0,9 (0,64-1,38)
60-75 tahun	122 (48,8)	128 (51,2)		
Jenis kelamin				
Laki-laki	48 (49,5)	49 (50,5)	0,925	1,0 (0,79-1,30)
Perempuan	88 (48,9)	92 (51,1)		
Status nutrisi^(b)				
Malnutrisi	20 (46,5%)	23 (53,5%)	0,712	0,9 (0,66-1,33)
Normal	116 (49,6%)	118 (50,4%)		
Diabetes melitus^(c)				
Ya	28 (52,8)	25 (47,2)	0,546	1,1 (0,82-1,46)
Tidak	108 (48,2)	116 (51,8)		
Penyakit kardiovaskuler^(d)				
Ya	35 (46,7)	40 (53,3)	0,622	0,9 (0,71-1,23)
Tidak	101 (50)	101 (50)		
Penyakit paru^(e)				
Ya	8 (57,1)	6 (42,9)	0,536	1,2 (0,73-1,88)
Tidak	128 (48,7)	135 (51,3)		
Status depresi^(f)				
Depresi	28 (62,2)	17 (37,8)	0,053**	1,3 (1,02-1,74)
Tidak depresi	108 (46,6)	124 (53,4)		
Status olahraga^(g)				
<5x/minggu min. 30 menit	131 (52)	121 (48)	0,002*	2,6 (1,18-5,74)
≥5x/minggu min. 30 menit	5 (20)	20 (80)		
Status merokok				
Merokok	43 (53,8)	37 (46,3)	0,324	1,1 (0,89-1,46)
Tidak merokok	93 (47,2)	104 (52,8)		
Titer antibodi pra-vaksinasi				
Seroprotektif	63 (79,7%)	16 (20,3%)	<0,001*	2,2 (1,75-2,68)
Tidak seroprotektif	73 (36,9%)	125 (63,1%)		

Keterangan: (a) penggolongan usia lansia yang diadaptasi dari penelitian oleh Goodwin, dkk.⁴; (b) status nutrisi dinilai berdasarkan mini nutritional assessment (MNA); (c) diabetes melitus berdasarkan pemeriksaan gula darah sewaktu (GDS) ≥200 mg/dl dengan keluhan klasik¹² atau hasil dua kali pemeriksaan GDS ≥200 mg/dl atau pasien yang mendapatkan pengobatan diabetes melitus; (d) penyakit kardiovaskuler meliputi= penyakit jantung koroner, gagal jantung, hipertensi, atau pasien dengan pengobatan untuk penyakit kardiovaskuler; (e) penyakit paru= penyakit paru obstruktif kronis, asma, dan tuberkulosis, atau pasien dengan pengobatan untuk penyakit paru; (f) status depresi dinilai berdasarkan Geriatric Depression Scale (GDS); (g) Status olahraga berdasarkan Wilkins, dkk.¹³ *=Bermakna pada p<0,05; **=Bermakna pada p<0,25.

METODE

Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif yang dilakukan pada populasi lansia yang tinggal di komunitas, yaitu Posyandu Lansia Jakarta Timur. Kriteria inklusi adalah lansia berumur ≥ 60 tahun yang datang ke Posyandu Lansia Jakarta Timur. Sedangkan, kriteria eksklusi adalah skor status mental *Mini Mental State Examination* < 24 , dan mendapatkan vaksin influenza kurang dari 1 tahun. Perhitungan sampel berdasarkan *rule of thumb* dan didapatkan jumlah sampel sebanyak 200.

Subjek yang memenuhi kriteria penelitian diambil data sekundernya berupa data usia, jenis kelamin, status olahraga, status merokok, penyakit diabetes melitus tipe 2, penyakit paru, penyakit kardiovaskuler, status nutrisi *Mini Nutritional Assessment* (MNA), status *Geriatric Depression Scale* (GDS), serta data titer *Hemagglutination Inhibition* (HI) influenza pra dan satu bulan pasca-vaksinasi influenza.

