



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

## Efektivitas vaksin influenza terhadap kejadian rawat inap pada anak dengan influenza: sebuah tinjauan sistematik dan meta analisis



CrossMark

Dewa Ayu Ketut Oka Sadnyani<sup>1\*</sup>, I Gusti Agung Ayu Novi Wiraningrat<sup>1</sup>, Romy Windiyanto<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Influenza is a respiratory infection that is often experienced by children. Influenza particularly happens in developing countries with a high number of cases. Global influence on influenza vaccine research has now been carried out to reduce the incidence of inpatient and severe influenza complications.

**Objective:** To examine the effectiveness of the influenza vaccine (EVI) on inpatient events related to influenza disease in children.

**Methods:** Search for published scientific articles using the prism method (preferred reporting, items for systematic reviews and meta-analysis). The search was carried out on a PubMed database, Cochrane Library and Medline published in the last 10 years until 1<sup>st</sup> May 2022, about influenza vaccines on inpatient events related to influenza in children. All types of studies are included if the result is inpatient, respondents under the age of 18 and influenza infections are confirmed

for the laboratory results. All analyses in our research were conducted using STATA V13.1 (Stata Corporation, College Station, TX)

**Results:** A randomized meta-analysis of 34 studies that use seasonal cohort and cross-sectional designs assesses the effectiveness of influenza vaccine (EVI) on inpatient events in children by 52.6% (95% CI: 50.9-54,2) for all influenza. It was found that EVI was higher in influenza A/H1N1PDM09 at 70.0% (95%CI: 66.3-73.6) compared to Influenza A/H3n2 (38.9%; 95%CI: 31.8-46.1) and influenza B (46.7%; 95%CI: 41.9-51.4). According to the type of vaccine, EVI is obtained in the higher QIV type, which is 60.4% (95% CI: 55.3-65.5) compared to other types of vaccines.

**Conclusion:** Based on the results of this meta-analysis reinforces evidence that shows that influenza vaccination is generally an effective action to prevent inpatient events related to influenza in children.

**Keywords:** Effectiveness of Influenza Vaccine, Children, Hospitalization, Meta-Analysis.

**Cite This Article:** Sadnyani, D.A.K.O., Wiraningrat, I.G.A.A.N., Windiyanto, R. 2022. Efektivitas vaksin influenza terhadap kejadian rawat inap pada anak dengan influenza: sebuah tinjauan sistematik dan meta analisis. *Intisari Sains Medis* 13(3): 590-598. DOI: 10.15562/ism.v13i3.1483

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Penyakit influenza merupakan salah satu penyakit infeksi pernapasan yang sering dialami anak-anak. Influenza khususnya terjadi negara berkembang dengan kondisi jumlah kasus yang masih tinggi. Untuk menurunkan kejadian rawat inap dan komplikasi penyakit influenza yang berat, saat ini telah dilakukan penelitian vaksin influenza secara global.

**Tujuan:** Untuk menelaah efektivitas vaksin influenza (EVI) terhadap kejadian rawat inap terkait penyakit influenza pada anak-anak.

**Metode:** Penelusuran artikel-artikel ilmiah terpublikasi menggunakan metode PRISMA (*Preferred Reporting, Items for Systematic Reviews and Meta Analysis*). Pencarian dilakukan dengan basis data *PubMed*, *Cochrane library* dan *Medline* yang diterbitkan pada 10 tahun terakhir hingga bulan Mei 2022, tentang vaksin influenza terhadap kejadian rawat inap terkait

penyakit influenza pada anak-anak. Semua jenis studi dimasukkan jika hasilnya adalah rawat inap, responden yang berumur di bawah 18 tahun dan infeksi influenza dikonfirmasi atas hasil laboratorium. Semua analisis dalam penelitian kami dilakukan dengan menggunakan Stata v13.1 (*Stata Corporation, College Station, TX*).

**Hasil:** Sebuah meta-analisis efek acak dari 34 studi yang menggunakan desain kohort dan *cross-sectional* musiman yang dikumpulkan menilai efektivitas vaksin influenza (EVI) terhadap kejadian rawat inap pada anak-anak sebesar 52,6% (95%CI: 50,9-54,2) untuk semua influenza. Diperoleh bahwa EVI lebih tinggi terhadap influenza A/H1N1pdm09 sebesar 70,0% (95%CI: 66,3-73,6) dibandingkan influenza A/H3N2 (38,9%; 95%CI: 31,8-46,1) dan influenza B (46,7%; 95%CI: 41,9-51,4). Berdasarkan jenis vaksin, diperoleh

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Sanjiwani Gianyar, Bali, Indonesia;

\*Korespondensi:

Dewa Ayu Ketut Oka Sadnyani; Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Sanjiwani Gianyar, Jl. Ciung Wanara – Gianyar, Bali, Indonesia; [dewaayunanik@yahoo.com](mailto:dewaayunanik@yahoo.com)

Diterima: 31-08-2022  
Disetujui: 26-09-2022  
Diterbitkan: 31-10-2022

EVI pada jenis QIV lebih tinggi yaitu sebesar 60,4% (95%CI: 55,3-65,5) dibandingkan dengan jenis vaksin lainnya.

**Simpulan:** Berdasarkan hasil meta-analisis ini

menguatkan bukti yang menunjukkan bahwa vaksinasi influenza umumnya adalah tindakan efektif untuk mencegah kejadian rawat inap terkait penyakit influenza pada anak-anak.

**Kata kunci:** COVID-19, *Neutrophil Lymphocyte Ratio*, Diabetes Mellitus.

**Sitasi Artikel ini:** Sadnyani, D.A.K.O., Wiraningrat, I.G.A.A.N., Windiyanto, R. 2022. Efektivitas vaksin influenza terhadap kejadian rawat inap pada anak dengan influenza: sebuah tinjauan sistematis dan meta analisis. *Intisari Sains Medis* 13(3): 590-598. DOI: [10.15562/ism.v13i3.1483](https://doi.org/10.15562/ism.v13i3.1483)

## PENDAHULUAN

Penyakit influenza sekiranya menyebabkan sekitar 3-5 juta kasus infeksi berat pada saluran nafas setiap tahunnya.<sup>1</sup> Anak dengan umur di bawah 18 tahun merupakan salah satu kelompok yang berisiko tinggi mengalami penyakit influenza yang berat, khususnya pada umur lebih muda (di bawah dua tahun) serta anak dengan kondisi penyakit kronis.<sup>2</sup> Vaksinasi influenza tetap menjadi pilihan yang paling efektif untuk mencegah penyakit influenza pada populasi anak-anak.<sup>3</sup> Berdasarkan pada Organisasi Kesehatan Dunia atau *World Health Organization* (WHO), direkomendasikan vaksinasi influenza tahunan untuk individu dengan peningkatan risiko penyakit parah (penyakit yang memerlukan perawatan insentif atau yang dapat menyebabkan kematian) termasuk anak sehat berumur 6 bulan sampai 5 tahun.<sup>4</sup> Sejumlah negara telah menjalankan program untuk memvaksinasi anak-anak atau sedang mempertimbangkan vaksinasi dilakukan secara wajib.<sup>5-10</sup> Pemantauan efektivitas vaksin influenza pada anak-anak adalah penting baik dari perspektif tahunan untuk menginformasikan seberapa cocok vaksin dengan strain sirkulasi utama dan dari perspektif jangka panjang untuk dapat mengalokasikan sumber daya di masa mendatang sebagai upaya preventif pertama. Secara global, saat ini terdapat tiga jenis vaksin influenza yang tersedia: *inactivated influenza vaccine* (IIV), *live attenuated influenza vaccine* (LAIV), dan *recombinant influenza vaccine* (RIV).<sup>1,4,11</sup> Sudah berbagai penelitian uji coba kontrol acak awal (RCT) mengenai efektivitas vaksin influenza ini, beberapa hasil diantaranya adalah LAIV ditemukan menawarkan perlindungan tinggi kepada

anak-anak, seringkali lebih tinggi dari IIV, dan dengan tingkat penerimaan yang lebih tinggi daripada vaksin lainnya. Di beberapa negara, LAIV telah lebih disukai direkomendasikan pada anak-anak.<sup>5,12,13</sup> Lebih lanjut, studi efektivitas vaksin pascalisensi telah menunjukkan efektivitas campuran LAIV dengan perkiraan mulai dari 0% hingga 57,6%.<sup>5,12,14-16</sup> Selain itu, saat ini telah dikembangkan vaksin IIV baru yakni *trivalent inactivated influenza vaccines* (TIV) dan *quadrivalent inactivated influenza vaccines* (QIV).<sup>5,10,11,14,16-24</sup> Beberapa riset terbaru menunjukan bahwa jenis vaksin baru ini lebih efektif dalam mencegah kejadian rawat inap pada anak-anak yang terkonfirmasi influenza.

