

LAPORAN KASUS

Efektivitas Vaksinasi Influenza dalam Mencegah Asma Eksaserbasi Akut pada Pasien Dewasa

Nabella Q.L. Dewi¹, Erni J. Nelwan^{2*}

¹Program Studi Profesi Dokter, FK Universitas Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FK Universitas Indonesia
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo

*Corresponding author: erni.juwita@ui.ac.id

Diterima 14 Maret 2017; Disetujui 30 November 2017

DOI: 10.23886/ejki.5.7450.

Abstrak

Infeksi saluran nafas akut merupakan pencetus utama terjadinya asma eksaserbasi akut. Salah satu penyebab infeksi saluran nafas tersebut adalah virus influenza. Pemberian vaksin influenza pada penderita asma diharapkan dapat melindungi dari serangan akut asma yang diakibatkan oleh virus influenza. Tujuan dari telaah kasus berbasis bukti ini adalah untuk mengetahui sejauh mana efektivitas vaksin influenza dalam memproteksi timbulnya asma eksaserbasi akut pada usia dewasa. Pencarian dilakukan pada database Pubmed, EBSCO, Clinical Key, Google Scholar, dan Science Direct untuk mengidentifikasi artikel yang relevan. Pencarian dilakukan pada tanggal 30 Maret 2015. Terdapat dua artikel yang memenuhi kriteria dan dapat diakses secara penuh untuk digunakan dan dilakukan telaah kritis. Telaah kritis menunjukkan bahwa dua artikel tersebut memiliki validitas baik. Kedua artikel tersebut menunjukkan tidak terdapat signifikansi efek vaksinasi terhadap asma eksaserbasi akut. Hasil penghitungan Number Needed to Treat (NNT) dari salah satu artikel dapat dikatakan kurang bermakna. Vaksinasi influenza tidak memiliki efek proteksi yang signifikan terhadap asma eksaserbasi akut usia dewasa.

Kata kunci: Asma; dewasa; vaksin influenza; efek proteksi.

Effectiveness of Influenza Vaccination in Preventing Acute Asthma Exacerbations in Adult Patients:

Abstract

Acute respiratory tract infection is a major cause of acute exacerbations in asthma. One example of viral respiratory tract infection is influenza caused by influenza virus. Administering influenza vaccine to asthmatic patients is expected to protect them from acute asthma exacerbations caused by influenza virus. The purpose of this case study is to determine the effectiveness of influenza vaccines in protecting the patients from acute exacerbations of asthma in adults. Literature search was conducted in the Pubmed database, EBSCO, Clinical Key, Google Scholar, and Science Direct to identify relevant articles. Literature search was done on March 30th, 2015. There were two selected articles that met the criterias and fully accessible for further review. Both articles had good validity and showed that there was no significant effect of influenza vaccination against acute asthma exacerbations. Number Needed to Treat (NNT) value from one of the articles showed no significancy. Influenza vaccination does not have significant protective effect against acute asthma exacerbations in adults.

Key words: Asthma; adults; influenza vaccine; protective effect.

Pendahuluan

Asma merupakan gangguan inflamasi kronik saluran nafas sehingga terjadi hiperresponsif jalan nafas dengan gejala episodik dan reversibel, berupa mengi, sesak nafas, atau batuk-batuk terutama malam hari.¹

Di Indonesia, prevalensi asma pada tahun 2013 sebesar 4,5%, lebih tinggi dibandingkan penyakit lain seperti Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) dan kanker. Di Amerika setiap harinya terdapat 44.000 orang memiliki serangan asma, 27.000 tidak masuk kerja akibat asma, 4.700 orang mendatangi Instalasi Gawat Darurat (IGD) akibat asma, 1.200 orang dirawat di rumah sakit akibat asma, dan 9 orang meninggal akibat asma. Biaya yang dikeluarkan akibat penyakit asma sebesar \$18 juta, dan kerugian tidak langsung akibat ketidakhadiran pegawai akibat serangan asma sebesar \$3 juta.²

