

LAPORAN PENELITIAN

Hubungan Status *Frailty* dengan Serokonversi dan Seroproteksi Vaksin Influenza pada Populasi Usia Lanjut

Correlation of Frailty Status with Influenza Vaccine Seroconversion and Seroprotection among Elderly Population

Sukamto Koesnoe¹, Ummu Habibah², Edy Rizal Wahyudi³, Murdani Abdullah⁴

¹ Divisi Alergi-Imunologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia RSUPN Cipto Mangunkusumo

² Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. RSUPN Cipto Mangunkusumo

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

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

Korespondensi:

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

ABSTRAK

Pendahuluan. Infeksi masih merupakan ancaman yang serius bagi dunia kesehatan saat ini, terutama bagi populasi khusus seperti usia lanjut. Usia dinyatakan sebagai salah satu faktor prediktor dalam keberhasilan vaksinasi. Semakin tua usia seseorang, respon imunnya akan semakin buruk. Respon yang berbeda pada usia lanjut ini diperkirakan karena *frailty* dan kejadian immunosenescence yang mendasarinya. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan status *frailty* dengan respon imun pascavaksinasi influenza pada populasi usia lanjut.

Metode. Studi kohort retrospektif ini mengambil data dari penelitian induk dengan subjek usia lanjut berusia ≥ 60 yang tergabung dalam Posyandu Lansia di 4 kelurahan di Kecamatan Pulo Gadung, Jakarta Timur. Status *frailty* ditentukan berdasarkan kuisioner *Frailty Index 40 Items* (FI-40). Vaksin Influenza yang dievaluasi adalah vaksin influenza trivalen inaktif. Serokonversi didefinisikan sebagai peningkatan titer inhibisi hemagglutinin sebanyak 4x lipat. Seroproteksi didefinisikan sebagai titer inhibisi hemagglutinin $\geq 1:40$.

Hasil. Terdapat 140 subjek penelitian. Tingkat serokonversi vaksin influenza pada kelompok *frail*, *pre-frail* dan sehat adalah 37,9%, 39% dan 60%. Tingkat seroproteksi vaksin influenza pada kelompok *frail*, *pre-frail* dan sehat adalah 80%, 92,2% dan 94,8%. Risiko relatif (RR) kelompok *pre-frail/frail* untuk kejadian tidak serokonversi adalah 0,93 (IK 95% 0,72-1,02) dan RR untuk kejadian tidak seroproteksi adalah 1,7 (IK 95% 0,5-6,2).

Simpulan. Tidak ditemukan hubungan antara status *frailty* dengan serokonversi dan seroproteksi vaksin influenza pada populasi usia lanjut.

Kata Kunci: *Frailty*, *pre-frail*, *frail*, serokonversi, seroproteksi, usia lanjut, vaksin influenza

ABSTRACT

Introduction. Infection is still considered as a serious health threat in the world, especially among the elderly. Age was identified as one of the predictor factors for successful vaccination. Immune response would decrease in older people. A different response in the elderly is expected from *frailty* and underlying immunosenescence events. This study was conducted to determine the relationship with the *Frailty* status after the vaccination immune response of influenza in the elderly population.

Methods. This retrospective cohort study was conducted using secondary data from the parent study of elderly subjects age ≥ 60 years who live in the community of Posyandu lansia in Pulo Gadung Region, East Jakarta. *Frailty* status was stated by *Frailty Index 40 Items* (FI-40). The influenza vaccine evaluated was the Trivalent Inactivated Vaccine. Seroconversion defined as four fold increase hemagglutinin inhibition titre. Seroprotection defined as Hemagglutinin Inhibition titer $\geq 1:40$.

Results. There are 140 subject included in this study. Seroconversion influenza vaccine rate in *frail*, *pre-frail*, and robust group are 37.9%, 39%, 60%, respectively. Seroprotection rate in *frail*, *pre-frail*, and robust group are 80%, 92.2%, 94.8%, respectively. Relative Risk (RR) *pre-frail/frail* group for not seroconverted is 0.93 (CI 95% 0.72-1.02), and RR for not seroprotected is 1,7 (CI 95% 0.5-6.2).

Conclusions. There is no association between frailty status and seroconversion nor seroprotection of influenza vaccine in elderly population.