Penghitungan nilai serokonversi yaitu berdasarkan persentase subjek dengan titer HI prevaksinasi $< 1:10$ dan titer pascavaksinasi $> 1:40$ atau titer prevaksinasi $> 1:10$ dan minimum kenaikan titer pascavaksinasi sebanyak 4 kali lipat titer awal. Sedangkan, seroproteksi dihitung berdasarkan persentase subjek dengan titer HI $\geq 1:40$.¹¹ Pengolahan data menggunakan perangkat IBM SPSS versi 22. Analisis bivariat dilakukan antara masing-masing faktor risiko dengan serokonversi. Dari analisis bivariat ini akan didapatkan *crude* risiko relatif (RR) beserta interval kepercayaan (IK) 95% dan nilai p. Selanjutnya, analisis multivariat regresi logistik dilakukan dengan metode *backward* dengan cara memasukkan semua variabel yang layak masuk analisis regresi logistik. Melalui model regresi logistik didapat probabilitas dan RR suatu subjek mengalami serokonversi.

Penelitian ini telah mendapatkan surat keterangan lolos uji etik dari Komite Etik FKUI/RSCM, nomor 741/UN2.F1/ETIK/2016.

HASIL

Sebanyak 277 sampel lansia dari Posyandu Lansia Jakarta Timur diikutsertakan dalam penelitian dan sebanyak 50,9% di antaranya diketahui serokonversi satu bulan pascavaksinasi influenza. Pada Tabel 1 ditampilkan karakteristik subjek beserta hasil analisis bivariat. Hasil analisis regresi logistik ganda faktor prediktor serokonversi pasca-vaksinasi influenza ditampilkan pada Tabel 2. Berdasarkan hasil analisis tersebut didapatkan persamaan regresi logistik (Persamaan 1). Hasil uji Hosmer and Lemeshow didapatkan nilai $p > 0,05$ sehingga kualitas

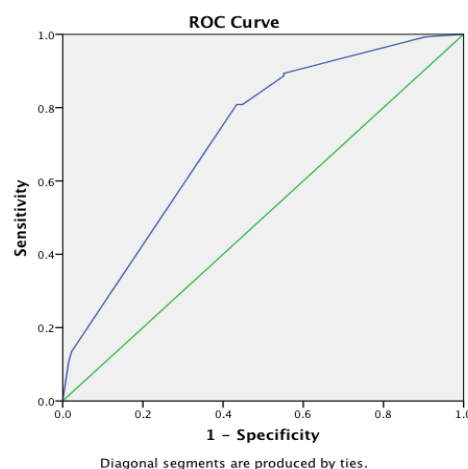
persamaan secara kalibrasi baik. Nilai *Area Under the Curve* (AUC) sebesar 72,3% (IK 66,4-78,3%), dengan nilai $p < 0,05$. Nilai AUC tersebut masuk dalam kategori sedang.

$$y = -2,055 + 0,733 (\text{status depresi}) + 1,380 (\text{status olahraga}) + 1,854 (\text{titer antibodi prevaksinasi}) \quad (\text{Persamaan 1})$$

Tabel 2. Hasil analisis regresi logistik ganda faktor-faktor prediktor serokonversi pasca-vaksinasi influenza

Variabel	B	Nilai p	OR (IK 95%)
Status depresi	0,733	0,048*	2,1 (1,01-4,30)
Status olahraga	1,380	0,013*	4,0 (1,34-11,76)
Titer Ab pra-vaksinasi	1,854	0,000*	6,4 (3,40-11,99)

Keterangan: B= persamaan, sesuai dengan Persamaan 1; *= bermakna pada $p < 0,05$.



