

REAKSI SILANG RESPONS IMUN HUMORAL VIRUS A/H1N1 PANDEMI/2009 DAN SEASONAL/2006 PADA REMAJA PERIODE KELAHIRAN TAHUN 1990-1996

Cross-Reactive Humoral Immune Response Against A/H1N1 Pandemic/2009 and Seasonal/2006 Virus in Adolescents Born in 1990-1996

MEITA DHAMAYANTI, TRI HANGGONO ACHMAD,
CISSY B KARTASASMITA, H.PONPON IDJRADINATA
Universitas Padjadjaran
email korespondensi: meita_d@yahoo.com

Abstract

Pandemi influenza terbaru terjadi tahun 2009, disebabkan oleh virus A/H1N1 yang bersirkulasi ke seluruh dunia. Reaksi silang virus H1N1 pandemi/2009 dengan seasonal dilaporkan pada kelompok usia lanjut kelahiran sebelum tahun 1977. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis hubungan reaksi silang respons imun humoral virus H1N1 pandemi/2009 dan seasonal/2006 pada remaja usia 12-18 tahun kelahiran 1990-1996, serta untuk mengetahui hubungan periode kelahiran dan tingkat reaksi silang. Penelitian potong silang terhadap 131 serum simpan donor remaja usia 12-18 tahun kelahiran 1990-1996 dilakukan di Bandung tahun 2012. Pemeriksaan antibodi uji hambatan hemaglutinasi dilakukan untuk mengukur nilai rata-rata geometri, persentase seropositif dan tingkat serokonversi. Tingkat serokonversi merupakan indikator tingkat reaksi silang virus H1N1 pandemi/2009 pascavaksinasi influenza yang mengandung virus A/Solomon/3/2006 (H1N1)-like. Kadar antibodi rerata geometri dan persentase seropositif H1N1 pandemi/2009 pra dan pascavaksinasi tidak berbeda bermakna, masing-masing $p=0,265$ dan $0,200$. Sebanyak 15 subjek (11,5%) menunjukkan serokonversi terhadap H1N1 pandemi/2009. Tingkat serokonversi H1N1 pandemi/2009 dan seasonal/2006 tidak terdapat hubungan bermakna ($p=0,191$). Periode kelahiran dan reaksi silang H1N1 pandemi/2009 dan seasonal/2006 menunjukkan korelasi bermakna, $p=0,013$ dan $r=0,216$. Simpulan, tidak terdapat hubungan reaksi silang respons imun humoral virus H1N1 pandemi/2009 dan seasonal/2006; periode kelahiran berkorelasi dengan reaksi silang. Vaksinasi influenza perlu diberikan rutin dan teratur dengan memperhatikan periode kelahiran.

Kata kunci: pandemi influenza 2009, periode kelahiran, reaksi silang, remaja

Abstract

A newest pandemic influenza has emerged, caused by A/H1N1 virus spread rapidly across the world in 2009. The old population born before 1977 had cross-reactive antibodies to pandemic H1N1/2009. The aim of this study was to investigate cross-reactive humoral immune response against pandemic H1N1/2009 and seasonal H1N1/2006 virus in adolescents aged 12-18 years born in 1990-1996 and correlation age or birth and level of cross-reactivity. The cross sectional study was conducted on 131 stored serums from adolescent donors' aged 12-18 years born in 1990-1996. Using a haemagglutination inhibition assay, we measured cross-reactivity based on geometric mean titer (GMT), percentage of seropositive, and seroconversion rate antibodies against pandemic H1N1/2009 after influenza vaccination containing A/Solomon/3/2006(H1N1)-like in Bandung during 2012. Geometric mean titers and percentage of seropositive against pandemic H1N1/2009 virus pre and post-vaccination were not related significantly, $p=0.265$ and 0.200 respectively. Fifteen subjects (11.5%) had seroconversion. The correlation of pandemic H1N1/2009 and seasonal H1N1/2006 virus seroconversion rate was not significant, $p=0.191$. There was significant correlation between the age or birth and the cross-reactivity against pandemic H1N1/2009 and seasonal H1N1/2006 virus, $p=0.013$ and $r=0.216$. Conclusions, no cross-reactivity against pandemic H1N1/2009 and seasonal H1N1/2006 virus in adolescent age 12-18 years born in 1990-1996, the age or birth was related to the level of cross-reactivity. Earlier birth result the higher cross-reactivity. Influenza vaccination should be done routine and regular by notifying birth period.

Key words: adolescent, birth, cross-reactivity, pandemic influenza 2009

Pendahuluan

Pandemi influenza terbaru terjadi tahun 2009, diawali dengan penemuan kasus pertama di California pada April 2009. Pandemi ini merupakan pertama pada abad 21. Pada abad 20 terjadi tiga pandemi sebelumnya terjadi pada tahun 1918, 1957 dan 1968, masing-masing dikenal sebagai *Spanish*, *Asian* dan *Hongkong influenza*. Setiap pandemi umumnya menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang sangat tinggi akibat dari tidak ada satupun spesies yang telah mempunyai kekebalan. Pandemi 1918 merupakan yang paling besar, mengakibatkan kematian sekitar seperempat penduduk dunia saat itu. Virus penyebab pandemi 2009 adalah virus influenza A/H1N1, dikenal sebagai virus *pandemic influenza A/H1N1/2009*, sering disebut H1N1 pandemi/2009. Virus H1N1 pandemi/2009 mempunyai banyak persamaan dengan virus H1N1 yang pernah bersirkulasi pada periode 1918-1977, merupakan hasil *reassortant* 6 segmen gen dari *triple*

reassortant swine origin dan 2 segmen dari H1N1 *swine Eurasian lineage*. Struktur genetik hemaglutinin berasal dari *classical swine influenza* yang pertama kali di isolasi pada tahun 1918 dan relatif tidak mengalami perubahan sampai tahun 1990.