Keywords: elderly, frail, influenza vaccine, pre-frail, seroconversion, seroprotection

PENDAHULUAN

Infeksi masih merupakan ancaman yang serius bagi dunia kesehatan saat ini, terutama bagi populasi khusus seperti usia lanjut. Salah satu penyakit infeksi yang banyak menjangkiti populasi usia lanjut adalah influenza. Secara umum, influenza menyebabkan sebanyak 31,4 juta kunjungan rawat jalan, lebih dari 200.000 kasus rawat inap dan 3000-49.000 kematian setiap tahunnya di Amerika Serikat. Dari keseluruhan kerugian ini, morbiditas dan mortalitas tertinggi terjadi pada populasi usia >65 tahun.¹ Sebanyak 90% kematian terkait influenza dialami oleh usia lanjut.^{2,3}

Belum ada pencatatan yang menggambarkan secara spesifik mengenai kejadian infeksi influenza di Indonesia. Namun demikian, penelitian yang dilakukan Siddharta, dkk.⁴ pada tahun 2013 dapat memberikan gambaran mengenai influenza di Asia Tenggara, termasuk di Indonesia. Pada penelitian tersebut, kultur virus influenza positif didapatkan pada 8,8%-24,2% sampel.⁴ Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilaporkan sebelumnya oleh Kosasih, dkk.⁵ yang menyatakan terdapat 20,1% kasus influenza.

Kejadian influenza dekade ini telah berhasil ditekan dengan metode vaksinasi. Efektifitas vaksinasi ditentukan oleh kemampuan antibodi dalam mengeliminasi virus melalui pengenalan glikoprotein permukaan haemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA).⁶ Meskipun vaksinasi merupakan metode paling efektif dalam mencegah influenza dan komplikasinya, akan tetapi respon antibodi dan proteksinya lebih rendah pada populasi berusia diatas 65 tahun, dibandingkan orang dewasa yang lebih muda.⁷

Usia dinyatakan sebagai salah satu faktor prediktor dalam keberhasilan vaksinasi pada penelitian ini. Semakin tua usia seseorang, respon imunnya akan semakin buruk.⁸ Respon yang berbeda pada usia lanjut ini diperkirakan karena *frailty* dan kejadian *immunosenesescence* yang mendasarinya. Kejadian *frailty* ini ternyata cukup sering, Collerton, dkk.⁹, menemukan dalam penelitiannya bahwa kejadian *frailty* pada populasi usia lanjut adalah 4-59%.⁹ Yao, dkk.¹⁰ juga melaporkan bahwa individu yang *frail* cenderung memiliki titer antibodi pravaksinasi yang jauh lebih rendah jika dibandingkan dengan usia lanjut yang sehat. Hal ini kemudian dipikirkan akan memengaruhi respon imun pascavaksinasi influenza pada individu yang *frail*.

Hingga saat ini, belum ada data mengenai sebaran usia lanjut berdasarkan status *frailty* dan hubungannya dengan imunogenesitas vaksin influenza di Indonesia.

Sehingga, penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan data tersebut.

METODE

Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif, menggunakan data sekunder dari penelitian induk yang berjudul "Peran Probiotik dan Vaksinasi Influenza dalam Menurunkan Morbiditas Terkait Infeksi Influenza pada Lansia" pada populasi usia lanjut di 4 Posyandu Lansia Jakarta Timur.¹¹ Kriteria penerimaan subjek penelitian adalah laki-laki dan perempuan berusia ≥ 60 tahun, mobilitas baik (dapat datang ke tempat penelitian tanpa atau dengan alat bantu), mendapatkan vaksinasi influenza trivalent dalam 3 bulan terakhir dan mengisi kuisioner *frailty index 40 items* dengan lengkap. Sedangkan, kriteria penolakan adalah status mental dengan hasil pemeriksaan *mini mental state examination* (MMSE) <24.

Perhitungan jumlah sampel dengan menggunakan rumus perbedaan proporsi analisis kategorik tidak berpasangan. Didapatkan jumlah sampel yaitu sebanyak 126 orang. Teknik pengambilan sampel adalah *total sampling* dari *sampling frame* penelitian induk sehingga didapatkan total sampel sejumlah 140 subjek.