Salah satu desain studi utama yang digunakan untuk memperkirakan efektivitas vaksin influenza (EVI) adalah desain *Test Negative Design* (TND). Metode ini pertama kali dikembangkan untuk mengukur EVI terhadap hasil yang valid secara medis.<sup>5,20,25-28</sup> Pendekatan studi ini, dapat menemukan kasus yang sesuai dengan definisi kasus klinis dan tes positif untuk influenza serta kasus-kasus yang memenuhi definisi kasus klinis, tetapi tes negatif digunakan sebagai kontrol. Meskipun demikian, terdapat keterbatasan untuk studi musiman dengan waktu yang singkat, mengingat variabilitas virus influenza dari tahun ke tahun, dan dengan demikian meta-analisis data dari studi terpisah dan selama beberapa musim dapat digunakan untuk memberikan perkiraan EVI yang lebih akurat.

Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis yang disponsori industri baru-baru ini tentang efektivitas vaksinasi influenza dalam mencegah penyakit parah pada anak-anak (6 bulan hingga 17 tahun) menemukan bahwa vaksinasi influenza memberikan perlindungan

yang cukup baik terhadap rawat inap terkait influenza lebih dari 50%.<sup>3</sup> Hal tersebut ditemukan sepanjang musim yang dinilai, tetapi ada juga heterogenitas yang cukup besar.<sup>3</sup> Heterogenitas di seluruh studi terutama terhadap isu-isu seperti adaptasi baru dengan influenza A/H3N2 atau menumpulkan efektivitas LAIV terhadap influenza A/H1N1pdm09<sup>2,5,8,24</sup>, menunjukkan bahwa pemilahan lebih lanjut berdasarkan umur, musim, subtype virus akan berguna untuk menginformasikan penggunaan vaksin di masa depan.

Dalam penelitian ini, kami meninjau dan merangkum literatur dari semua jenis penelitian yang memperkirakan EVI terhadap rawat inap terkait influenza yang dikonfirmasi laboratorium hingga 1 Mei 2022. Kami bertujuan untuk memberikan perkiraan terbaru dari EVI secara keseluruhan terhadap rawat inap terkait influenza pada anak-anak, dan untuk pertama kali, berdasarkan umur, musim, dan jenis vaksin (IIV, TIV, QIV dan LAIV) serta berdasarkan subtype influenza.

## METODE

Kami melakukan tinjauan sistematis dan meta-analisis dari perkiraan EVI yang diekstraksi. Kami membatasi meta-analisis untuk studi yang menggunakan TND untuk mengurangi heterogenitas karena desain studi di seluruh studi.

### Strategi pencarian dan kriteria seleksi

Sebuah strategi pencarian dikembangkan dengan menggunakan kerangka PICOST (populasi, intervensi, perbandingan, hasil, situasi dan jenis studi) dengan metode PRISMA. Semua desain penelitian dimasukkan kecuali rangkaian kasus/laporan dan tinjauan sistematis/kritis.

### Basis data, konstruksi pencarian, penyaringan dan pemilihan studi

Basis data berikut digunakan untuk melakukan pencarian literatur yang komprehensif: PubMed, MEDLINE, Embase, Global Health, Web of Science dan SCOPUS hingga 1 Mei 2022. Kami mengembangkan strategi pencarian unik untuk setiap database, pencarian utama istilah termasuk “influenza/flu”, “anak-anak/<18 tahun”, “efektivitas”, “imunisasi/vaksinasi” dan “rawat inap/perawatan intensif”. Hanya bahasa Inggris yang ditetapkan pada pencarian. Daftar referensi dicari untuk mengidentifikasi studi tambahan.

Setelah penghapusan duplikat, dua pengulas secara independen menyaring judul dan abstrak penelitian yang diidentifikasi melalui pencarian awal. Studi yang diidentifikasi diambil dalam teks lengkap dan dinilai secara independen untuk dimasukkan dengan mengadaptasikan formulir pengumpulan data *Cochrane ERC*. Setiap perbedaan pendapat diselesaikan dengan diskusi bersama.

Studi dianggap memenuhi syarat untuk dimasukkan jika memenuhi semua kriteria inklusi sebagai berikut: (i) rawat inap, (ii) peserta studi adalah anak-anak (18 tahun ke bawah), (iii) infeksi influenza terkonfirmasi laboratorium (dengan metode apa pun).

Studi berikut yang dikeluarkan berdasarkan pada kriteria eksklusi yaitu: (i) studi yang dilakukan dalam pengaturan rawat jalan, (ii) studi yang berisi data orang dewasa secara eksklusif (atau data campuran orang dewasa dan anak-anak yang tidak dapat dipisahkan, atau kondisi perkiraan untuk anak-anak tidak dapat dilakukan), (iii) perkiraan sementara digantikan oleh laporan akhir, dan (iv) studi yang menilai vaksin pandemi 2009 monovalen. Studi yang menilai EVI terhadap perawatan intensif atau kematian juga dikeluarkan karena hanya sedikit studi yang ditemukan.

### Pengumpulan dan ekstraksi data

Kami menggunakan alat pengumpulan elektronik terstruktur untuk mengekstrak data dari studi yang ditinjau. Untuk setiap artikel, satu penulis mengekstrak informasi dan yang lain memeriksa data yang diekstraksi. Bila diperlukan penulis

yang sesuai dihubungi untuk klarifikasi data penelitian terkait.

### Analisis data

Studi ini dikelompokkan berdasarkan musim influenza dan kami melakukan meta-analisis efek acak untuk memperkirakan EVI terhadap semua jenis rawat inap terkait influenza pada anak-anak.

Analisis sekunder dilakukan dengan stratifikasi data berdasarkan jenis influenza (influenza A, sub tipe influenza A dan B), kelompok umur (di atas 6 bulan dan kurang dari 5 tahun, serta 6-17 tahun), musim (sekitar 10 tahun terakhir) dan jenis vaksin (IIV, QIV, TIV, LAIV). Apabila memungkinkan, influenza tipe A selanjutnya dikelompokkan lagi menurut sub tipe (A/H1N1pdm09 dan A/H3N2) dan influenza B menurut tipe vaksin (IIV, QIV, TIV, LAIV). Sebuah analisis sensitivitas dilakukan, membatasi analisis keseluruhan studi yang hanya menggunakan pengujian molekuler. Studi yang menggunakan beberapa jenis tes dikeluarkan.

Heterogenitas antara studi dan sub-kelompok dinilai menggunakan uji Q berbasis 2 (*Cochran's Q*) dan statistik  $I^2 > 25\%$ . Studi dinilai untuk risiko bias dengan menggunakan alat *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* (29). Analisis data yang diperoleh menggunakan aplikasi *Stata v13.1 (Stata Corporation, College Station, TX)*.