Virus H1N1 yang bersirkulasi setelah tahun 1977 mengalami perubahan *antigenic drift* dari waktu ke waktu, sering menimbulkan epidemi musiman sehingga disebut H1N1 *seasonal*. Struktur asam amino hemaglutinin H1N1 *seasonal* tidak banyak mengalami perubahan, sampai tahun 2005. Struktur genom virus A/H1N1 sangat mudah berubah sebagai salah satu mekanisme pertahanan (*immune escape*), tetapi beberapa determinan antigenik (epitop) masih lestari pada virus yang muncul pada periode berikutnya termasuk H1N1 pandemi/2009. Epitop-epitop lestari ini menimbulkan persamaan antar virus H1N1 yang bersirkulasi, mengakibatkan reaksi silang respons imun

antigen antibodi. Beberapa penelitian melaporkan reaksi silang antara virus H1N1 pandemi/2009 dengan *seasonal*, tetapi hanya terjadi pada kelompok usia lanjut yang lahir sebelum tahun 1977.16 Populasi ini pernah terpajan dengan virus H1N1 1918–1977 yang mempunyai kesamaan dengan H1N1 pandemi/2009, sehingga mempunyai sel memori dan menimbulkan *pre-exist antibody*. Populasi kelahiran setelah tahun 1977 tidak mempunyai riwayat pajanan dengan virus H1N1 1918–1977. Populasi kelahiran setelah tahun 1990 terpajan dengan *virus classical swine* yang telah banyak mengalami perubahan dan virus *seasonal* banyak mengalami perubahan setelah tahun 2005. Untuk itu perlu dilakukan penelitian reaksi silang antara virus H1N1 pandemi/2009 dengan *seasonal*/2006 pada populasi kelahiran setelah tahun 1990. Virus *seasonal*/2006 adalah A/Solomon/03/2006 (H1N1) yang merupakan salah satu virus yang direkomendasi oleh WHO untuk vaksin influenza belahan Utara tahun 2007–2008. Populasi periode kelahiran setelah tahun 1990 pada tahun 2007–2008 adalah kelompok usia 12–18 tahun atau kelompok remaja. Remaja merupakan populasi yang cukup besar, menurut WHO hampir seperlima penduduk dunia adalah remaja berusia 10–19 tahun. Pada masa remaja terjadi berbagai perubahan yang berkaitan dengan pubertas dan hormonal. Pada periode pubertas ini fungsi imunologi mencapai puncaknya.

Metode

Penelitian dilakukan dengan rancangan penelitian potong-silang. Subjek penelitian ini adalah serum simpan dari penelitian uji vaksin "Tingkat Protektivitas dan Keamanan Vaksin Influenza pada Remaja dan Dewasa" (*Protectivity and Safety of Influenza HA Vaccine in Adolescent and Adults*) yang disimpan sejak bulan Juni tahun 2008. Penggunaan serum simpan telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran.

Pada penelitian ini digunakan dua jenis antigen yaitu virus H1N1 *seasonal*/2006 dan virus H1N1 pandemi/2009 yang telah dilemahkan. Vaksin influenza yang diberikan adalah *trivalent inactivated influenza vaccine* (TIV) yang mengandung galur A/Solomon/3/2006 (H1N1)-like, A/Hiroshima/52/2005 (H3N2)-like, B/Malaysia/2506/2004-like yang berisi 15 ug HA unit dari masing-masing galur. Pemeriksaan titer antibodi dilakukan dengan metode uji hambatan hemaglutinasi. Penelitian dilakukan pada bulan Januari 2012.

Uji hambatan hemaglutinasi dilakukan di laboratorium PT Biofarma Bandung dengan menggunakan sel darah merah manusia 1%. Titer antibodi dinyatakan dengan titer HI mulai dari pengenceran 1:10 dan dua kali kelipatannya. Titer positif mulai dari 10, 20, 40, 80, dan seterusnya. Geometric mean titer (GMT) adalah nilai rata-rata geometrik yang dihitung secara aritmetika dari transformasi log titer HI, dinyatakan dengan simpang baku (SB) dan 95% RK. Seropositif yaitu terdapatnya antibodi influenza dalam serum, dinyatakan dengan titer HI ≥ 40 . Serokonversi ditandai dengan perubahan titer HI semula <10 menjadi ≥ 40 , atau titer HI meningkat $\geq 4x$.

Untuk membandingkan titer antibodi pra dengan pascavaksinasi terhadap virus H1N1 *seasonal*/2006 dan virus pandemi/2009 dilakukan uji t berpasangan, bila tidak memenuhi syarat maka digunakan uji Wilcoxon. Untuk membandingkan proporsi seropositif antara pra dan pascavaksinasi digunakan uji Mc.Nemar untuk dua kelompok berpasangan. Untuk mengetahui hubungan serokonversi virus H1N1 *seasonal*/2006 dan virus pandemi/2009 digunakan uji X2. Untuk menganalisis hubungan usia/periode kelahiran donor serum dengan tingkat serokonversi virus H1N1 pandemi/2009 dilakukan uji statistik nonparametrik dengan menggunakan korelasi point biserial.

Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan uji hambatan hemaglutinasi terhadap 131 pasang serum, sebelum diberikan vaksin (pascavaksinasi) dan 28 hari setelah pemberian vaksin (pascavaksinasi). Pada saat dilakukan pengambilan darah bulan Juni 2008, sebagian besar donor serum berusia 16 tahun (29,8%), rerata usia $14,9 \pm 1,3$ tahun. Berdasarkan periode kelahiran, donor serum lahir antara 12 Juli 1990 dan 13 April 1996

Nilai GMT pra ke pascavaksinasi influenza TIV yang mengandung virus A/Solomon/03/2006(H1N1)-like terhadap virus H1N1 *seasonal*/2006 dan pandemi/2009, mengalami perubahan masing-masing 60,2 ke 803,51, dan 34,5 ke 37,1. Berdasarkan hasil uji statistik Wilcoxon untuk 2 kelompok berpasangan dengan distribusi tidak normal, nilai GMT antara pra dan pascavaksinasi H1N1 *seasonal*/2006 menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan $p < 0,001$, sedangkan pandemi/2009 tidak bermakna ($p = 0,265$).