Data yang diambil adalah umur, jenis kelamin, status diabetes mellitus (DM), nilai *Mini Nutritional Assesment* (MNA), *Frailty Index 40-Items* (FI-40), *Titer Hemagglutinin Inhibition* (HAI) pravaksinasi, satu bulan dan empat bulan pascavaksinasi. Analisis statistik dilakukan dengan perangkat SPSS 17.0. Hubungan antar variabel menggunakan uji Chi-Square.

Penelitian ini telah mendapatkan keterangan lolos kaji etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan FKUI/RSCM melalui surat no 530/UN2.F1/ETIK/2016.

HASIL

Penelitian ini melibatkan 140 orang subjek yang dapat dianalisis dengan karakteristik subjek secara keseluruhan dapat dilihat pada Tabel 1. Serokonversi diartikan sebagai peningkatan titer HAI pasca vaksinasi sebesar $\geq 4x$ dari sebelum vaksinasi. Titer dibawah 1:10 diseragamkan menjadi 1:10. Sehingga, subjek dikatakan mengalami serokonversi jika mencapai titer $\geq 1:40$. Laju serokonversi dapat dilihat pada Tabel 2.

Seroproteksi vaksinasi influenza diartikan sebagai titer inhibisi hemagglutinin (HAI) $\geq 1:40$. Pada penelitian

ini dilakukan dua kali pengukuran titer HAI yaitu pada bulan pertama dan bulan ke-empat pasca vaksinasi. Hasil pengukuran pada bulan pertama dapat dilihat pada Tabel 3. Pengukuran pada bulan ke-empat ditujukan untuk melihat adakah laju seroproteksi yang baru muncul atau respon vaksinasi yang lambat terjadi, hasil dapat dilihat pada Tabel 4.

Selanjutnya, dilakukan analisis kelompok *pre-frail/frail* terhadap serokonversi vaksin dibandingkan dengan kelompok sehat. Dari hasil analisis tersebut didapatkan nilai RR 0,93, artinya risiko untuk tidak terjadinya serokonversi pada kelompok *pre-frail/frail* adalah relatif

sama dibandingkan dengan kelompok sehat (Tabel 5). Sementara itu, berdasarkan Tabel 6, didapatkan RR kelompok *pre-frail/frail* adalah 1,7 artinya nilai risiko kelompok *pre-frail/frail* untuk tidak terjadinya seroproteksi adalah 2x relatif lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok sehat.

DISKUSI

Tingkat serokonversi pada keseluruhan subjek penelitian ini adalah 39,3%. Beberapa penulis melaporkan bahwa tingkat serokonversi vaksin influenza pada lansia adalah sekitar 30%.¹²⁻¹⁵ Angka ini berbeda dengan angka

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik	Sehat	Pre-frail	Frail	Total
Jenis kelamin, n (%)				
Perempuan	37 (63,8)	48 (62,4)	2 (40)	87 (62,1)
Laki-laki	21 (36,2)	29 (37,6)	3 (60)	53 (37,9)
Umur, median (q1;q3), tahun	64,5 (62;71,25)	68 (63;70)	72 (69,5;79,5)	66 (62;71)
Diabetes mellitus tipe 2, n (%)	6 (10,4)	18 (23,4)	1 (20)	25 (17,9)
Mini Nutritional Assesment, n (%)				
Baik	50 (86,2)	67 (87)	5 (100)	122 (87,1)
Berisiko malnutrisi	8 (13,8)	10 (13)	0 (0)	18 (12,9)
Titer HAI pre-vaksinasi, n (%)				
Seroproteksi	19 (32,8)	20 (26)	1 (20)	40 (28,6)
Tidak seroproteksi	39 (67,2)	57 (74)	4 (80)	100 (71,4)

Tabel 2. Tingkat serokonversi vaksinasi influenza berdasarkan status frailty

Status Frailty	Tingkat Serokonversi, n (%)	IK 95%
Frail	3 (60)	0,52-0,68
Pre-frail	30 (39%)	0,31-0,47
Sehat	22 (37,9)	0,3-0,46