## HASIL

### Pemilihan Studi dan Karakteristik Uji Coba yang Disertakan

Kami mengidentifikasi 3.936 studi dari kata kunci dan memperoleh 34 studi yang berpotensi relevan. Kami menemukan sebagian besar adalah berupa studi Kohort dengan total di atas 100.000 pasien yang memperoleh vaksin influenza pada anak-anak (*Gambar 1*). Hasil yang diperoleh berdasarkan kriteria inklusi dirangkum pada *Tabel 1* dalam bentuk indikator karakteristik dalam setiap penelitian.

### Efektivitas vaksin influenza mencegah kejadian rawat inap pada anak berdasarkan kelompok umur

Hasil yang diperoleh mengenai efektivitas vaksin influenza terhadap kejadian rawat

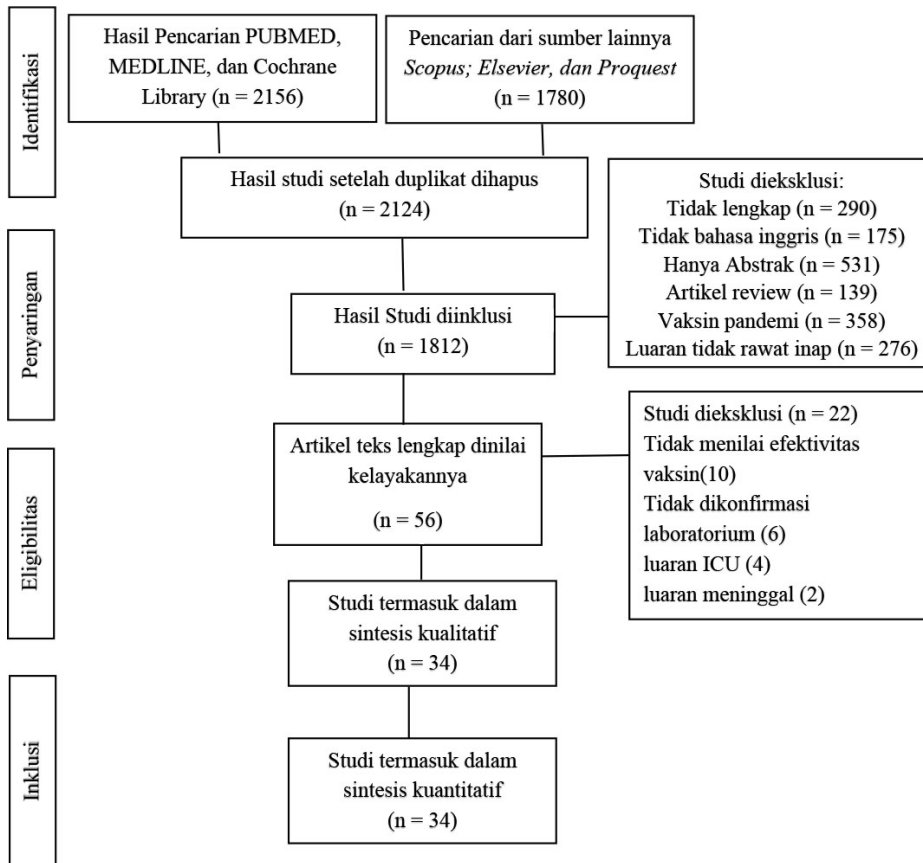
inap pada anak-anak berdasarkan umur dijelaskan melalui *forest plot* yang tersedia pada *Gambar 2*. *Gambar 2* menunjukkan 34 studi yang termasuk dalam analisis model *random-effects* di mana digunakan karena nilai  $p$  lebih rendah dari 0,10 pada uji heterogenitas ( $I^2 = 84,7\%$ ;  $P < 0,001$ ). Berdasarkan pada kelompok umur, diperoleh nilai EVI secara keseluruhan terhadap kejadian rawat inap pada anak-anak dengan influenza adalah 53,1% (95%CI: 51,4-54,7). Efektivitas vaksin yang lebih baik ditunjukkan pada kelompok 6 bulan-17 tahun yaitu 54,8% (95%CI:51,6-58,1). Hal ini menunjukkan vaksin influenza berdasarkan kelompok umur terhadap kejadian influenza pada anak yang dirawat inap tergolong baik.

### Efektivitas vaksin influenza mencegah kejadian rawat inap pada anak berdasarkan musim

Hasil yang diperoleh mengenai efektivitas vaksin influenza terhadap kejadian rawat inap pada anak-anak berdasarkan musim dijelaskan melalui *forest plot* yang tersedia pada *Gambar 3*. *Gambar 3* menunjukkan 33 studi yang termasuk dalam analisis model *random-effects* di mana digunakan karena nilai  $p$  lebih rendah dari 0,10 pada uji heterogenitas ( $I^2 = 84\%$ ;  $P < 0,001$ ). Berdasarkan pada musim, diperoleh nilai EVI secara keseluruhan terhadap kejadian rawat inap pada anak-anak dengan influenza adalah 53,1% (95%CI: 51,5-54,8). Efektivitas vaksin yang lebih baik ditunjukkan pada musim 2018-19 yaitu 75,6% (95%CI:70,6-80,5). Hal ini menunjukkan vaksin influenza berdasarkan seluruh musim (2010-2021) dibandingkan terhadap kejadian influenza pada anak yang dirawat inap tergolong baik.

### Efektivitas vaksin influenza mencegah kejadian rawat inap pada anak berdasarkan tipe virus

Hasil yang diperoleh mengenai efektivitas vaksin influenza terhadap kejadian rawat inap pada anak-anak berdasarkan tipe virus influenza yang terkonfirmasi pemeriksaan laboratorium dijelaskan melalui *forest plot* yang tersedia pada *Gambar 4*. *Gambar 4* menunjukkan 21 studi yang termasuk dalam analisis model *random-effects* di mana digunakan karena nilai  $p$  lebih rendah dari 0,10 pada



**Gambar 1.** Diagram PRISMA dalam meta-analisis ini.

uji heterogenitas ( $I^2 = 83,4\%$ ;  $P < 0,001$ ). Berdasarkan pada tipe virus influenza, diperoleh nilai EVI secara keseluruhan terhadap kejadian rawat inap pada anak-anak dengan influenza adalah 58,9% (95%CI: 56,7-61,2). Efektivitas vaksin yang lebih baik ditunjukkan pada tipe influenza A (H1N1)pdm09 yaitu 70,0% (95%CI:66,3-73,6). Hal ini menunjukkan vaksin influenza berdasarkan tipe virus influenza terhadap kejadian influenza pada anak yang dirawat inap tergolong baik.

### Efektivitas vaksin influenza mencegah kejadian rawat inap pada anak berdasarkan jenis vaksin

Hasil yang diperoleh mengenai efektivitas vaksin influenza terhadap kejadian rawat inap pada anak-anak berdasarkan jenis vaksin influenza dijelaskan melalui *forest plot* yang tersedia pada [Gambar 5](#). [Gambar 5](#) menunjukkan 34 studi yang termasuk dalam analisis model *random-effects* di mana digunakan karena nilai  $p$  lebih rendah dari 0,10 pada uji heterogenitas ( $I^2 = 83,7\%$ ;  $P < 0,001$ ). Berdasarkan pada

jenis vaksin influenza yang diberikan, diperoleh nilai EVI secara keseluruhan terhadap kejadian rawat inap pada anak-anak dengan influenza adalah 52,9% (95%CI: 51,3-54,5). Efektivitas vaksin yang lebih baik ditunjukkan pada QIV yaitu 60,4% (95%CI:55,3-65,5) dibandingkan dengan jenis TIV (52,5%; 95%CI: 48,5-56,6), IIV (54,6%; 95%CI: 52,3-56,9), dan LAIV (47,7%; 95%CI: 44,7-50,7). Hal ini menunjukkan vaksin influenza berdasarkan jenis vaksin influenza terhadap kejadian influenza pada anak yang dirawat inap tergolong baik.