Terdapat beberapa faktor risiko timbulnya asma eksaserbasi akut, antara lain infeksi pernapasan, alergen, iritan, dan pajanan kerja.³ Infeksi pernafasan akut memiliki dampak yang signifikan terhadap perkembangan dan progresivitas eksaserbasi asma, melalui mekanisme seluler dan imunologi yang kompleks.⁴ Sebesar 60% asma eksaserbasi akut disebabkan oleh infeksi saluran nafas atas akibat virus, contohnya virus influenza. Virus tersebut merusak epitel saluran nafas dan menimbulkan respon inflamasi yang dapat mengobstruksi jalan nafas. Selain dapat mencetuskan asma eksaserbasi akut, virus influenza juga menjadi faktor risiko memberatnya infeksi saluran nafas bawah.⁵ Infeksi pernafasan akibat bakteri juga berperan pada timbulnya asma eksaserbasi akut. Bakteri yang berperan adalah *S.pneumoniae*.⁶

Dengan tingginya angka kejadian dan kerugian asma eksaserbasi akut dan sebesar 60% pencetusnya adalah infeksi saluran nafas akibat virus, maka perlu adanya suatu tindakan proteksi terhadap pasien asma agar tidak mudah terjangkit virus influenza. Tindakan proteksi yang dapat diberikan untuk infeksi virus influenza adalah vaksinasi influenza. Vaksin influenza dapat menurunkan risiko penyakit influenza sebesar 50% hingga 60%.⁷ Timbul dugaan bahwa, dengan tindakan vaksinasi influenza pada penderita asma maka pasien asma akan terlindung dari penyakit influenza dan terhindar dari serangan akut asma.

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan di atas, maka penulisan makalah

ini hanya membahas asma eksaserbasi akut akibat infeksi virus influenza. Penulisan makalah ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas vaksin influenza dalam memproteksi timbulnya asma eksaserbasi akut.

Skenario Klinis

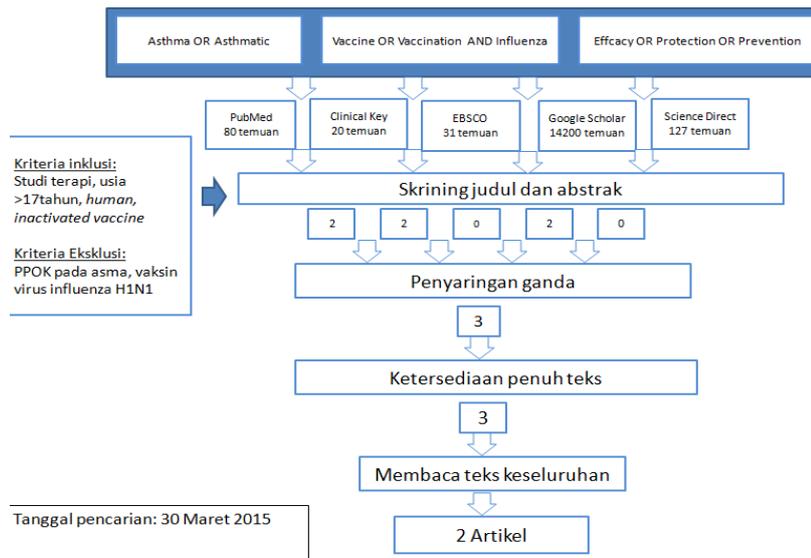
Pasien wanita berusia 55 tahun datang dengan keluhan sesak sejak 8 jam sebelum masuk rumah sakit. Sesak dicetuskan oleh kelelahan fisik, tidak membaik dengan perubahan posisi, disertai suara mengi namun tanpa nyeri dada. Pasien berupaya mengurangi sesak dengan obat asma yang dimilikinya namun tidak membaik juga. Sepuluh hari sebelum masuk rumah sakit, pasien mengeluhkan batuk dan pilek. Awalnya batuk tidak berdahak dan sekret hidung bening, namun 3 hari sebelum masuk rumah sakit batuk menjadi berdahak putih kental, kadang kehijauan, sedangkan sekret dari hidung tetap berwarna bening. Terdapat demam hilang timbul. Pasien sudah lama menderita asma, yakni sejak berusia 5 tahun. Pasien selama ini menggunakan obat asma yang digunakan setiap hari sekali. Pasien mengatakan dalam satu bulan terakhir, gejala asma sering sekali hingga mengganggu aktivitas. Pasien mengatakan saat sakit batuk atau pilek, beberapa hari kemudian gejala asma kambuh. Pada pemeriksaan fisik ditemukan hipertensi derajat 2 (160/90mmHg), takikardi (120x/menit), takipneu (28x/menit), penggunaan otot bantu nafas, kardiomegali, ronki minimal dan wheezing pada kedua paru. Pemeriksaan penunjang menunjukkan hasil leukositosis (11.900/uL), peningkatan LED (14), infiltrat paru bilateral, dan kardiomegali.