Tabel 3. Tingkat seroproteksi vaksinasi influenza berdasarkan status frailty

Status Frailty	Tingkat Seroproteksi, n (%)	IK 95%
Frail	4 (80)	0,73-0,87
Pre-frail	71 (92,2)	0,88-0,97
Sehat	55 (94,8)	0,91-0,98

Tabel 4. Tingkat seroproteksi vaksinasi influenza pada bulan ke-empat pascavaksinasi berdasarkan status frailty

Status Frailty	Tingkat Seroproteksi n (%)	IK 95%
Frail	3(60)	0,52-0,68
Pre-frail	65 (84,4)	0,79-0,9
Sehat	49 (84,5)	0,79-0,91

Tabel 5. Hubungan status frailty dengan serokonversi vaksin influenza

Status Frailty	Serokonversi		Total, n (%)	RR (IK 95%)	p
	Tidak, n (%)	Ya, n (%)			
Pre-frail/frail	50 (61)	32 (39)	82 (100)	0,93 (0,72-1,02)	0,36
Tidak frail (sehat)	38 (65,5)	20 (34,5)	58 (100)		
Total	88 (62,9)	52 (37,1)	140 (100)		

Tabel 6. Hubungan status frailty dengan seroproteksi vaksin influenza

Status Frailty	Seroproteksi		Total n (%)	RR (IK 95%)	p
	Tidak, n (%)	Ya, n (%)			
Pre-frail/frail	7 (8,5)	75 (91,5)	82 (100)	1,7 (0,5-6,2)	0,34
Tidak frail (sehat)	3 (5,2)	55 (94,8)	58 (100)		
Total	10 (7,1)	130 (92,9)	140 (100)		

yang didapatkan oleh Diaz, dkk.⁷ pada penelitiannya yang mendapatkan sebanyak 75,5% subjek dengan strain A/H3N2, 78,1% strain A/H1N1 dan 41,1% strain B. Angka serokonversi yang lebih rendah didapatkan pada penelitian Yao, dkk.¹⁰ yaitu 7% untuk H1N1, 13% untuk H3N2 dan 1% untuk strain B. Adanya perbedaan tersebut dihubungkan dengan kecocokan antigen antara vaksin dan virus yang beredar saat itu, imunogenesitas dari vaksin itu sendiri (strain virus) dan bergantung pada status kesehatan dari penerima vaksin.^{15,16}

Seroproteksi didefinisikan sebagai peningkatan titer melebihi atau sama dengan 1:40 pasca vaksinasi. Pada bulan pertama pasca vaksin didapatkan tingkat seroproteksi mencapai 92,9%. Song, dkk.¹⁷ dalam penelitiannya melaporkan seroproteksi pada bulan pertama mencapai 70,1% sampai 90,3%. Hal yang sama juga ditunjukkan oleh penelitian Praditsuwan, dkk.¹⁸ yaitu H1N1 sebesar 98,6%, H3N2 96,4%, dan B 48,4%. Bernstein, dkk.¹⁹ mendapatkan seroproteksi vaksin influenza pada 60,5%, 59,7% dan 52,8% subjek, berturut-turut untuk strain A/Texas (H1N1), A/Beijing (H3N2) dan B/Panama (B). Tingkat seroproteksi yang lebih rendah juga didapatkan pada penelitian Sato, dkk.²⁰

Bernstein, dkk.¹⁹ menyatakan bahwa tingkat seroproteksi vaksin influenza akan mencapai 70-90% jika terdapat kesamaan antigen pada strain yang beredar dengan strain dalam vaksin (*vaccine match*). Pernyataan ini sesuai dengan data penelitian yang mendapatkan *vaccine match* untuk wilayah Indonesia pada tahun 2014-2015. Hal tersebut mengakibatkan tingkat seroproteksi menjadi sangat baik.