### Penilaian Bias pada Seluruh Studi

Berdasarkan pada penilaian studi dengan NOS, diperoleh risiko bias pada studi ringan ( $n=5$ ), sedang ( $n=27$ ) atau berat ( $n=2$ ). Sebagian besar penelitian memiliki kecenderungan memberikan bukti yang berguna meskipun bias yang melekat dengan studi non-acak tetap, seperti bias seleksi. Umumnya, ini lebih rendah dalam studi ini karena kasus dan kontrol dipilih dari populasi orang yang menunjukkan serangkaian gejala tertentu, dan dalam

ulasan ini, orang-orang ini dirawat di rumah sakit, mengurangi ruang lingkup untuk bias kepastian. Secara khusus pada dua penelitian, kontrol tidak dirawat di rumah sakit, menimbulkan risiko bias yang lebih serius. Sumber bias lebih lanjut adalah kurangnya penyesuaian untuk kondisi medis mendasar/sebelumnya dalam analisis.

## PEMBAHASAN

Berdasarkan tinjauan literatur dan meta analisis ini, kami menyajikan laporan terbaru dan independen mengenai efektivitas vaksinasi influenza (EVI) dalam mencegah kejadian rawat inap terakit penyakit influenza pada anak-anak yang telah terkonfirmasi dari pemeriksaan laboratorium. Tinjauan mencakup semua desain penelitian untuk memberikan gambaran yang lebih lengkap tentang bukti. Kami juga menyajikan hasil meta-analisis terbaru yang memberikan perkiraan gabungan EVI terhadap rawat inap terkait influenza pada anak-anak berdasarkan kelompok umur, musim terinfeksi, jenis/subtipe influenza dan jenis vaksin yang diberikan.

Secara keseluruhan, kami memperoleh bahwa vaksinasi influenza memberikan perlindungan yang baik terhadap semua rawat inap terkait influenza pada anak-anak berumur 6 bulan hingga 17 tahun dari 34 studi dengan nilai sebesar 52,6% (95%CI: 50,9-54,2), sedikit menurun nilai EVId dari hasil meta analisis yang dilakukan oleh Boddington *et al.*, (2021) dari 37 studi sebesar 53,3% (95%CI:47,2-58,8). Perbedaan ini ditunjukkan dari perbedaan cakupan waktu pencarian kami, yaitu 10 tahun terakhir dan kriteria yang ditetapkan dari inklusi studi yang dilakukan. Heterogenitas keseluruhan ditemukan tetapi berkurang ketika data dibagi berdasarkan musim. Hal ini tidak mengejutkan mengingat variabilitas dalam strain sirkulasi utama vaksin setiap musim, serta perubahan antigenik yang mungkin memerlukan perhatian. Meta-analisis dibatasi untuk studi TND dan mengecualikan kondisi ICU dan kematian untuk mengurangi heterogenitas juga diharapkan dapat menunjukkan hasil yang lebih baik mengenai EVI pada anak-anak.<sup>25</sup>

Sejauh pengetahuan kami, ini

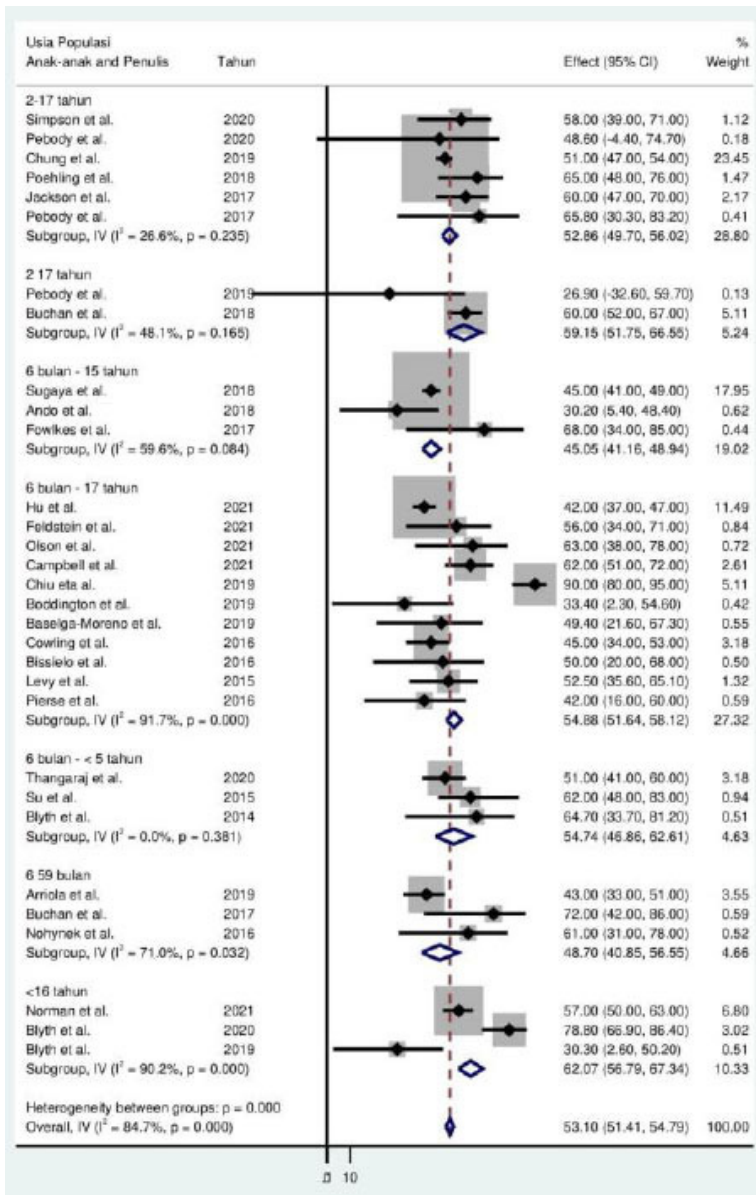
**Tabel 1. Uji coba dan karakteristik studi yang memenuhi syarat.**