Titer HI ≥ 40 menunjukkan seropositif. Persentase seropositif pra ke pascavaksinasi influenza TIV yang mengandung virus A/Solomon/03/2006(H1N1)-like terhadap virus H1N1 *seasonal*/2006 dan pandemi/2009, mengalami perubahan masing-masing 85,5% ke 100%, dan 69,2% ke 52,7%. Berdasarkan hasil uji statistik McNemar untuk kelompok berpasangan dengan distribusi tidak normal, persentase seropositif antara pra dan pascavaksinasi H1N1 *seasonal*/2006 menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan $p < 0,001$, sedangkan pandemi/2009 tidak bermakna ($p = 0,200$).

Hubungan reaksi silang respons imun humoral virus H1N1 antara pandemi/2009 dengan *seasonal*/2006, dapat diketahui dengan membandingkan nilai serokonversi pascavaksinasi. Serokonversi ditentukan berdasarkan kenaikan titer HI $\geq 4x$. Diantara 131 subjek pascavaksinasi influenza TIV yang mengandung virus A/Solomon/2006 (H1N1)-like, menunjukkan serokonversi terhadap virus H1N1 *seasonal*/2006 dan pandemi/2009, masing-masing sebanyak 119 (90,8%) dan 15 (11,5%). Untuk mengetahui hubungan antara serokonversi terhadap virus H1N1 *seasonal*/2006 dan pandemi/2009, dilakukan uji statistik komparatif X2 untuk dua kelompok kategorikal tidak berpasangan. Berdasarkan hasil analisis menunjukkan serokonversi terhadap virus H1N1 *seasonal*/2006 dan pandemi/2009, tidak terdapat hubungan bermakna ($p = 0,191$). Serokonversi terhadap virus H1N1 pandemi/2009

setelah vaksinasi influenza TIV yang mengandung virus influenza A/Solomon/2006 (H1N1)-like sebanyak 15 (11,5%). Serokonversi terjadi pada rentang usia 1417 tahun atau periode kelahiran tahun 1994-1990, sedangkan pada kelompok usia 12,13 dan 18 tahun tidak didapatkan subjek yang mengalami serokonversi.

Reaksi silang respons imun humoral diukur berdasarkan serokonversi. Periode kelahiran 1990–1996 dinyatakan dengan rentang usia 12–18 tahun. Semakin usia bertambah, semakin kecil periode tahun kelahiran. Antara usia/periode kelahiran dan serokonversi terhadap virus H1N1 pandemi/2009 pascavaksinasi TIV yang mengandung virus A/Solomon/03/2006(H1N1)-like, menunjukkan korelasi bermakna $p=0,013$, arah korelasi positif dengan kekuatan korelasi lemah $r=0,216$.

Di seluruh belahan dunia, virus influenza sering menimbulkan epidemi yang muncul secara musiman, sehingga disebut seasonal influenza. Di Negara dengan empat musim biasanya terjadi pada musim dingin, sedangkan di Negara tropis penyakit influenza dapat muncul sepanjang tahun. Remaja merupakan populasi yang sering terkena virus influenza tetapi gejalanya tidak berat dan sangat jarang menyebabkan kematian.

Virus penyebab *seasonal influenza* yang saat ini bersirkulasi di dunia, dua galur virus influenza A dan satu galur influenza B. Dua galur influenza A adalah H1N1 dan H3N2. Sifat khas virus influenza A sering mengalami perubahan struktur antigen. Perubahan dapat bersifat mayor (*antigenic shift*) dan minor (*antigenic drift*). Untuk memperoleh galur yang sesuai, setiap periode waktu tertentu dilakukan *surveilans* terhadap virus influenza di beberapa negara.

Respons Imun Humoral terhadap Virus H1N1 Seasonal/2006

Virus H1N1 *seasonal/2006*, merupakan antigen sejenis dengan virus yang terkandung dalam vaksin influenza TIV yaitu A/Solomon/03/2006(H1N1)-like, yang diberikan pada penelitian tahun 2008. Reaksi antigen dan antibodi ini merupakan respons imun homolog. *Pre-exist antibody* dapat terjadi akibat pajanan dengan antigen virus secara alamiah dari lingkungan maupun buatan melalui vaksinasi. Donor serum penelitian ini adalah kelompok usia remaja 1218 tahun periode kelahiran tahun 1990-1996, seluruhnya belum pernah mendapat vaksinasi influenza. Hal ini menunjukkan sebagian besar remaja periode kelahiran 1990-1996 dalam penelitian ini telah terpajan virus H1N1 *seasonal/2006* secara alamiah dari lingkungan. Di Indonesia *surveilans* yang dilakukan pada periode 2003–2007, menunjukkan hasil biakan positif terhadap virus influenza sebanyak 25% pada kelompok usia remaja. Nilai GMT antara pra dan pascavaksinasi meningkat secara bermakna. Seluruh subjek telah mempunyai kekebalan protektif dengan derajat serokonversi yang tinggi (90,8%). Hal ini menunjukkan vaksin yang diberikan mempunyai daya imunogenesitas yang tinggi. Salah satu standar efektivitas

vaksin apabila derajat serokonversi tercapai 70% atau lebih.

Pre-exist antibody terhadap Virus H1N1 Pandemi/2009

Pre-exist antibody terhadap virus H1N1 pandemi/2009 dinyatakan dengan terdapatnya titer antibodi seropositif sebelum vaksinasi. Beberapa negara telah melakukan survei analisis serologi dari serum prapandemi 2009, melaporkan *pre-exist antibody* terhadap virus H1N1 pandemi/2009. Persentase *pre-exist antibody* ini berbeda di tiap negara, tetapi tertinggi selalu pada kelompok usia lanjut periode kelahiran sebelum tahun 1977. Penelitian Hancock dkk, di Amerika Serikat melaporkan *pre-exist antibody* kelompok populasi periode kelahiran sebelum tahun 1957, 1957, 1977, masing-masing sebanyak 34% dan 4%, sedangkan pada kelompok usia 6 bulan-9 tahun periode kelahiran jauh setelah 1977 tidak ditemukan. Penelitian Chi dkk, di Taiwan melaporkan *pre-exist antibody* sebanyak 59% pada kelompok usia di atas 80 tahun, tidak ada satupun subjek kelompok usia 949 tahun. Penelitian Prachayangprecha dkk, di Thailand melaporkan *pre-exist antibody* sebanyak 42% usia di atas 70 tahun. Penelitian di Australia menyatakan *pre-exist antibody* tidak ditemukan pada kelompok anak usia di bawah 10 tahun. Lee melakukan penelitian di Singapore pada bulan Juni 2009, satu bulan sebelum timbul pandemi 2009, *pre-exist antibody* sebanyak 9 dari 51 subjek kelompok usia 1946 tahun (periode kelahiran tahun 1963-1990). Penelitian Wang dkk, menggunakan serum simpan penelitian tahun 1976 mendapatkan *pre-exist antibody* sebanyak 2%.