Pada penelitian ini, dapat dilihat bahwa semua kelompok mengalami penurunan titer pada bulan ke-4 secara signifikan. Tidak ada perbedaan bermakna antara ketiga kelompok. Tujuan dari dilakukannya dua kali pengukuran ini adalah untuk melihat apakah terdapat keterlambatan atau tertundanya respon sistem imun terhadap paparan vaksin. Namun demikian, hal tersebut tidak terbukti pada penelitian ini. Hal ini sesuai dengan penelitian dari Song, dkk.¹⁷ pada tahun 2010. Titer yang dicapai pada tahun vaksinasi dilakukan, tentu akan menjadi titer pravaksinasi di tahun berikutnya. Sehingga, perlu diamati lebih jauh lagi apakah titer yang telah mencapai tingkat seroproteksi ini dapat melindungi individu usia lanjut sepanjang tahun, sebelum dilakukan vaksin influenza berikutnya. Nilai titer sepanjang tahun ini juga dapat dikaitkan lebih jauh dengan status *frailty* populasi usia lanjut.

Pentingnya kadar titer pravaksinasi telah dijelaskan pada penelitian Matsuhita, dkk.²¹ Penelitian tersebut

mendapatkan bahwa individu yang titernya lebih rendah sebelum vaksinasi akan mengalami penurunan titer pascavaksinasi ke level yang lebih rendah jika dibandingkan dengan individu yang titer pravaksinnya lebih tinggi. Meskipun, pada kedua kelompok ini tingkat seroproteksi telah dicapai. Berdasarkan data dari berbagai penelitian tersebut, nampaknya proses *priming* atau paparan antigen vaksin berulang menjadi dasar yang penting dari keberhasilan vaksin terkait imunogenesitasnya.²²

Hubungan Status *Frailty* dengan Serokonversi dan Seroproteksi Vaksinasi Influenza pada Usia Lanjut

Frailty telah dipikirkan menjadi salah satu penyebab kegagalan tubuh dalam menghadapi stres. Termasuk dalam hal ini adalah kegagalan sistem imun dalam memberikan respon yang adekuat pasca vaksinasi. Salah satu teori patofisiologis yang mendasari hal ini adalah teori mengenai *immunosenescence*.²³

Pada penelitian ini, selain dilihat tingkat imunogenesitas vaksin pada usia lanjut secara umum, juga dilakukan penilaian status imun lansia berdasarkan status *frailty*. Penggolongan status *frailty* pada penelitian ini adalah berdasarkan pada *Frailty Index 40 Items* (FI-40). Kuisoner ini dipilih karena FI-40 merupakan alat penilaian yang paling baik dalam hal deteksi/penapisan.^{24,25} Meskipun demikian, jumlah hal yang ditanyakan dalam kuisoner ini cukup banyak, sehingga tidak cukup sederhana dalam praktik sehari-hari.

Berdasarkan penggolongan status *frailty*, maka didapatkan tingkat serokonversi pada kelompok tidak *frail* (sehat) adalah 37,9%, pada kelompok *pre-frail* 39% dan kelompok *frail* sebesar 60%. Tingkat serokonversi vaksin yang dikaitkan dengan status *frailty* sebelumnya telah diteliti oleh Yao, dkk.¹⁰ Penelitian tersebut menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada tingkat serokonversi antara kelompok tidak *frail* dan *frail* untuk strain H3N2 (27% vs 6%, $p = 0,05$), sedangkan untuk strain lainnya tidak berbeda secara bermakna untuk setiap kelompok *frailty*. Sampai penelitian ini selesai dilakukan, peneliti belum menemukan penelitian lain yang khusus melaporkan hubungan status *frailty* dengan imunogenesitas vaksin secara langsung, selain penelitian dari Yao, dkk.¹⁰

Pada penelitian ini, juga dilakukan penilaian risiko relatif terhadap keluaran yang diamati yaitu kejadian tidak serokonversi. Dari hasil perhitungan, didapatkan risiko kejadian tidak serokonversi pada kelompok *pre-frail/frail* adalah relatif sama jika dibandingkan dengan kelompok yang sehat. Artinya, kejadian tidak serokonversi relatif

tidak dipengaruhi oleh status *frailty*. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Diaz, dkk.⁷

Eiselt, dkk.²⁶ melakukan penelitian pada tahun 2009 yang melibatkan subjek berusia 50-76 tahun. Penelitian tersebut mengamati tingkat serokonversi pada pasien hemodialisis serta pada kelompok kontrol pascavaksinasi influenza. Eiselt, dkk.²⁶ menyatakan bahwa usia adalah prediktor yang penting terhadap status serokonversi pascavaksinasi, yaitu semakin tua subjek maka kemungkinan untuk serokonversinya semakin kecil. Hasil penelitian tersebut cukup menjelaskan mengapa risiko kejadian tidak serokonversi pada penelitian ini relatif sama dengan kelompok yang sehat, mengingat batasan usia yang relatif lebih muda.