Penulis	Tahun	Periode	Negara	Total Responden	Umur Responden	Jenis Vaksin	Bias
Hu <i>et al.</i>	2021	2016-2020	Multi-regional	9.385	6 bulan - 17 tahun	IIV3	Sedang
Feldstein <i>et al.</i>	2021	2015-2016	Multi-regional	1.653	6 bulan - 17 tahun	IIV4	Rendah
Olson <i>et al.</i>	2021	2019-2020	Amerika Serikat	329	6 bulan - 17 tahun	IIV4	Sedang
Norman <i>et al.</i>	2021	2010-2019	Australia	8.131	≤16 tahun	IIV	Rendah
Campbell <i>et al.</i>	2021	2019-2020	Multi-regional	2.029	6 bulan - 17 tahun	LAIV, IIV4	Sedang
Simpson <i>et al.</i>	2020	2014-2016	Scotland	1.250.000	2-11 tahun	LAIV4	Rendah
Blyth <i>et al.</i>	2020	2018	Australia	458	≤16 tahun	IIV4	Sedang
Pebody <i>et al.</i>	2020	2018-2019	Inggris	2.702	2-17 tahun	LAIV4	Sedang
Thangaraj <i>et al.</i>	2020	2018-2019	Australia	11.770	6 bulan - < 5 tahun	IIV4	Rendah
Chiu <i>et al.</i>	2019	2018-2019	Hongkong	2.016	6 bulan - 17 tahun	IIV3, IIV4	Berat
Boddington <i>et al.</i>	2019	2015-2016	Inggris	977	6 bulan - 16 tahun	LAIV4, IIV3	Sedang
Chung <i>et al.</i>	2019	2013-2016	Amerika Serikat	17.173	2-17 tahun	LAIV4, IIV3	Sedang
Blyth <i>et al.</i>	2019	2017	Australia	1.268	≤16 tahun	IIV4	Sedang
Pebody <i>et al.</i>	2019	2017-2018	Inggris	550	2-17 tahun	LAIV4	Sedang
Baselga-Moreno <i>et al.</i>	2019	2016-2017	Multi-regional	4.736	<18 tahun	IIV3	Sedang
Arriola <i>et al.</i>	2019	2013-2017	Amerika Serikat	8.426	6 - 24 bulan	IIV3	Sedang
Buchan <i>et al.</i>	2018	2012-2016	Kanada	10.169	2-17 tahun	LAIV4, IIV3	Sedang
Omeiri <i>et al.</i>	2018	2012-2013	Amerika Serikat	2.620	6 bulan - < 5 tahun	IIV3	Sedang
Sugaya <i>et al.</i>	2018	2013-2016	Jepang	12.888	6 bulan - 15 tahun	IIV4	Sedang
Poehling <i>et al.</i>	2018	2015-2016	Amerika Serikat	1.012	2-17 tahun	LAIV4, IIV4	Sedang
Ando <i>et al.</i>	2018	2016-2017	Jepang	740	6 bulan - 15 tahun	IIV4	Sedang
Fowlkes <i>et al.</i>	2017	2013-2016	Amerika Serikat	2.198	6 bulan - 12 tahun	LAIV4, IIV3 dan IIV3	Sedang
Jackson <i>et al.</i>	2017	2015-2016	Amerika Serikat	6.879	2-17 tahun	LAIV4, IIV3 atau IIV4	Sedang
Pebody <i>et al.</i>	2017	2016-2017	Inggris	728	2-17 tahun	LAIV4	Sedang
Buchan <i>et al.</i>	2017	2010-2014	Kanada	9.982	6-59 bulan	IIV3	Sedang
Cowling <i>et al.</i>	2016	2010-2013	Amerika Serikat	10.650	6 bulan - 17 tahun	IIV3	Sedang
Bissielo <i>et al.</i>	2016	2015	New Zealand	1.951	6 bulan - 17 tahun	IIV3	Sedang
Nohynek <i>et al.</i>	2016	2015-2016	Finland	55.258	24-35 bulan	LAIV4, IIV3	Sedang
Shinjoh <i>et al.</i>	2015	2013-2014	Jepang	4.727	6 bulan - 15 tahun	IIV3	Berat
Su <i>et al.</i>	2015	2004-2009	Taiwan	4.494	6 bulan - < 5 tahun	IIV3	Sedang
Levy <i>et al.</i>	2015	2009-2013	Thailand	3.224	6 bulan - 17 tahun	IIV3	Sedang
Pierse <i>et al.</i>	2016	2014	New Zealand	1.039	6 bulan - 17 tahun	IIV3	Rendah
Blyth <i>et al.</i>	2014	2008-2012	Australia	2.001	6 bulan - < 5 tahun	IIV3	Sedang

adalah studi pertama dalam melihat efektivitas vaksinasi influenza dalam mencegah rawat inap pada anak-anak

berdasarkan jenis vaksin dan subtype virus influenza. Perkiraan EVI menurut jenis vaksin berkisar dari QIV yaitu 60,4%

(95%CI:55,3-65,5) dibandingkan dengan jenis TIV (52,5%; 95%CI: 48,5-56,6), jenis IIV (54,6%; 95%CI: 52,3-56,9) dan 47,7%

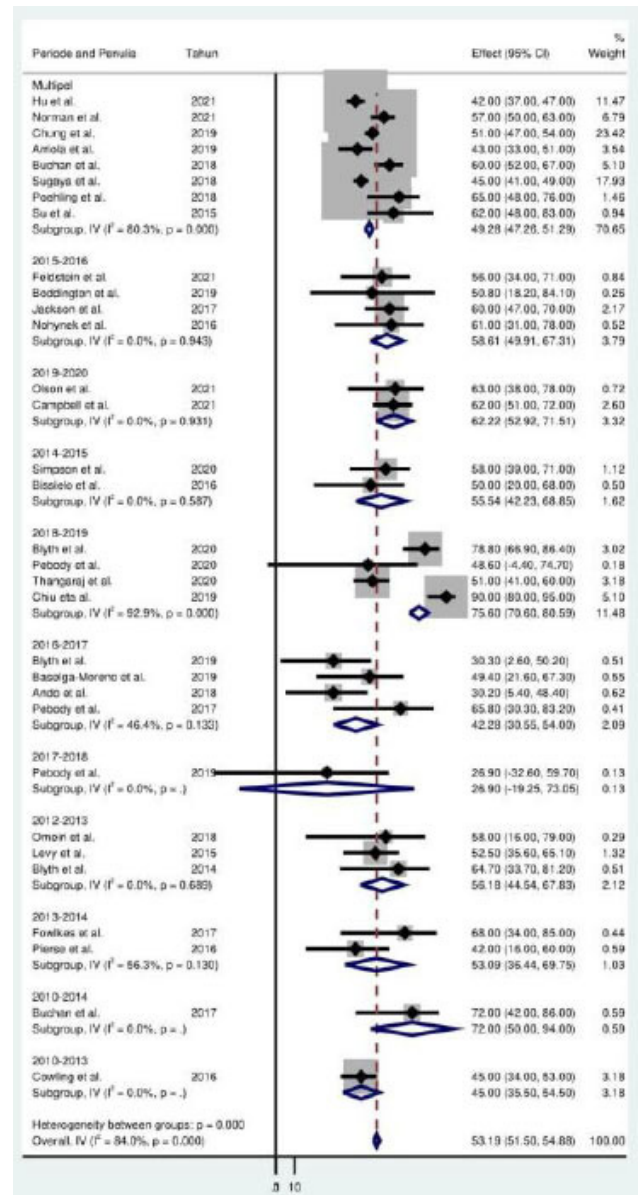


**Gambar 2.** Forest plot EVI terhadap kejadian rawat inap anak terkait influenza berdasarkan kelompok umur.

(95%CI: 44,7-50,7) untuk LAIV, dengan hasil berbeda secara statistik. Sementara, RCT awal menyarankan bahwa LAIV mungkin memiliki efikasi yang lebih unggul dibandingkan dengan IIV pada anak-anak<sup>9,14,23,28</sup>, studi observasional yang lebih baru menunjukkan efektivitas campuran LAIV terhadap influenza yang dirawat secara medis pada anak-anak, terutama terhadap influenza A(H1N1) pdm09.<sup>22,30-36</sup> Perkiraan efektivitas juga bervariasi secara geografis dengan penelitian dari Amerika Serikat yang menunjukkan efektivitas LAIV yang rendah selama musim 2013-2016.<sup>14,23</sup>

Alasan hipotesis untuk perkiraan LAIV yang lebih rendah baru-baru ini termasuk penurunan kebugaran dalam strain vaksin, masalah dengan produksi vaksin, adanya ketidakcocokan antara vaksin dan strain yang bersirkulasi.<sup>37-40</sup> Studi lebih lanjut diperlukan untuk menilai perbedaan efektivitas antara LAIV dan IIV terhadap hasil yang kondisi akhir lebih berat pada rawat inap pada anak-anak.