Pre-exist antibody terhadap virus H1N1 pandemi/2009 pada kelompok usia lanjut periode kelahiran sebelum tahun 1977 terjadi akibat pajanan dengan virus A/H1N1 yang bersirkulasi dari tahun 1918-1977. Beberapa penelitian menunjukkan persamaan struktur antigen antara virus H1N1 pandemi/2009 dan virus A/H1N1 yang bersirkulasi dari tahun 1918-1977.

Pada penelitian ini didapatkan *pre-exist antibody* terhadap virus H1N1 pandemi/2009 pada kelompok remaja periode kelahiran 1990-1995. *Pre-exist antibody* dari serum prapandemi 2009 pada penelitian ini tersebar pada subjek periode kelahiran 1990-1995. Pada subjek kelahiran setelah tahun 1995 tidak ditemukan *pre-exist antibody*. Populasi ini belum pernah terpajan dengan virus A/H1N1 yang pernah bersirkulasi dari tahun 1918-1977 baik secara alamiah maupun vaksinasi. Donor serum penelitian ini telah terpajan secara alamiah dengan virus yang mempunyai persamaan dengan virus H1N1 pandemi/2009. Berdasarkan hal-hal tersebut dapat diasumsikan virus yang mempunyai kesamaan dengan virus H1N1 pandemi/2009 telah bersirkulasi sebelum tahun 2009. Salah satu teori dari Rambaut "*Sink-source model*" bahwa perubahan genetik dan antigenik virus influenza di sumber asalnya (*reservoir*=tropis area) tidak secara langsung dikenali di daerah penyebaran (*sink population*) di daerah belahan Utara dan Selatan.

Berdasarkan teori ini dapat diasumsikan bahwa virus H1N1 pandemi/2009 yang pertama kali diisolasi pada bulan April 2009 di belahan dunia Utara, ternyata telah bersirkulasi di daerah tropik sebelum tahun 2009. Hal serupa terjadi pada virus seasonal/2006. Surveilans pemetaan filogenetik dan antigenik virus influenza yang bersirkulasi di Taiwan sejak tahun 1980 sampai 2006 menunjukkan galur virus influenza yang bersirkulasi umumnya ditemukan lebih awal sekitar 2 tahun dibandingkan dengan penemuan dari WHO. Hal yang sama dilaporkan oleh Herman dkk, hasil surveilans di Indonesia menunjukkan virus H1N1 seasonal/2006 telah bersirkulasi bulan Maret 2006, tetapi WHO baru menemukannya pada bulan Agustus 2006.

Reaksi Silang antara Virus H1N1 Pandemi/2009 dan H1N1 Seasonal/2006

Virus H1N1 pandemi/2009 merupakan antigen yang berbeda dengan virus yang terkandung dalam vaksin influenza TIV yaitu A/Solomon/03/2006(H1N1)-like, yang diberikan pada penelitian tahun 2008. Reaksi antigen dan antibodi ini merupakan respons imun heterolog. Respons imun humoral yang terjadi merupakan reaksi silang. Indikator reaksi silang ditunjukkan dengan persentase subjek yang mengalami serokonversi.

Penelitian ini menunjukkan di antara subjek kelompok usia 12–18 tahun didapatkan 11,5% mengalami serokonversi yang ditunjukkan dengan kenaikan titer HI $\geq 4x$. Penelitian Hancock dkk, melaporkan di antara subjek kelompok usia 18–40 tahun, 18–64 tahun, dan di atas 50 tahun, didapatkan nilai serokonversi/reaksi silang masing-masing 12%, 22%, dan 5%. Penelitian lain oleh Iorio dkk, tahun 2007 di antara 17 subjek usia 25–56 tahun didapatkan serokonversi/reaksi silang sebanyak 11,8%. Penelitian Marcelin dkk, melaporkan pemberian TIV yang mengandung virus H1N1 seasonal/2006 dapat meningkatkan titer antibodi virus H1N1 pandemi/2009 hanya pada kelompok usia diatas 60 tahun. Penelitian dengan antibodi monoklonal MAb 5J8 bereaksi terhadap virus H1N1 pandemi/2009 dan virus influenza galur yang beredar tahun 1918–1977, tetapi nonreaktif terhadap virus seasonal yang bersirkulasi tahun 1999 sampai 2007.

Beberapa epitop dari virus pandemi 2009 merupakan pelestarian dari epitop virus A/H1N1/1918 yang berasal dari manusia. Epitop-epitop ini ada yang masih lestari pada virus seasonal A/H1N1/New Caledonia/1999, A/H1N1/Solomon/2006, dan A/H1N1/Brisbane/2007. Menurut data hasil sekuens virus A/H1N1, didapatkan perubahan susunan protein hemagglutinin. Protein leusin menjadi isoleusin. Virus yang bersirkulasi pada tahun 1918–2005 seluruhnya mengandung leusin. Pada tahun 2005, 2007, 2008 terjadi perubahan leusin menjadi isoleusin, dengan perbandingan antara leusin dan isoleusin masing-masing 100:0, 62:37, 66:34, 0:100.