Tingkat seroproteksi vaksin influenza pada penelitian ini menunjukkan pola yang berbeda dengan serokonversi vaksin influenza. Kelompok sehat memiliki tingkat seroproteksi 94,8%, sementara individu yang *pre-frail* sebesar 92,2% dan individu *frail* sebesar 80%. Hal ini sesuai dengan tingkat seroproteksi yang dicapai pada penelitian Yao, dkk.¹⁰ Tidak ada perbedaan bermakna antara tingkat seroproteksi juga antar kelompok berdasarkan status *frailty*. Eijndhoven, dkk.²⁷ melaporkan dalam penelitiannya, bahwa pada individu yang *frail* respon antibodi terhadap vaksin lebih ditentukan oleh status kesehatannya. Pada penelitian ini, subjek yang dilibatkan adalah subjek yang tergabung dalam Posyandu Lansia. Hal ini dapat diartikan bahwa subjek penelitian ini adalah individu dengan kesadaran kesehatan yang cukup baik. Status kesehatannya pun dinilai cukup baik, sehingga nilai seroproteksi yang dicapai pada penelitian ini sangat baik untuk semua kelompok *frailty*.

Risiko relatif kejadian tidak seroproteksi pada kelompok *pre-frail/frail* adalah 1,7x jika dibandingkan dengan kelompok sehat (IK 95% 0,5-6,2). Artinya, jika seorang individu mengalami kondisi tidak sehat menurut kriteria FI-40, maka subjek tersebut memiliki kemungkinan untuk tidak mengalami seroproteksi sebesar 70% lebih tinggi daripada individu yang sehat. Penilaian risiko relatif ini tentu dapat menjadi bahan pertimbangan sendiri dalam menentukan kelompok mana yang paling memperoleh manfaat seroproteksi dari vaksin influenza. Hal ini juga dapat menjadi perhatian khusus terkait edukasi pemberian vaksin pada usia yang lebih muda atau sebelum seseorang menjadi *frail*.

Selain dengan imunitas humoral, pengaruh status *frailty* pada imunogenesitas vaksin juga dihubungkan dengan imunitas seluler. Yao, dkk.¹⁰ pada kesimpulan penelitiannya juga menyarankan mengenai penelitian yang

menghubungkan imunogenesitas vaksin dengan kondisi imunitas seluler pada usia lanjut dan *frail*. Pernyataan ini sesuai dengan penelitian oleh Bernstein, dkk.²⁰ yang menyebutkan bahwa pada penelitiannya, imunitas humoral yang intak tidak selalu menunjukkan imunitas seluler yang baik, begitu pun sebaliknya. Untuk menentukan respon vaksinasi pada lansia terutama yang *frail*, kedua sistem imun ini harus diketahui karena menentukan keberhasilan imunogenesitas vaksin secara umum.

SIMPULAN

Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara status *frailty* dengan serokonversi vaksin influenza. Tidak ditemukan hubungan antara status *frailty* dengan seroproteksi vaksin influenza.