Gambar 1. Kurva ROC model regresi logistik faktor prediktor serokonversi

DISKUSI

Pada penelitian ini didapatkan proporsi serokonversi sebanyak 50,9. Hasil ini menunjukkan bahwa vaksin memenuhi kriteria imunogenesitas vaksin yang baik untuk lansia, yang mana serokonversi setidaknya lebih dari 30%.¹⁴ Data penelitian ini juga mendukung temuan bahwa serokonversi terhadap vaksinasi influenza terjadi pada sekitar 50% dari lansia, dibandingkan dengan 70% pada dewasa muda.¹⁵

Hasil penelitian ini menunjukkan proporsi lansia yang mengalami depresi adalah 16,2% yang dinilai berdasarkan GDS. Berdasarkan hasil analisis bivariat, didapatkan bahwa status depresi tidak menunjukkan hubungan yang bermakna secara statistik pada penelitian ini (Tabel 1). Namun demikian, RR menunjukkan angka 1,3 yang menandakan subjek yang tidak depresi mengalami serokonversi sebanyak 1,3 kali dibanding subjek yang depresi. Selanjutnya, dilakukan analisis multivariat dan hasilnya menunjukkan bahwa status depresi merupakan variabel prediktor serokonversi pasca-vaksinasi influenza dengan nilai OR=2,1 (95% IK=1,01-4,30; $p=0,048$) (Tabel 2). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang

dilakukan Kiecolt, dkk.¹⁵ yang menggunakan model lansia yang mengalami stres kronik. Penelitian tersebut melaporkan bahwa lansia pengasuh ini memiliki respon antibodi yang lebih rendah setelah vaksinasi (nilai $p=0,02$).

Stres kronik dan depresi dapat menyebabkan gangguan imunitas pada lansia dengan cara merangsang produksi sitokin proinflamasi. Sitokin proinflamasi akan memengaruhi spektrum kondisi yang berhubungan dengan penuaan, termasuk penyakit kardiovaskuler, osteoporosis, arthritis, diabetes melitus tipe 2, kanker tertentu, penyakit periodontal, *frailty*, dan penurunan fungsional. Selain itu, depresi dapat menurunkan respon imun humoral dan seluler yang mengakibatkan infeksi berkepanjangan dan penyembuhan luka yang lama.¹⁶

Proporsi lansia pada penelitian ini lebih banyak yang kurang melakukan olahraga yaitu sebesar 91%. Padahal, idealnya olahraga yang baik adalah olahraga aerobik intensitas sedang sebanyak 150 menit per minggu.¹³ Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa lansia yang berolahraga ≥ 5 x/minggu minimal 30 menit mengalami serokonversi 2,6 kali dibanding lansia yang kurang olahraga ($p=0,002$) (Tabel 1).

Pada hasil analisis multivariat, status olahraga juga merupakan prediktor serokonversi pasca-vaksinasi influenza dengan nilai $OR=4,0$ (IK 95% = 1,34-11,76; $p=0,013$) (Tabel 2). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang mencari hubungan olahraga dengan respon imun yang lebih baik pasca-vaksinasi. Penelitian yang dilakukan Woods, dkk.¹⁷ menunjukkan bahwa lansia yang melakukan olahraga rutin memiliki persentase seroproteksi yang lebih tinggi pada minggu ke-24 pasca-vaksinasi dibanding kontrol.

Hasil penelitian menunjukkan lansia dengan status seroprotektif pra-vaksinasi influenza sebanyak 28,5%. Pada analisis bivariat, titer antibodi pra-vaksinasi memiliki hubungan signifikan dengan serokonversi ($p<0,001$) (Tabel 1). Selanjutnya pada analisis multivariat, didapatkan bahwa titer antibodi pra-vaksinasi juga merupakan prediktor serokonversi pasca-vaksinasi influenza ($OR=6,4$ (IK 95% = 3,40-11,99); $p<0,001$) (Tabel 2). Studi yang dilakukan Goodwin, dkk.¹ menemukan bahwa titer antibodi pra-vaksinasi influenza yang tinggi berkaitan dengan berkurangnya serokonversi, namun meningkatkan laju seroproteksi. Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan Matsushita, dkk.¹⁸ yang menemukan titer antibodi dan laju seroproteksi yang lebih tinggi pada minggu ke-22 pada subjek yang seropositif saat pra-vaksinasi. Pada tersebut juga didapatkan subjek yang seropositif pra-vaksinasi memiliki titer antibodi yang

lebih tinggi pada minggu ke-4 dibanding subjek yang seronegatif. Titer antibodi turun lebih cepat pada subjek yang seronegatif pra-vaksinasi dibanding subjek yang seropositif.¹⁸ Pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa walaupun lansia yang seroprotektif pra-vaksinasi memiliki serokonversi yang lebih rendah, namun angka titer antibodi tetap lebih tinggi pada satu bulan pasca-vaksinasi dibanding lansia yang tidak seroprotektif pra-vaksinasi.