Periode kelahiran dari suatu populasi mempengaruhi tingkat reaksi silang antara virus influenza yang bersirkulasi. Pada penelitian ini periode kelahiran

menunjukkan korelasi positif dengan tingkat reaksi silang antara virus H1N1 pandemi/2009 dengan seasonal/2006. Semakin bertambah usia, semakin awal periode kelahiran, semakin tinggi tingkat serokonversi/reaksi silang. Tingkat reaksi silang berdasarkan nilai serokonversi cenderung menurun sejalan dengan bertambah muda usia, reaksi silang semakin menurun dengan periode kelahiran semakin jauh lebih maju setelah tahun 1977. Penelitian terdahulu melaporkan reaksi silang terhadap virus pandemi/2009 yang mempunyai kesamaan dengan H1N1/1918 paling tinggi pada kelompok periode kelahiran tahun 1880–1990, sedangkan periode kelahiran 1951–1990 derajat serokonversi lebih rendah. Perubahan komposisi kelestarian epitop memberikan karakteristik tertentu pada populasi yang terpajan apabila ditinjau dari waktu kelahiran. Hal ini harus menjadi perhatian dalam memberikan rekomendasi pemberian vaksin influenza, tidak hanya memperhatikan kelompok usia yang berisiko saja, tetapi harus memperhatikan usia/rentang periode kelahiran juga.

Pada penelitian ini setelah vaksinasi influenza yang mengandung A/Solomon/2006(H1N1)-like, persentase subjek dengan titer HI seropositif terhadap virus H1N1 pandemi/2009 mengalami penurunan. Titer HI terhadap virus H1N1 pandemi/2009 sebagian besar menetap dan sebagian kecil menurun. Hal ini menunjukkan fluktuasi titer HI terjadi secara alamiah bukan akibat *boosted effect* vaksinasi. Keterbatasan penelitian ini tidak melakukan pemeriksaan dengan uji mikroneutralisasi.

Simpulan bahwa tidak terdapat hubungan reaksi silang respons imun humoral virus H1N1 antara pandemi/2009 dan virus seasonal/2006 pada kelompok remaja periode kelahiran 1990–1996. Terdapat korelasi positif antara periode kelahiran dengan tingkat reaksi silang/serokonversi virus H1N1 pandemi/2009 dan seasonal/2006. *Pre-exist antibody* terhadap virus H1N1 pandemi/2009 terdapat pada kelompok usia remaja periode kelahiran setelah 1977, menunjukkan virus influenza serupa virus H1N1 pandemi/2009 telah beredar sebelum tahun 2009 di Indonesia.

Beberapa penelitian perlu dilakukan antara lain penelitian reaksi silang respons imun humoral dan selular antara berbagai jenis virus H1N1 yang bersirkulasi, penelitian reaksi silang respons imun humoral antara berbagai jenis virus H1N1 yang bersirkulasi dengan metode mikroneutralisasi, pemetaan antigenik/epitop dari virus H1N1 yang bersirkulasi sebelum tahun 2009, dan penelitian untuk mendapatkan epitop yang dapat tetap lestari pada setiap perubahan struktur virus influenza, agar vaksinasi tidak perlu dilakukan berkali-kali.

Penelitian ini menggunakan serum simpan dari penelitian "Tingkat Protektivitas dan Keamanan Vaksin Influenza pada Remaja dan Dewasa" (*Protectivity and Safety of Influenza HA Vaccine in Adolescent and Adults*) yang dilakukan atas kerjasama Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUP/RSHS dengan PT Bio Farma (Persero) Bandung pada bulan Juni tahun 2008.

Tabel 1. Hasil Pengukuran Serologi Titer HI terhadap Virus H1N1 Pandemi/2009 dan Seasonal/2006 Pra dan Pascavaksinasi Influenza TIV yang mengandung Virus A/Solomon/ 03/2006 (H1N1)-like

	Pandemi/2009			Seasonal/2006		
	Pra-vaksinasi	Pasca-vaksinasi	Nilai p	Pra-vaksinasi	Pasca-vaksinasi	Nilai p
GMT	34,5	37,1	0,265*	60,12	803,51	0,00*
RK 95%	(30,9–38,5)	(31,4–44,0)		51,63–70,00	695,49–928,35	
Seropositif (n/%)	54/69,2	69/52,7	0.200**	112/85,5	131/100	
Serokonversi (n/%)	15/11,5			119/90,8		0,191***