Pertanyaan Klinis

Bagaimanakah efektivitas vaksinasi influenza dalam memproteksi terjadinya asma eksaserbasi akut pada pasien dewasa?

Metode

Penelusuran artikel dilakukan pada 30 Maret 2015 dengan menggunakan *database* Pubmed, EBSCO, *Clinical Key*, *Google Scholar*, dan *Science Direct* (Tabel 1). Kata kunci yang digunakan adalah kata yang mewakili populasi yakni pasien asma dewasa, intervensi yakni vaksinasi influenza, *comparison* yakni tanpa vaksinasi influenza dan *outcome* yakni efektivitas proteksi eksaserbasi akut. Pencarian dibatasi pada artikel yang dipublikasi 5 tahun terakhir.



Gambar 1. Flowchart Strategi Pencarian Literatur

Tabel 1. Strategi Pencarian

Database	Strategi Pencarian	Temuan	Artikel Terpilih
Pubmed	<i>Asthma OR asthmatic AND ((Vaccine OR Vaccination) AND Influenza) AND Efficacy OR Prevention OR Protection</i>	80	2
EBSCO	<i>Vaccine influenza efficacy AND Asthma</i>	31	2
Clinical Key	<i>Influenza vaccine in asthma</i>	20	-
Google Scholar	<i>Influenza vaccine efficacy AND Asthma</i>	14200	2
Science Direct	<i>Influenza vaccination AND Asthma</i>	127	-

Dengan menggunakan kata kunci tersebut, ditemukan sebanyak 14.458 artikel dari *database*. Pemilihan artikel sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi (Gambar 1) dengan membaca judul dan abstrak, lalu artikel yang sama dieliminasi. Melalui pemilihan tersebut, diperoleh sisa artikel sebanyak tiga artikel yang kemudian dibaca secara keseluruhan. Setelah dibaca secara keseluruhan maka didapatkan dua artikel yang dapat digunakan.

Hasil

Berdasarkan hasil dari strategi pencarian tersebut, didapatkan dua artikel studi yang relevan untuk dilakukan telaah kritis yaitu artikel Cates CJ et al⁸ dan Seo YB et al.⁹

Penilaian *validity*, *important*, dan *applicability* dari artikel-artikel tersebut mengacu pada *worksheet* studi terapi dan *systematic review* dari CEBM (*Center for Evidence Based Medicine*) Universitas Oxford. Hasil telaah kritis kedua artikel Cates CJ et al⁸-terlihat pada tabel 2 dan 3.

Tabel 2. Hasil Penilaian Validitas

Parameter	Cates CJ et al.
Pertanyaan klinis yang jelas dan focus	Ya
Identifikasi semua studi yang relevan	Ya
Kriteria inklusi sesuai	Ya
Penilaian validitas dan kualitas adekuat	Ya
Kemiripan hasil antar studi	Tidak
Sintesis hasil menggunakan tabel ringkasan dan plot yang tepat	Ya

Tabel 3. Hasil Penilaian *Important*

Studi	Jumlah subyek	Keluaran	Risk difference
Castro, et.al (2001) dan Kmiecik, et.al (2007)	1526	Eksaserbasi asma dalam 2 minggu	0.02 (-0.01, 0.05)
Nicholson, et.al (1998) dan Stenius, et.al (1986)	615	Penurunan rerata <i>peak flow</i> hari kedua sampai keempat	0.00 (0.00, 0.00)*
Nicholson, et.al (1998)	287	Peningkatan penggunaan nebulizer dalam 3 hari	0.01 (-0.18, 0.20)

Keterangan: *Hasil dalam *mean difference*

Hasil telaah kritis artikel Seo YB, et al⁹ dapat dilihat pada tabel 4, 5 dan 6.