DAFTAR PUSTAKA

1. Carias C, Reed C, Kim IK, et al. Net costs due to seasonal influenza vaccination—United States 2005–2009. *PLoS One*. 2015;10(7):1-5.
2. McElhaney JE, Zhou X, Talbot HK, et al. The Unmet need in the elderly: how immunosenescence, CMV infection, co-morbidities and frailty are a challenge for the development of more effective influenza vaccines. *Vaccine*. 2012;30(12):2060–67.
3. Cheng PY, Palekar R, Azziz-Baumgartner E, et al. Burden of influenza-associated deaths in the Americas, 2002–2008. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015;9(Suppl. S1):13–21.
4. Saha S, Chadha M, Al Mamun A, et al. Influenza seasonality and vaccination timing in tropical and subtropical areas of southern and south-eastern Asia. *Bull World Health Organ*. 2014;92(5):318–30.
5. Kosasih H, Roselinda, Nurhayati, et al. Surveillance of influenza in Indonesia, 2003-2007. *Influenza and Other Respir Viruses*. 2013;7(3):312–20.
6. Coughlan L, Lambe T. Measuring cellular immunity to influenza: methods of detection, applications and challenges. *Vaccines (Basel)*. 2015;3(2):293–19.
7. Diaz Granados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014;371(7):635–45.
8. Reber AJ, Kim JH, Biber R, et al. Preexisting immunity, more than aging, influences influenza vaccine responses. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(2):1–12.
9. Collerton J, Martin-Ruiz CG, Davies K, et al. Frailty and the role of inflammation, immunosenescence and cellular ageing in the very old: cross-sectional findings from the Newcastle 85+ study. *Mech Ageing Dev*. 2012;133(6):456–66.
10. Yao X, Hamilton RG, Weng NP, et al. Frailty is associated with impairment of vaccine-induced antibody response and increase in post-vaccination influenza infection in community-dwelling older adults. *Vaccine*. 2011;29(31):5015–21.
11. Koesnoe S. Peran Probiotik dan Vaksinasi Influenza dalam Menurunkan Morbiditas Terkait Infeksi Influenza pada Lansia [Disertasi]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2016.
12. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006;24(8):1159–69.
13. Potter JM, O'Donnell B, Carman WF, et al. Serological response to influenza vaccination and nutritional and functional status of patients in geriatric medical long-term care. *Age Ageing*. 1999;28(2):141–5.
14. Bellei CJ, Carraro E, Castelo A, et al. Risk Factors for poor immune response to influenza vaccination in elderly people. *The Braz J Infect Dis*. 2006;10(4):269–73.

15. Govaert T.M., Thijs C.T., Masurel N., et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272(21):1661-5.
16. Remarque E.J. Influenza vaccination in elderly people. *Exp Gerontol.* 1999;34(4):445-52.
17. Song JY, Cheong HJ, Hwang IS, et al. Long-term immunogenicity of influenza vaccine among the elderly: Risk factors for poor immune response and persistence. *Vaccine.* 2010;28(23):3929-35.
18. Praditsuwan R, Assantachai P, Wasi C, et al. The efficacy and effectiveness of influenza vaccination among Thai elderly persons living in the community. *J Med Assoc Thai.* 2005;88(2):256-64.
19. Bernstein E, Kaye D, Abrutyn E, et al. Immune response to influenza vaccination in a large healthy elderly population. *Vaccine.* 1999;17(1):82-94.
20. Sato M, Saito R, Tanabe N, et al. Antibody response to influenza vaccination in nursing home residents and healthcare workers during four successive seasons in Nigata, Japan. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(11):859-66.
21. Matsushita M, Takeuchi S, Kumagai N, et al. Prevacination antibody titers can estimate the immune response to influenza vaccine in a rural community-dwelling elderly population. *Vaccine.* 2012;30(6):1101-7.
22. Lang P O, Mendes A, Socquet J, et al. (2012). Effectiveness of influenza vaccine in aging and older adults: comprehensive analysis of the evidence. *Clin Interv Aging.* 2012;7:55-64.
23. Fielding RA. A Summary of the biological basis of frailty. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2015;83:41-44.
24. de Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, Hobbelen JS, Olde Rikkert MG, Nijhuis-van der Sanden MW. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2011;10(1):104-14.
25. Seto E, Setiati S, Laksmi PW, et al. Diagnostic test of a scoring system for frailty syndrome in the elderly according to cardiovascular health study, study of osteoporotic fracture and comprehensive geriatric assessment based frailty index compared with frailty index 40 items. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med.* 2015;47(3):183-87.
26. Eiselt J, Kielberger L, Rajdl D, et al. Previous vaccination and age are more important predictors of immune response to influenza vaccine than inflammation and iron status in dialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(2):139-147.
27. Ros van- Eijndhoven D, Cools JM, Westerdorp GJ, et al. Randomized controlled trial of seroresponses to double dose and booster influenza vaccination in frail elderly subjects. *J Med Virol.* 2001;63(4):293-298.
28. Talbot HK, Coleman LA, Zhu Y, et al. Factors associated with maintenance of antibody responses to influenza vaccine in older, community-dwelling adults. *BMC Infect Dis.* 2015;15:195.