*) Berdasarkan Uji Wilcoxon

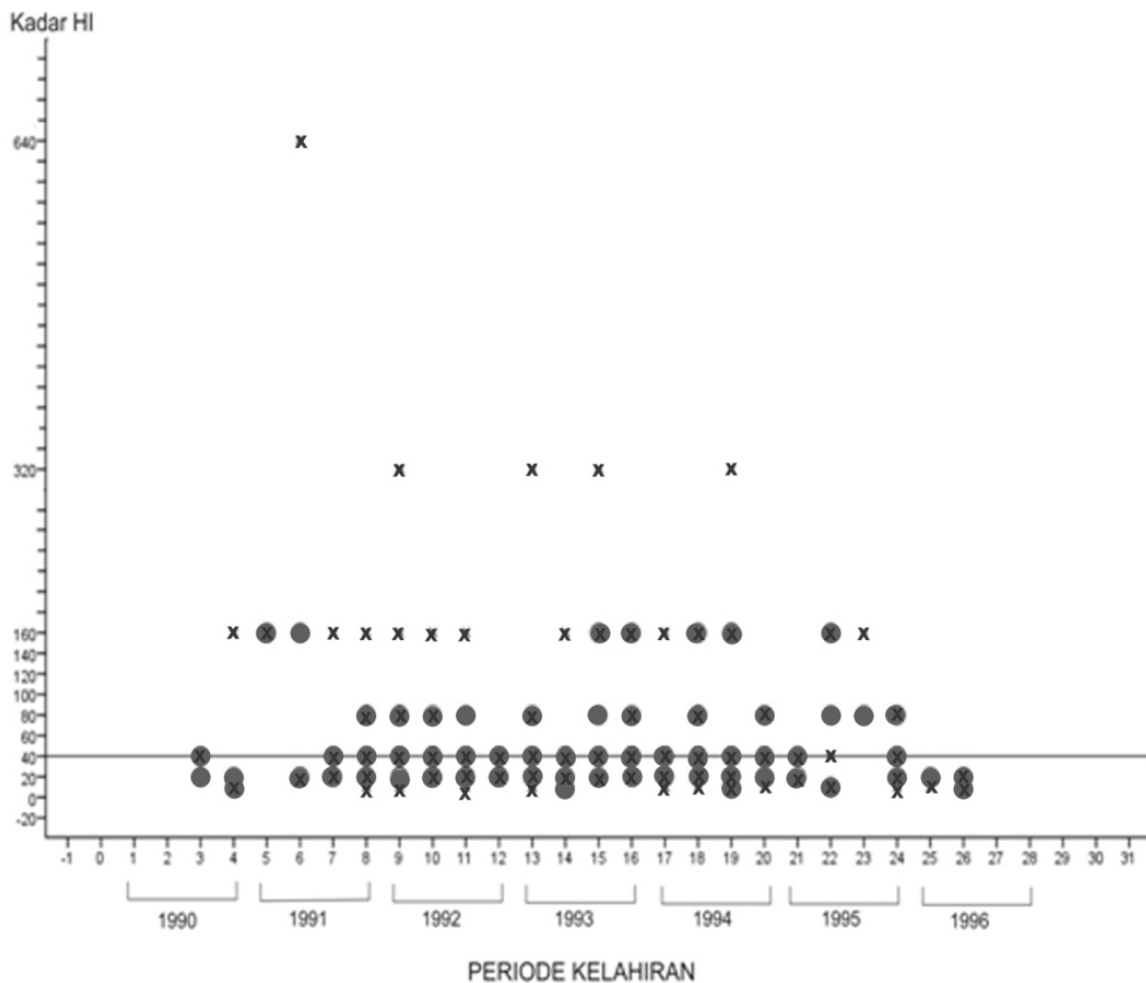
**) Berdasarkan Uji McNemar

***) Berdasarkan uji χ^2

Tabel 2. Korelasi antara Usia/Periode Kelahiran dan Serokonversi terhadap Virus Pandemi/2009 Pascavaksinasi Influenza TIV yang mengandung Virus A/Solomon/03/2006(H1N1)-like

Usia (tahun)	Serokonversi		r_{pbi}	p
	Ya (n=15)	Tidak (n=116)		
Rata-rata (SB)	15,7 (1,0)	14,8 (1,3)	0,216	0,013
Rentang	14-18	12-18		

Keterangan: r_{pbi} = Korelasi point Biserial



Keterangan:

● : Titer HI pravaksinasi x : Titer HI pascavaksinasi

Gambar 1. Sebaran Titer HI terhadap Virus H1N1 Pandemi/2009 pada Pra dan Pascavaksinasi Influenza TIV yang mengandung Virus A/Solomon/03/2006 (H1N1)-like berdasarkan Periode Kelahiran