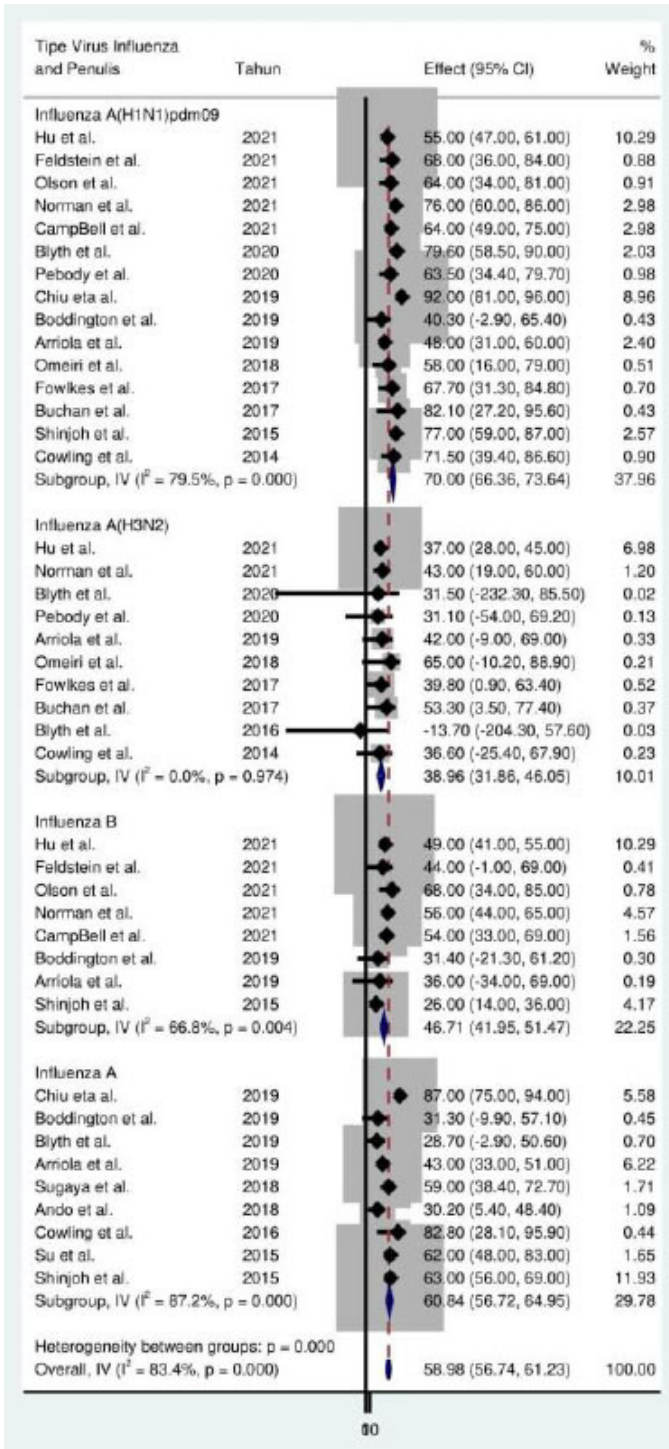
Menurut tipe influenza, EVI sedikit lebih tinggi terhadap influenza A dibandingkan dengan influenza B meskipun interval kepercayaan tumpang tindih dan oleh subtype influenza



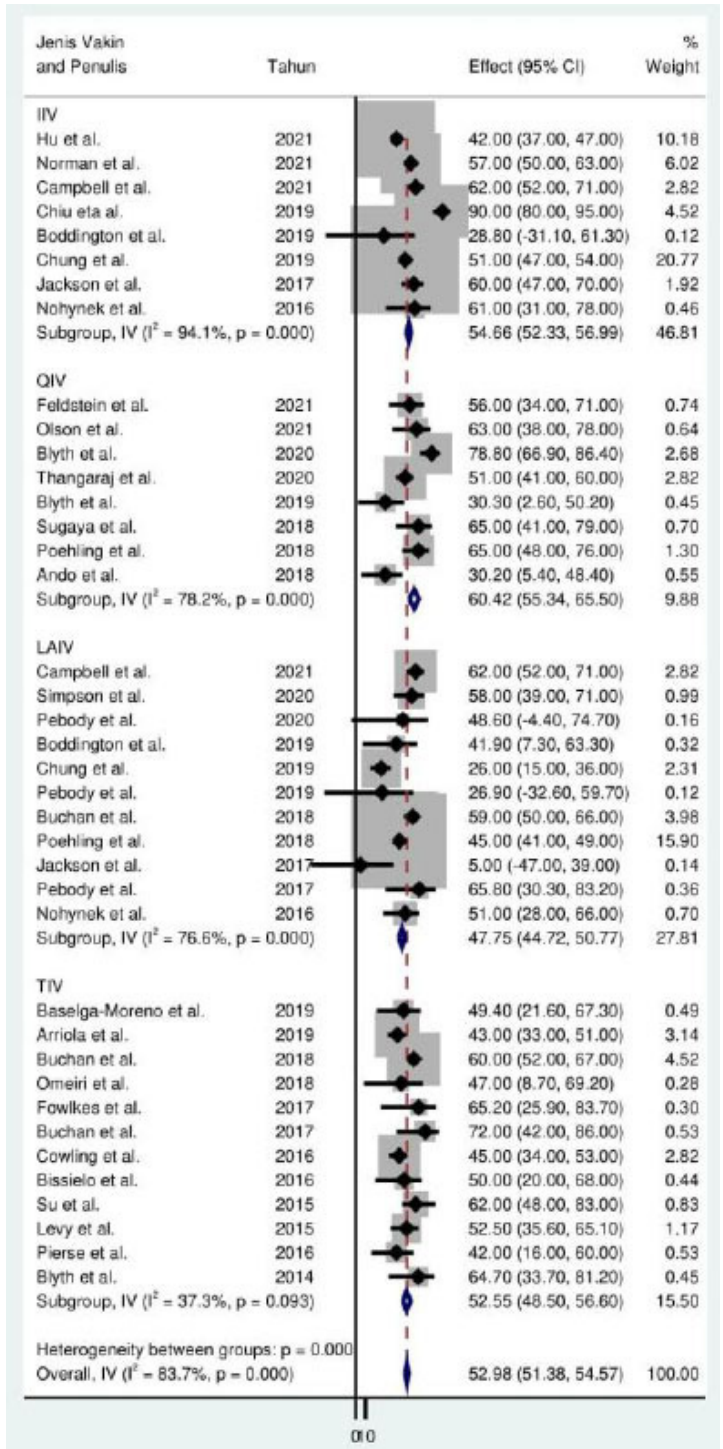
**Gambar 3.** Forest plot EVI terhadap kejadian rawat inap anak terkait influenza berdasarkan musim.

A.<sup>8,21,26,40-43</sup> EVI sedikit lebih tinggi terhadap influenza A/H1N1pdm09 dibandingkan dengan influenza A/H3N2. EVI yang buruk sering terlihat pada influenza berat.<sup>42,44</sup> Hal ini diduga terkait ketidakcocokan vaksin serta adaptasi virus vaksin A(H3N2) selama proses produksi vaksin.<sup>2-4,7,34,36</sup>

Berdasarkan umur, EVI lebih tinggi pada anak yang lebih muda, 6 bulan hingga 5 tahun, dibandingkan dengan mereka yang berumur 6 tahun hingga 17 tahun, meskipun interval kepercayaannya tumpang tindih (diperoleh secara



**Gambar 4.** Forest plot EVI terhadap kejadian rawat inap anak terkait influenza berdasarkan tipe virus influenza yang terkonfirmasi hasil laboratorium.