Tabel 4. Hasil Penilaian Validitas

Parameter	Seo YB et al.
Randomisasi	?
Kesamaan grup dari awal percobaan	Ya
Ekualitas perlakuan antar grup	Ya
Analisis ITT	Tidak
<i>Blind measure</i>	Tidak

Tabel 5. Tabel Analisis Efektivitas Vaksin Berdasar Usia

Kategori		Rawat Jalan	Rawat Inap	Jumlah	Odds Ratio	95% Confidence Interval
<65 tahun	Vaksin	29	36	65	0,6237	0,3026-1,2855
	Tidak Vaksin	31	24	55		
	Jumlah	60	60	120		
≥65 tahun	Vaksin	121	112	233	1,4405	0,8218-2,520
	Tidak Vaksin	27	36	63		
	Jumlah	148	148	296		
Semua usia	Vaksin	150	148	298	1,0485	0,6845-1,6060
	Tidak Vaksin	58	60	118		
	Jumlah	208	208	416		

Tabel 6. Hasil Penilaian *Importance*

Group	Control Event Rate (CER)	Experimental Event Rate (EER)	Absolute Risk Reduction (ARR)	Number Needed to Treat (NNT)
<65 year	0,56	0,45	0,11	10
≥65 year	0,43	0,52	0,09	12
All ages	0,49	0,50	0,01	100

Diskusi

Dari kedua artikel yang ditemukan dan telah ditelaah oleh penulis, tidak ada yang benar-benar sesuai seperti yang penulis harapkan, namun kedua artikel tersebut masih relevan terhadap apa yang penulis cari.

Studi Cates CJ, et.al merupakan telaah sistematis yang membandingkan berbagai artikel yang ditemukan pada *Cochrane Airways Group trials register*, jurnal respirologi dan referensi dari artikel yang digunakan. Studi yang digunakan adalah *Randomized Controlled Trial* (RCT) dengan dan tanpa *blinding*, sehingga *level of evidence* artikel ini adalah 1a. Dari hasil telaah diketahui bahwa belum ada penelitian efek vaksinasi influenza dalam mencegah terjadinya asma eksaserbasi akut pada dewasa akibat infeksi influenza yang didapat dari lingkungan. Penelitian dengan tema tersebut yang sudah ada yaitu penelitian dengan populasi anak-anak. Pada studi ini hasil yang diungkapkan adalah efek vaksinasi influenza dalam mencegah terjadinya asma eksaserbasi akut pada dewasa akibat influenza sebagai efek samping vaksin. Diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna risiko eksaserbasi asma dalam 2 minggu setelah vaksinasi influenza, penurunan rerata *peak flow* hari ke-2 sampai ke-4, dan peningkatan penggunaan *nebulizer* dalam 3 hari, karena rentang *confidence interval* melewati 0.

Keterbatasan metodologi dalam penelitian yang digunakan dalam telaah sistematis tersebut, yakni jumlah sampel yang sedikit; vaksinasi influenza yang dilakukan pada saat infeksi virus saluran nafas atas banyak terjadi, sehingga dapat menyebabkan efek gejala dan eksaserbasi asma yang timbul segera setelah vaksinasi; laporan hasil bukan berupa angka, melainkan 'tidak berbeda bermakna', sehingga dapat menutupi efek kecil yang mungkin saja penting dalam *pooled*; proporsi pasien asma yang menderita influenza pada daerah non-pandemik kecil; serta gejala dan eksaserbasi asma dapat disebabkan oleh banyak jenis virus respirasi selain virus influenza.

Studi Seo YB, et.al, merupakan studi kasus kontrol berpasangan yang dilakukan di daerah Korea pada tahun 2011-2012. Studi ini termasuk dalam kategori *level of evidence* 3b. Studi ini menggunakan subyek sebanyak 1565 subyek yang terbagi 2 grup sama banyak (rawat inap dan rawat jalan). Studi ini membagi subyek menjadi kelompok usia di bawah 65 tahun dan di atas 65 tahun dan menganalisis subgrup. Namun sayangnya, studi ini tidak menganalisis secara terpisah subyek yang memiliki asma dan subyek yang memiliki *Chronic*

Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Studi ini menganalisis kedua kategori subyek tersebut. Subyek yang memiliki asma dan COPD ada 164 subyek dan 279 subyek. Dari 416 subyek tersebut yang berusia di bawah 65 tahun sebanyak total 120 subyek dan usia 65 tahun ke atas sebanyak 296 subyek. Hasil studi menunjukkan pada usia 65 tahun ke atas pasien yang mendapat vaksin influenza lebih sedikit mengalami rawat inap meskipun tidak bermakna secara statistik. Secara keseluruhan, studi menunjukkan efek vaksinasi influenza dalam memproteksi kejadian rawat inap penderita asma ataupun COPD tidak signifikan secara statistik, karena *confidence interval* melewati nilai 1. Nilai NNT yang didapatkan pada artikel tersebut untuk kategori usia di bawah 65 tahun sebesar 10, sedangkan untuk usia 65 tahun ke atas sebesar 12, dan untuk segala usia adalah 100. Nilai tersebut memiliki makna bahwa untuk mencegah rawat inap akibat asma eksaserbasi akut dibutuhkan 10 orang pada usia 65 tahun ke bawah, 12 orang pada usia 65 tahun ke atas, dan 100 orang untuk semua usia, yang harus divaksinasi influenza.