Daftar Pustaka

- Cox N, Subbarao K. *Global epidemiology of influenza: past and present*. Annu Rev Med. 2000;51:40721.
- Cox N, Subbarao K. *Influenza*. Lancet. 1999;354:127782.
- Palese P, Shaw M. Orthomyxoviridae. Dalam: Knipe D, Howley P, Griffin D, Lamb R, Martin M, Roizman B, dkk., penyunting. *Fields Virology*. Edisi ke 5. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. hlm.164779.
- Wright P, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. Dalam: Knipe D, Howley P, Griffin D, Lamb R, Martin M, Roizman B, dkk. penyunting. *Fields Virology*. Edisi. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2007. hlm.1691727.
- Webster R, Bean W. *Evolution and ecology of influenza viruses: interspecies transmission*. Dalam: Nicholson K, Webster K, Hay A, penyunting. Textbook of Influenza. Edisi. United Kingdom: Blackwell Science; 1998. hlm.109-19.
- Smith GJD, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SJ, Worobey M, Pybus OG, dkk. *Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic*. Nature. 2009;459:11225.
- Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, Poland GA. *2009 H1N1 Influenza*. Mayo Clin Proc. 2009;85(1):6476.
- Webby R, Webster R. *Are we ready for pandemic influenza?* Science. 2003;302(151922):1519.
- Gargiullo P, Shay D, Katz J, Bramley A, Nowell M, Michalove J, dkk. *Effectiveness of 2008–09 Trivalent Influenza Vaccine Against 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) - United States, May/June 2009*. MMWR. 2009.
- Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, dkk. *Prevention and Control of Influenza with Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, 2010; 2010
- Sedyaningsih E. *Surveilans influenza di Indonesia*. NIHRD dan NAMRU. 2009.
- Zimmer SM, Burke DS. *Current Concepts: Historical Perspective-Emergence of Influenza A (H1N1) Viruses*. N Engl J Med. 2009;361:27985.
- Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, dkk. *Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans*. Science. 2009;325.
- Vernon J, Laurie K, Barr I, Kelso A, Skeljo M, Nolan T. *Absence of cross-reactive antibodies to influenza A(H1N1) 2009 before and after vaccination with 2009 Southern Hemisphere seasonal trivalent influenza vaccine in children aged 6 months to 9 years: a prospective study*. Influenza Other Respi Viruses. 2011;5:711.
- Subbramanian RA, Basha S, Brady RC, Hazenfeld S, Shata MT, Bernstein DI. *Age-related changes in magnitude and diversity of cross-reactive CD4 T-cell responses to the novel pandemic H1N1 influenza hemagglutinin*. Hum Immunol. 2010;202(71):95763.
- Prachayangprecha S, Makkoch J, Payungporn S, Chieochansin T, Vuthitanachot C, Vuthitanachot V, dkk. *Serological Analysis of Human Pandemic Influenza (H1N1) in Thailand*. J Health Popul Nutr. 2010;28(6):53744.
- Chi CY, Liu CC, Lin CC, Wang HC, Cheng YT, Chang CM, dkk. *Preexisting Antibody Response against 2009 Pandemic Influenza H1N1 Viruses in the Taiwanese Population*. Clin Vaccine Immunol. 2010;17:1958–62.
- Laurie KL, Carolan LA, Middleton D, Lowther S, Kelso A, Barr IG. *Multiple Infections with Seasonal Influenza A Virus Induce Cross-Protective Immunity against A(H1N1) Pandemic Influenza Virus in a Ferret Model*. J Infect Dis. 2010;202(1):101120.
- Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, dkk. *Cross-Reactive Antibody Responses to the 2009 Pandemic H1N1 Influenza Virus*. N Engl J Med. 2009;361(120):194552.
- Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. *Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus*. Nature. 2009;459:9319.
- Lee VJ, Taya JK, Chend, Mark IC, Phoon MC, Xie ML, Wue Y, dkk. *Inactivated trivalent seasonal influenza vaccine induces limited cross-reactive neutralizing antibody responses against 2009 pandemic and 1934 PR8 H1N1 strains*. Vaccine. 2010;28:68527.
- Marcelin G, Bland HM, Negovetich NJ, Sandbulte MR, Ellebedy AH, Webb AD, dkk. *Inactivated Seasonal Influenza Vaccines Increase Serum Antibodies to the Neuraminidase of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 Virus in an Age-Dependent Manner*. J Infect Dis. 2010;202:1634–8.
- Wang W, Anderson CM, De Feo CJ, Zhuang M, Yang H, Vassell R, dkk. *Cross-Neutralizing Antibodies to Pandemic 2009 H1N1 and Recent Seasonal H1N1 Influenza A Strains Influenced by a Mutation in Hemagglutinin Subunit 2*. PLoS Pathog. 2011;7(6):112.
- Murphy K, Travers P, Walport M. *Janeway's Immunobiology*. Edisi ke-7th. New York: Garland Science; 2008.
- Zhu FC, Wang H, Fang HH, Yang JG, Lin XJ, Liang XF, dkk. *A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups*. N Engl J Med 2009;361:241423.
- Chen MIC, Lee VJM, Lim WY, Barr IG, Lin RTP, Koh GCH, dkk. *2009 Influenza A(H1N1) Seroconversion Rates and Risk Factors Among Distinct Adult Cohorts in Singapore*. JAMA. 2010;303: 138391.
- Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, dkk. *In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses*. Nature. 2009;460:10217.
- Wrammert J, Koutsouanos D, Li G-M, Edupuganti S, Sui J, Morrissey M, dkk. *Broadly cross-reactive antibodies dominate the human B cell response against 2009 pandemic H1N1 influenza virus infection*. J Exp Med. 2011;208(1):18193.
- Steel J, Lowen AC, Wang TT, Yondola M, Gao Q, Haye K, dkk. *Influenza Virus Vaccine Based on the Conserved Hemagglutinin Stalk Domain*. mBio. 2010;1(1).
- Manicassamy B, Medina RA, Hai R, Tsibane T, Stertz S, Nistal-Villa E, dkk. *Protection of Mice against Lethal Challenge with 2009 H1N1 Influenza A Virus by 1918-Like and Classical Swine H1N1 Based Vaccines*. PLoS ONE. 2009;6(1):114.
- Ge X, Tan V, Bollyky PL, Standifer NE, James EA, Kwok WW. *Assessment of Seasonal Influenza A Virus-Specific CD4 T-Cell Responses to 2009 Pandemic H1N1 Swine-Origin Influenza A Virus*. J Virol. 2010;84(7): 33129.
- Greenbaum JA, Kotturi M, Kim Y, Oseroff C, Vaughan K, Salimi N, dkk. *Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population*. PNAS. 2009;106(48):2036570.
- Iorio AM, Bistonib O, Galdiero M, Lepria E. *Influenza viruses and cross-reactivity in healthy adults: Humoral and cellular immunity induced by seasonal 2007/2008 influenza vaccination against vaccine antigens and 2009 A(H1N1) pandemic influenza virus*. Vaccine. 2012;30:1617–23.
- Frieden TR, Jaffe HW, Stephens JW, Thacker SB. *Surveillance for Foodborne Disease Outbreaks United States, 2007*; MMWR 2007;59:973-1007
- Hessel L. *Vaccines*. Dalam: Van-Tam J, Sellwood C, penyunting. *Introduction to Pandemic Influenza*. Edisi: CAB International; 2010. hlm.11835.
- Hirokawa K, Utsuyama M, Kasai M, Kurashima C, Ishijima S, Zeng Y-X. *Understanding the mechanism of the age-change of thymic function to promote T cell differentiation*. Immunol Lett. 1994;40:26977.
- Jaspan HE, Lawn SD, Safritz JT, LG B. *The maturing immune system: implications for development and testing HN-1 vaccines for children and adolescents*. AIDS. Edisi: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. hlm.48394.
- Haaheim L. *Basic influenza virology and immunology*. Dalam: Van-Tam J, Sellwood C, penyunting. *Introduction to pandemic influenza*. Edisi. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. hlm.1426.
- Stevens J, Corper AL, Basler CF, Taubenberger JK, Palese P, Wilson IA. *Structure of the Uncleaved Human H1 Hemagglutinin from the Extinct 1918 Influenza Virus*. California: The Scripps Research Institute USA; 2004 19 March 2004.
- Edwards MJ, Dimmock NJ. *A haemagglutinin (HA1)-specific Fab neutralizes influenza A virus by inhibiting fusion activity*. J Virol. 2001;82:138795.
- Edwards MJ, Dimmock NJ. *Hemagglutinin 1-Specific Immunoglobulin G and Fab Molecules Mediate Postattachment Neutralization of Influenza A Virus by Inhibition of an Early Fusion Event*. J Virol. 2001;75(21):10208–18.
- Noda T, Sagara H, Yen A, Takada A, Kida H, Cheng RH, dkk. *Architecture of ribonucleoprotein complexes in influenza A virus particles*. Nature. 2006;439:4902.
- Stanekova Z, Vareckova E. *Conserved epitopes of influenza A virus inducing protective immunity and their prospects for universal vaccine development*. Virology. 2010;7(351):112.