**Gambar 5.** Forest plot EVI terhadap kejadian rawat inap anak terkait influenza berdasarkan jenis vaksin influenza.

total memiliki nilai yang relatif sama). Perkiraan EVI juga lebih tinggi pada perbedaan musim dimana subtype virus influenza yang bersirkulasi secara antigen cocok dengan pemberian vaksin influenza dan pada musim di mana ada kecocokan campuran dengan vaksin.<sup>4,9,14,36,45</sup>

Meta-analisis studi yang melaporkan EVI terhadap penyakit influenza yang dirawat secara medis menggunakan TND menunjukkan pola yang konsisten dalam hal EVI yang lebih tinggi terhadap A(H1N1)pdm09 dan terendah terhadap A(H3N2).<sup>46,47</sup> Hal ini sejalan dengan

kesimpulan dari meta-analisis bahwa perkiraan EVI rawat inap dan rawat jalan konsisten satu sama lain di sebagian besar waktu.

Perkiraan EVI dari penelitian ini konsisten, meskipun sedikit lebih rendah dari meta-analisis serupa berdasarkan

EVI terhadap rawat inap pada anak-anak yang dilakukan hingga November 2020.<sup>48</sup> Studi tersebut mengidentifikasi 28 studi dibandingkan dengan 34 studi yang termasuk dalam meta-analisis ini. Penelitian ini tidak menilai EVI berdasarkan jenis vaksin. Penulis melaporkan bahwa vaksinasi memberikan perlindungan moderat terhadap rawat inap terkait influenza pada anak-anak.<sup>4</sup>

Meta-analisis dibatasi oleh jumlah pengamatan untuk beberapa analisis sub-kelompok seperti perkiraan EVI spesifik garis keturunan influenza B dan kami tidak melihat vaksinasi sebelumnya atau efek dari vaksinasi penuh versus vaksinasi parsial. Studi sebelumnya dalam kondisi rawat jalan telah menunjukkan manfaat potensial dari vaksinasi penuh, terutama pada anak-anak di bawah umur 5 tahun, dapat dianggap sebagai dua dosis pada anak-anak berumur 6 bulan sampai 8 tahun tergantung pada status vaksinasi sebelumnya.<sup>49</sup>

Berdasarkan penilaian bias setiap studi, secara umum untuk banyak penelitian yang termasuk dalam tinjauan kami adalah kurangnya penyertaan kondisi medis yang mendasari sebagai penyeteraan dalam analisis masing-masing studi. Hal ini dapat menjadi faktor perancu yang penting untuk diperhatikan, di mana masih banyak kondisi yang mendasari untuk menjadi peluang untuk pasien dapat dirawat inap khususnya pada penyakit di bagian pernapasan, serta hal yang utama menjadi indikasi untuk vaksinasi.<sup>25</sup>

## SIMPULAN

Hasil meta analisis ini menunjukkan bahwa vaksinasi influenza menawarkan perlindungan moderat terhadap semua rawat inap terkait penyakit influenza yang terkonfirmasi pemeriksaan laboratorium pada anak-anak berumur antara 6 bulan – 17 tahun. Perlu adanya pemantauan kembali terkait efektivitas vaksin setiap tahun dan berdasarkan jenis vaksin, sehingga efektivitas vaksin influenza untuk anak-anak menjadi lebih baik di kemudian hari.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan tinjauan sistematik ini.

## ETIKA PENELITIAN

Tidak ada

## PENDANAAN

Penulis bertanggung jawab terhadap pendanaan tulisan tinjauan sistematik ini.

## KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memegang peranan dan berkontribusi dalam penyusunan dan penyuntingan artikel ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar V. Influenza in Children. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2017;84(2):139–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-016-2232-x>
2. Tran D, Vaudry W, Moore D, Bettinger JA, Halperin SA, Scheifele DW, et al. Hospitalization for influenza A versus B. *Pediatrics*. 2016;138(3).
3. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Dapaah-Afryie C, Aalst R van, Chit A, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38(14):2893–903.
4. Jackson ML. Evaluation of influenza vaccine effectiveness. World Health Organization, editor. World Health Organization; 2017. 1–47 p.
5. Boddington NL, Warburton F, Zhao H, Andrews N, Ellis J, Donati M, et al. Influenza vaccine effectiveness against hospitalisation due to laboratory-confirmed influenza in children in England in the 2015–2016 influenza season – A test-negative case-control study. *Epidemiol Infect*. 2019;147.
6. Bissielo A, Piersie N, Huang Q, Thompson M, Kelly H, Mishin V, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing influenza primary care visits and hospitalisation in Auckland, New Zealand in 2015: Interim estimates. *Eurosurveillance* [Internet]. 2016;21(1):1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.1.30101>
7. Sofia Arriola C, El Omeiri N, Azziz-Baumgartner E, Thompson MG, Sotomayor-Proschle V, Fasce RA, et al. Influenza vaccine effectiveness against hospitalizations in children and older adults—Data from South America, 2013–2017. A test negative design. *Vaccine X*. 2019;3.
8. Stein Y, Mandelboim M, Sefty H, Pando R, Mendelson E, Shohat T, et al. Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Laboratory-Confirmed Influenza in Primary Care in Israel, 2016–2017 Season: Insights Into Novel Age-Specific Analysis. *Clin Infect Dis*. 2018;66(9):1383–91.
9. Norman DA, Cheng AC, Macartney KK, Moore HC, Danchin M, Seale H, et al. Influenza hospitalizations in Australian children 2010–2019: The impact of medical comorbidities on outcomes, vaccine coverage, and effectiveness.

10. Pebody RG, Zhao H, Whitaker HJ, Ellis J, Donati M, Zambon M, et al. Effectiveness of influenza vaccine in children in preventing influenza associated hospitalisation, 2018/19, England. Vol. 38, *Vaccine*. 2020. p. 158–64.
11. Chiu SS, Kwan MYW, Feng S, Chan ELY, Chua H, Wong JSC, et al. Early season estimate of influenza vaccination effectiveness against influenza hospitalisation in children, Hong Kong, winter influenza season 2018/19. *Eurosurveillance* [Internet]. 2019;24(5):2–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.5.1900056>
12. Caspard H, Mallory RM, Yu J, Ambrose CS. Live-Attenuated Influenza Vaccine Effectiveness in Children From 2009 to 2015–2016: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(3):1–9.
13. Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, Krilov LR, Dubovsky F, Yi T, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(7):745–51.
14. Poehling KA, Caspard H, Peters TR, Belongia EA, Congeni B, Gaglani M, et al. 2015–2016 vaccine effectiveness of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;66(5):665–72.
15. Pebody R, McMenamin J, Nohynek H. Live attenuated influenza vaccine (LAIV): recent effectiveness results from the USA and implications for LAIV programmes elsewhere. *Arch Dis Child Educ Pr Ed*. 2017;0:1–5.
16. Caspard H, Gaglani M, Clipper L, Belongia EA, McLean HQ, Griffin MR, et al. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children 2–17 years of age in 2013–2014 in the United States. *Vaccine*. 2016;34(1):77–82.
17. Piersie N, Kelly H, Thompson MG, Bissielo A, Radke S, Huang QS, et al. Influenza vaccine effectiveness for hospital and community patients using control groups with and without non-influenza respiratory viruses detected, Auckland, New Zealand 2014. *Vaccine* [Internet]. 2016;34(4):503–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.11.073>
18. Blyth CC, Jacoby P, Effler P V, Kelly H, Smith DW, Borland ML, et al. Influenza vaccine effectiveness and uptake in children at risk of severe disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(3):309–15.
19. Blyth CC, Richmond PC, Jacoby P, Thornton P, Regan A, Robins C, et al. The impact of pandemic A(H1N1)pdm09 influenza and vaccine-associated adverse events on parental attitudes and influenza vaccine uptake in young children. *Vaccine* [Internet]. 2014;32(32):4075–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.055>
20. Shinjoh M, Sugaya N, Furuichi M, Araki E, Maeda N, Isshiki K, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children by vaccine dose, 2013–18. *Vaccine* [Internet]. 2019;37(30):4047–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.05.090>