Hasil dari kedua studi tersebut saling mendukung, yang menunjukkan bahwa tidak ada signifikansi efek vaksinasi influenza terhadap asma eksaserbasi akut yang ditandai dengan munculnya gejala, penurunan *peak flow*, peningkatan pengguna *nebulizer*, dan memberatnya eksaserbasi akut akibat influenza sehingga membutuhkan rawat inap. Kebermaknaan dari NNT yang ada pada studi ini juga bisa dibilang belum cukup signifikan, mengingat prevalensi influenza sebesar 25% dari populasi, sehingga seharusnya vaksinasi memberikan efek pada 1 dari 4 subyek.

Meskipun dari hasil telaah kritis studi-studi yang terbatas tersebut menunjukkan belum adanya hasil signifikan mengenai efektivitas pemberian vaksin influenza pada pasien asma untuk mencegah asma eksaserbasi akut akibat influenza, namun secara praktis klinis perlu dipertimbangkan faktor frekuensi virus penyebab eksaserbasi dan infeksi setiap individu yang mungkin bervariasi pada area epidemik dan nonepidemik. Saat ini belum ada data mengenai hal tersebut. Selain itu, bukan berarti bahwa vaksin influenza tidak memiliki manfaat pada pasien asma, karena studi lain menunjukkan bahwa vaksin influenza menurunkan keparahan penyakit pada populasi berisiko seperti pada anak-anak dan lansia; kekebalan memerlukan waktu untuk muncul setelah vaksinasi sehingga bisa saja seseorang sudah terinfeksi terlebih dahulu; vaksinasi merupakan cara terbaik pencegahan karena dapat menurunkan risiko kejadian penyakit

hingga 60%; serta vaksin influenza tidak melindungi dari patogen lain yang menimbulkan gejala serupa flu, seperti pada penyakit infeksi pneumokokus yang meningkat risikonya secara signifikan pada pasien asma.⁷ Perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai efek proteksi vaksin influenza terhadap pasien asma.

Kesimpulan

Berdasarkan telaah kritis yang telah dilakukan terhadap dua studi yang ada, dapat ditarik kesimpulan bahwa vaksinasi influenza tidak berpengaruh signifikan terhadap pencegahan asma eksaserbasi akut usia dewasa. Namun secara umum, telah diketahui bahwa pemberian vaksin influenza dapat mengurangi keparahan gejala infeksi yang terjadi.

Daftar Pustaka

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Asma: Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta. 2003.
2. Asthma and Allergy Foundation of America. Asthma facts and figures [internet]. [cited Mar 2015]. Available from: www.aafa.org.
3. Singh AM, Busse WW. Asthma exacerbations · 2: Aetiology. *Thorax*. 2006;61(9):809-816.
4. Pelaia G, Vatrella A, Gallelli L, Renda T, Cazzola M, Maselli R, et al. Respiratory infections and asthma. *Respiratory Medicine*. 2006;100(5):775-784.
5. Pesek RD, Lockey RF. Disease summaries influenza and asthma: A review [internet]. [updated Jan 2015; Cited Mar 2015]. Available from: www.worldallergy.org.
6. Iikura M, Hojo M, Koketsu R, Watanabe S, Sato A, Chino H, et al. The importance of bacterial and viral infections associated with adult asthma exacerbations in clinical practice. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123584.
7. World Health Organization. Vaccine effectiveness estimates for seasonal influenza virus [internet]. [cited Mar 2015]. Available from: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201502_qanda_vaccineeffectiveness.pdf
8. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;2:1-70.
9. Seo YB, Choi WS, Baek JH, Lee J, Song JY, Lee JS et al. Effectiveness of the influenza vaccine at preventing hospitalization due to acute exacerbation of cardiopulmonary disease in Korea from 2011 to 2012. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(2):423-27.