SIMPULAN

Status depresi, status olahraga, dan titer antibodi pra-vaksinasi influenza merupakan faktor-faktor prediktor sero-konversi satu bulan pasca-vaksinasi influenza pada lansia di komunitas.

DAFTAR PUSTAKA

- Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine*. 2006;24(8):1159–69.
- Lazuardi L, Jenewein B, Wolf AM, Pfister G, Tzankov A, Grubeck-Loebenstein B. Age-related loss of naïve T cells and dysregulation of T-cell/B-cell interactions in human lymph nodes. *Immunology*. 2005;114(1):37–43.
- Muszkat M, Friedman G, Dannenberg HD, Greenbaum E, Lipo M, Heymann Y, et al. Response to influenza vaccination in community and in nursing home residing elderly: relation to clinical factors. *Exp Gerontol*. 2003;38(10):1199–203.
- Busse WW, Peters SP, Fenton MJ, Mitchell H, Bleecker ER, Castro M, et al. Vaccination of patients with mild and severe asthma with a 2009 pandemic H1N1 influenza virus vaccine. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):130–7.
- Kaml M, Weiskirchner I, Keller M, Luft T, Hoster E, Hasford J, et al. Booster vaccination in the elderly: their success depends on the vaccine type applied earlier in life as well as on pre-vaccination antibody titers. *Vaccine*. 2006;24(47-48):6808–11.
- Holland D, Booy R, De Looze F, Eizenberg P, McDonald J, Karrasch J, et al. Intradermal influenza vaccine administered using a new microinjection system produces superior immunogenicity in elderly adults: a randomized controlled trial. *J Infect Dis*. 2008;198(5):650–8.
- Fülöp T, Larbi A, Hirokawa K, Mocchegiani E, Lesourd B, Castle S, et al. Immunosupportive therapies in aging. *Clin Interv Aging*. 2007;2(1):33–54.
- O'Hagan DT. MF59 is a safe and potent vaccine adjuvant that enhances protection against influenza virus infection. *Expert Rev Vaccines*. 2007;6(5):699–710.
- Licciardi PV, Tang MLK. Vaccine adjuvant properties of probiotic bacteria. *Discov Med*. 2011;12(67):525–33.
- High KP. Micronutrient supplementation and immune function in the elderly. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1999;28(4):717–22.
- U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for Industry Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research; 2007.
- Adi S, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2015. PB PERKENI; 2015. Committee for proprietary medicinal products. Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. London; 1997.
- Wilkins LW. Physical Activity and Public Health in Older Adults. *Circulation*. 2007 Aug 28;116(9):1094–105.
- US Food and Drug Administration (FDA). Statistical review and evaluation influenza vaccine. USA: FDA; 2005.

15. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Gravenstein S, Malarkey WB, Sheridan J. Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *Proc Natl Acad Sci.* 1996;93(7):3043–7.
16. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res.* 2002;53(4):873–6.
17. Woods JA, Keylock KT, Lowder T, Vieira VJ, Zelkovich W, Dumich S, et al. Cardiovascular exercise training extends influenza vaccine seroprotection in sedentary older adults: the immune function intervention trial. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(12):2183–91.
18. Matsushita M, Takeuchi S, Kumagai N, Uehara Y, Matsushita C, Arise K, et al. Prevacination antibody titers can estimate the immune response to influenza vaccine in a rural community-dwelling elderly population. *Vaccine.* 2012;30(6):1101–7.