44. Biron CA, Sen GC. *Innate Responses to Viral Infections*. Dalam: Knipe DM, Howley P, penyunting. *Fields Virology*. Edisi. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2007. hlm.24978.
45. Braciale TJ, Hahn Y, Burton DR. *The Adaptive Immune Response to Viruses*. Dalam: DM K, PM H, penyunting. *Fields Virology*. Edisi. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2007. hlm.279326.
46. Plotkin SA. *Vaccines, Vaccination, and Vaccinology*. Prespective. 2003;1:134959.
47. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, dkk. *Triple-Reassortant Swine Influenza A (H1) in Humans in the United States, 2005–2009*. *N Engl J Med*. 2009;360:261625.
48. Tanaka K, Niki Y, Kokaze A. *Current Topics of Infectious Diseases in Japan and Asia*. Edisi. Japan: Springer; 2010.
49. Vernon J, Joshua K, Mark I, Phooone M, Xiee M, Wue Y, dkk. *Inactivated trivalent seasonal influenza vaccine induces limited cross-reactive neutralizing antibody responses against 2009 pandemic and 1934 PR8 H1N1 strains*. *Vaccine*. 2010;28:68527.
50. Wang TT, Tan GS, Hai R, Pica N, Ngai L, Ekiert DC, dkk. *Vaccination with a synthetic peptide from the influenza virus hemagglutinin provides protection against distinct viral subtypes*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010 November 2, 2010;107(44):1897984.
51. Tu W, Mao H, Zheng J, Liu Y, Chiu SS, Qin G, dkk. *Cytotoxic T Lymphocytes Established by Seasonal Human Influenza Cross-React against 2009 Pandemic H1N1 Influenza Virus*. *J Virol*. 2010;84(13):652735.
52. Boon ACM, deBeauchamp J, Krauss S, Rubrum A, Webb AD, Webster RG, dkk. *Cross-Reactive Neutralizing Antibodies Directed against Pandemic H1N1 2009 Virus Are Protective in a Highly Sensitive DBA/2 Mouse Influenza Model*. *J Virol*. 2009;84(15):76627.
53. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleson C, Bennet J. *Response to a Monovalent 2009 Influenza A (H1N1) Vaccine*. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2405-13.
54. Nolan T, McVernon J, Skeljo M, Richmond P, Wadia U, Lambert S, dkk. *Immunogenicity of a Monovalent 2009 Influenza A(H1N1) Vaccine in Infants and Children*. *JAMA*. 2010;303(1):3746.
55. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. *Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions*. *JAMA*. 2000;283:499505.
56. Monto AS, Sullivan KM. *Acute respiratory illness in the community: frequency of illness and the agents involved*. *Epidemiol Infect*. 1993;110(1):145–60.
57. Barker WH, Mullooly JP. *Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population*. *Am J Epidemiol*. 1980;112:798811.
58. Monto AS, Kioumeir F. *The Tecumseh study of respiratory illness. IX. Occurrence of influenza in the community, 1966-1971*. *Am J Epidemiol*. 1975;102:55363.
59. Taubenberger JK, Palese P. *The origin and virulence of the 1918 "Spanish" influenza virus*. Dalam: Kawaoka Y, penyunting. *Influenza Virology Current Topic*. Edisi. Norfolk: Caister Academic Press; 2006. hlm.299321.
60. Bridges CB, Katz CB, Jaquilline M, Levandowski RA, Cox NJ. *Inactivated Influenza Vaccines*. Dalam: Plotkin SA, Orenstein WA, PA O, penyunting. *Vaccines*. Edisi: Elsevier; 2008. hlm.25990.
61. Belshe RB, Walker R, Stoddard JJ, Kemble G, Maassab HF, Mendelman PM. *Influenza Vaccine-live*. Dalam: Plotkin SA, Orenstein WA, P O, penyunting. *Vaccine*. Edisi: Elsevier; 2008. hlm.291309.
62. Katz JM, Gard Sanjay SS. *Influenza vaccines: current and futue strategies*. Dalam: Kawaoka Y, penyunting. *Influenza Virology Current topics*. Edisi. Norfolk: Caister Academic Press; 2006. hlm.20328.
63. Fukuda K, Roland AL, Carolyn BB, Nancy JC. *Inactivated influenza vaccines*. Dalam: Plotkin SA OW, Offit PA, penyunting. *Vaccines*. Edisi ke4: Saunders; 2009. hlm.33970.
64. Kendal AP, Pereria MS, Skehel J. *Concepts and Procedures for Laboratory-Based Influenza Surveillance*. In: Organization WH, editor. Geneva; 1982.
65. Hurlock EB. *Psikologi Perkembangan Suatu Pendekatan Sepanjang Rentang Kehidupan* Edisi ke5. 1980.
66. Reeth KV, Brown I, Essen S, Pensaert M. *Genetic relationships, serological cross-reaction and cross-protection between H1N2 and other influenza A virus subtypes endemic in European pigs*. *Virus Res*. 2004;103:11524.
67. FDA. *Guidance for industry: clinical data needed to support the licensure of trivalent inactivated influenza vaccines-draft guidance.*: US Federal Register; 2006. p. 7147 (docket N (2006D0083)12367
68. Rambaut A, Pybus OG, Nelson MI, Viboud C, Taubenberger KJ, Holmes EC. *The genomic and epidemiological dynamics of human influenza A virus*. *Nature*. 2008 453(7195):615–9.
69. Charmagne GB, Herman K, Chairin M, Erlin L, Iqbal RF, Elyazar, dkk. *Influenza Surveillance in Indonesia: 1999-2006*. *Clin Infect Dis*. 2004;39:4439.
70. Krause JC, Tsibane T, Tumpey TM, Huffman CJ, Basler CF, Crowe JJE. *A Broadly Neutralizing Human Monoclonal Antibody That Recognizes a Conserved, Novel Epitope on the Globular Head of the Influenza H1N1 Virus Hemagglutinin*. *J Virol*. 2011;85(20):109058.
71. Ekiert DC, Bhabha G, Elsliger M-A, Friesen RHE, Jongeneelen M, Throsby M, dkk. *Antibody Recognition of a Highly Conserved Influenza Virus Epitope*. *Science*. 2009 April 10, 2009;324(5924):24651.
72. Zhao R, Cui S, Guo L, Wu C, Gonzalez R, Paranhos-Baccalà G, dkk. *Identification of a Highly Conserved H1 Subtype-Specific Epitope with Diagnostic Potential in the Hemagglutinin Protein of Influenza A Virus*. *PLoS ONE*. 2011;6(8):e23374.
73. Yamashita A, Kawashita N, Kubota-Koketsu R, Inoue Y, Watanabe Y, Ibrahim MS, Ideno S, dkk. *Highly conserved sequences for human neutralization epitope on hemagglutinin of influenza A viruses H3N2, H1N1 and H5N1: Implication for human monoclonal antibody recognition*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;393:614–8.