21. Sugaya N, Shinjoh M, Nakata Y, Tsunematsu K, Yamaguchi Y, Komiyama O, et al. Three-season effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing influenza illness and hospitalization in children in Japan, 2013–2016. *Vaccine* [Internet]. 2018;36(8):1063–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.024>
22. Redfield RR, Bunnell R, Greenspan A, Kent CK, Leahy MA, Martinroe JC, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices–United States, 2020–21 Influenza Season Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports Centers for Disease C. *Recomm Reports* [Internet]. 2020;69(8). Available from: <https://www.cdc.gov/>
23. Feldstein LR, Ogokeh C, Rha B, Weinberg GA, Staat MA, Selvarangan R, et al. Vaccine Effectiveness against Influenza Hospitalization among Children in the United States, 2015–2016. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(2):75–82.
24. Rolfes MA, Goswami D, Sharmeen AT, Yeasmin S, Parvin N, Nahar K, et al. Efficacy of trivalent influenza vaccine against laboratory-confirmed influenza among young children in a randomized trial in Bangladesh. Vol. 35, *Vaccine*. 2017. p. 6967–76.
25. McMenamin ME, Bond HS, Sullivan SG, Cowling BJ. Estimation of Relative Vaccine Effectiveness in Influenza: A Systematic Review of Methodology. *Epidemiology.* 2022;33(3):334–45.
26. Segaloff HE, Leventer-Roberts M, Riesel D, Malosh RE, Feldman BS, Shemer-Avni Y, et al. Influenza Vaccine Effectiveness against Hospitalization in Fully and Partially Vaccinated Children in Israel: 2015–2016, 2016–2017, and 2017–2018. *Clin Infect Dis.* 2019;69(12):2153–61.
27. Chiu SS, Kwan MYW, Feng S, Wong JSC, Leung CW, Chan ELY, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) hospitalizations in children in Hong Kong in a prolonged season, 2016/2017. *J Infect Dis.* 2018;217(9):1365–71.
28. Campbell AP, Ogokeh C, Weinberg GA, Boom JA, Englund JA, Williams J V., et al. Effect of Vaccination on Preventing Influenza-Associated Hospitalizations among Children during a Severe Season Associated with B/ Victoria Viruses, 2019–2020. *Clin Infect Dis.* 2021;73(4):E947–54.
29. Wells G, Shea B, Robertson J, Peterson J, Welch V, Losos M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analysis Bias and Confounding Newcastle-Ottawa Scale. *Ottawa Hosp Res Int* [Internet]. 2012; Available from: [http://www.evidencebasedpublichealth.de/download/Newcastle\\_Ottawa\\_Scale\\_Pope\\_Bruce.pdf](http://www.evidencebasedpublichealth.de/download/Newcastle_Ottawa_Scale_Pope_Bruce.pdf)
30. Arriola CS, Omeiri N El, Azziz-Baumgartner E, Thompson MG, Sotomayor-Proschle V, Fasce RA, et al. Influenza vaccine effectiveness against hospitalizations in children and older adults—Data from South America, 2013–2017. A test negative design. *Vaccine X.* 2019;(3):100047.
31. Darvishian M, Heuvel ER van den, Bissielo A, Castilla J, Cohen C, Englund H, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccination in community-dwelling elderly people: an individual participant data meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet Respir Med.* 2017;5(3):200–11.
32. Stuurman AL, Bollaerts K, Alexandridou M, Bici. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe – Results from the DRIVE network during season 2018/19. *Vaccine.* 2020;38(41).
33. Zhang Y, Wub P, Feng L, Yang P, Pan Y, Feng S, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in 2015/16 season, Beijing, China. *Vaccine.* 2017;35(23):3129–34.
34. Omeiri N El, Azziz-Baumgartner E, Thompson MG, the REVELAC-i network participants. Seasonal influenza vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza hospitalizations – Latin America, 2013. *Vaccine.* 2018;36(24):3555–66.
35. Maltezos H, Asimakopoulos G, Stavrou S, Daskalakis G, Koutroumanis P, Sindos M, et al. Effectiveness of quadrivalent influenza vaccine in pregnant women and infants, 2018–2019. *Vaccine.* 2020;38(29):4625–3.
36. Jacksona ML, Rothmanb KJ. Effects of imperfect test sensitivity and specificity on observational studies of influenza vaccine effectiveness. *Vaccine.* 2015;33(11):1313–6.
37. Buchan SA, Chung H, Campitelli MA, Crowcroft NS, Gubbay JB, Karanachow T, et al. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza hospitalizations among young children during the 2010–11 to 2013–14 influenza seasons in Ontario, Canada. *PLoS One.* 2017;12(11):1–15.
38. Owusu D, Hand J, Tenforde MW, Feldstein LR, DaSilva J, Barnes J, et al. Early season pediatric influenza B/Victoria virus infections associated with a recently emerged virus subclade — Louisiana, 2019. *Am J Transplant.* 2020;20(2):606–9.
39. Epperson S, Davis CT, Brammer L, Abd Elal AI, Ajayi N, Barnes J, et al. Update: Influenza Activity — United States and Worldwide, May 19–September 28, 2019, and Composition of the 2020 Southern Hemisphere Influenza Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(40):880–4.
40. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Feldstein LR, Novak T, Weiss SL, et al. Vaccine Effectiveness Against Life-Threatening Influenza Illness in US Children. *Clin Infect Dis.* 2022;(Xx Xx):1–9.
41. Mouratidou E, Lambrou A, Andreopoulou A, Gioula G, Exindari M, Kossyvakis A, et al. Influenza vaccine effectiveness against hospitalization with laboratory-confirmed influenza in Greece a pooled analysis across six seasons, 2013–2014 to 2018–2019. *Vaccine.* 2020;38(12):2715–24.
42. Dawood F, Chung JR, Kim SS, Kondor RJ, Smith C, Budd AP, et al. Interim Estimates of 2019–20 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness — United States, February 2020. 2020;71(10).
43. Cowling BJ, Chan KH, Feng S, Chan ELY, Lo JYC, Peiris JSM, et al. The effectiveness of influenza vaccination in preventing hospitalizations in children in Hong Kong, 2009–2013. *Vaccine* [Internet]. 2014;32(41):5278–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.084>
44. Restivo V, Costantino C, Bono S, Maniglia M, Marchese V, Ventura G, et al. Influenza vaccine effectiveness among high-risk groups: A systematic literature review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2018;14(3):724–35. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1321722>
45. Orrico-sánchez A, Valls-arévalo Á, Garcés-sánchez M, Álvarez J, Ortiz R, Leonardo DL. Efficacy and effectiveness of influenza vaccination in healthy children. A review of current evidence. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2022;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.02.005>
46. Flannery B, Chung JR, Monto AS, Martin ET, Belongia EA, McLean HQ, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in the United States during the 2016–2017 Season. *Clin Infect Dis.* 2019;68(11):1798–806.
47. DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: A systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine* [Internet]. 2012;31(1):49–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.10.084>
48. Boddington NL, Pearson I, Whitaker H, Mangtani P, Pebody RG. Effectiveness of Influenza Vaccination in Preventing Hospitalization Due to Influenza in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases.* 2021 Nov 1;73(9):1722–32.
49. Wu S, Pan Y, Zhang X, Zhang L, Duan W, Ma C, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza in outpatient settings: A test-negative case-control study in Beijing, China, 2016/17 season. Vol. 36, *Vaccine.* 2018. p. 5774–80.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution