

Review: Randomized Clinical Trial (RCT) study of influenza vaccine in children 6 to 35 months of age

Review: Studi *Randomized Control Trial (RCT)* vaksin influenza pada anak usia 6-35 bulan

Cecep Suhandi^{1*}, Cheryl Alodya¹, Abednego Kristande¹, Rano K. Sinuraya²

¹Bachelor of Pharmacy Program, Faculty of Pharmacy, Universitas Padjadjaran, Indonesia

²Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Universitas Padjadjaran, Indonesia

*Corresponding author: cecep17001@mail.unpad.ac.id

Abstract

Background: Influenza is a contagious viral infectious disease that causes acute disorders of the respiratory tract. The prevalence of infection due to the influenza virus is higher in children than in adults. Thus, it is very important to vaccinate children using the most effective type of vaccine.

Objective: This review aimed to investigate the type of influenza vaccine with the highest effectiveness in children 6 to 35 months of age based on an RCT study.

Method: The review is carried out by collecting articles from Elsevier and Medline databases using "Influenza Vaccine", "Randomized Control Trial", and "Children" as the keywords.

Results: Based on the initial search, it was found that 6.261 articles and 9 articles fulfill the review criteria. The results showed that the best vaccine efficacy has gotten by trivalent vaccines against the strains of viruses A (H1N1), A (H3N2), and B (Yamagata) with vaccine efficacy values of 94.1%; 100%; and 97.1%, respectively. While the use of quadrivalent vaccines against strain B (Victoria) virus with a vaccine efficacy value of 87.2%.

Conclusion: Trivalent vaccine is more effective for strain A and B (Yamagata) virus, moreover quadrivalent vaccine is more effective for strain B (Victoria).

Keywords: Influenza, vaccine, children, trivalent, quadrivalent

Intisari

Latar Belakang: Influenza merupakan suatu penyakit infeksi virus menular yang mengakibatkan gangguan akut pada saluran pernapasan. Insidensi infeksi akibat virus influenza lebih tinggi terjadi pada anak-anak dibanding dewasa. Dengan demikian, sangat penting untuk memberikan vaksinasi pada anak-anak menggunakan jenis vaksin yang paling efektif.

Tujuan: Tujuan dari *review* ini adalah untuk menentukan jenis vaksin influenza dengan efektivitas tertinggi terhadap anak usia 6-35 bulan berdasarkan hasil studi (RCT).

Metode: *Review* dilakukan dengan penelusuran pustaka pada *database* ELSEVIER dan MEDLINE dengan kata kunci "*Influenza Vaccine*", "*Randomized Control Trial*", dan "*Children*".

Hasil: Berdasarkan hasil penelusuran, diperoleh 6.261 artikel dan 9 artikel yang memenuhi kriteria *review*. Hasil telaah dapat menunjukkan bahwa efektivitas vaksin terbaik pada vaksin *trivalent* terhadap virus *strain* A (H1N1), A (H3N2), dan B (Yamagata) dengan nilai efikasi vaksin secara berurutan sebesar 94,1%; 100%; dan 97,1% untuk usia anak 12-35 bulan. Sedangkan penggunaan vaksin *quadrivalent* terhadap virus *strain* B (Victoria) dapat mencapai nilai efikasi vaksin 87,2% pada anak usia 6-35 bulan.

Kesimpulan: Vaksin *trivalent* lebih efektif pada virus *strain* A dan B (Yamagata), sedangkan vaksin *quadrivalent* lebih efektif pada *strain* B (Victoria).

Kata kunci: Influenza, vaksin, anak-anak, *trivalent*, *quadrivalent*

1. Pendahuluan

Influenza (biasa disebut sebagai penyakit “flu”) merupakan infeksi virus menular yang disebabkan oleh virus influenza. Infeksi akibat virus influenza ini dapat mengakibatkan gangguan akut pada sistem pernapasan atas serta beberapa organ vital lainnya seperti jantung, otak, dan otot (Moghadami, 2017). Virus influenza diketahui memiliki empat jenis utama, yakni tipe A, B, C, dan D. Akan tetapi, dari keempat jenis virus tersebut hanya virus tipe A dan B saja yang dapat menyebabkan kelainan klinis, khususnya pada saluran pernapasan. Berbagai subtipe dari virus A dan B juga telah banyak ditemukan. Subtipe virus influenza A didasarkan pada komposisi hemagglutinin dan *neuraminidase* sedangkan pada tipe B didasarkan pada komposisi hemagglutinannya Ghebrehewet *et al.*, juga melaporkan bahwa virus tipe A memiliki tingkat infeksi paling tinggi dibandingkan dengan virus influenza tipe lainnya (Ghebrehewet *et al.*, 2016).

Secara global, infeksi akibat virus influenza berada pada kisaran 5-10% pada orang dewasa dan 20-30% pada anak-anak. Infeksi akibat influenza telah mengakibatkan 3-5 juta gangguan akut pada saluran pernapasan. Selain itu, influenza juga menjadi penyebab kematian pada sekitar 250.000-500.000 kematian di dunia setiap tahunnya (Rafeek *et al.*, 2017). Tingginya angka kejadian infeksi pada anak-anak diakibatkan oleh lemahnya imunitas terhadap serangan berbagai agen infeksi (Munoz, 2002). Paparan virus terhadap anak-anak mampu memberikan dampak yang lebih buruk dibanding orang dewasa. Hal ini didukung oleh hasil riset meta-analisis dari Nair, *et al.*, bahwa pada tahun 2008, kematian akibat influenza pada anak-anak mencapai lebih dari 100.000 kasus (Nair *et al.*, 2011). Oleh sebab itu, pemberian vaksin dapat menjadi salah satu jawaban atas permasalahan infeksi influenza pada anak-anak.

Pengembangan vaksin influenza telah banyak dilakukan. Akan tetapi, saat ini permasalahan utama dari berbagai jenis vaksin influenza adalah sifat dari virus influenza yang muncul secara musiman dengan strain virus yang bermacam-macam. Adapun vaksin yang diberikan belum tentu mampu memberikan imunitas yang spesifik terhadap strain virus influenza yang muncul pada musim tertentu (Jazayeri & Poh, 2019). Pengembangan vaksin bentuk *trivalent* dan *quadrivalent* menjadi salah satu solusi dalam mengatasi permasalahan pengembangan vaksin untuk virus influenza yang bersifat musiman.

Vaksin jenis *trivalent* menggunakan dua jenis *strain* virus influenza A (H1N1 dan H3N2) dan satu *strain* influenza B. Sementara itu, vaksin jenis *quadrivalent* menggunakan dua *strain* influenza A dan dua *strain* influenza B (Yamagata dan Victoria) (Baxter, 2016). Penggunaan berbagai *strain* virus influenza dalam satu sediaan vaksin ini dapat memberikan imunitas terhadap kedua jenis virus influenza (A dan B). Dengan demikian,

vaksin dapat memberikan perlindungan terhadap *strain* virus, baik influenza A maupun B, saat muncul pada musim tertentu (Tisa *et al.*, 2016). Pada *review* ini dilakukan kajian untuk melihat perbandingan efektivitas penggunaan vaksin, *trivalent* maupun *quadrivalent*, terhadap berbagai jenis *strain* virus influenza pada anak usia 6-35 bulan.

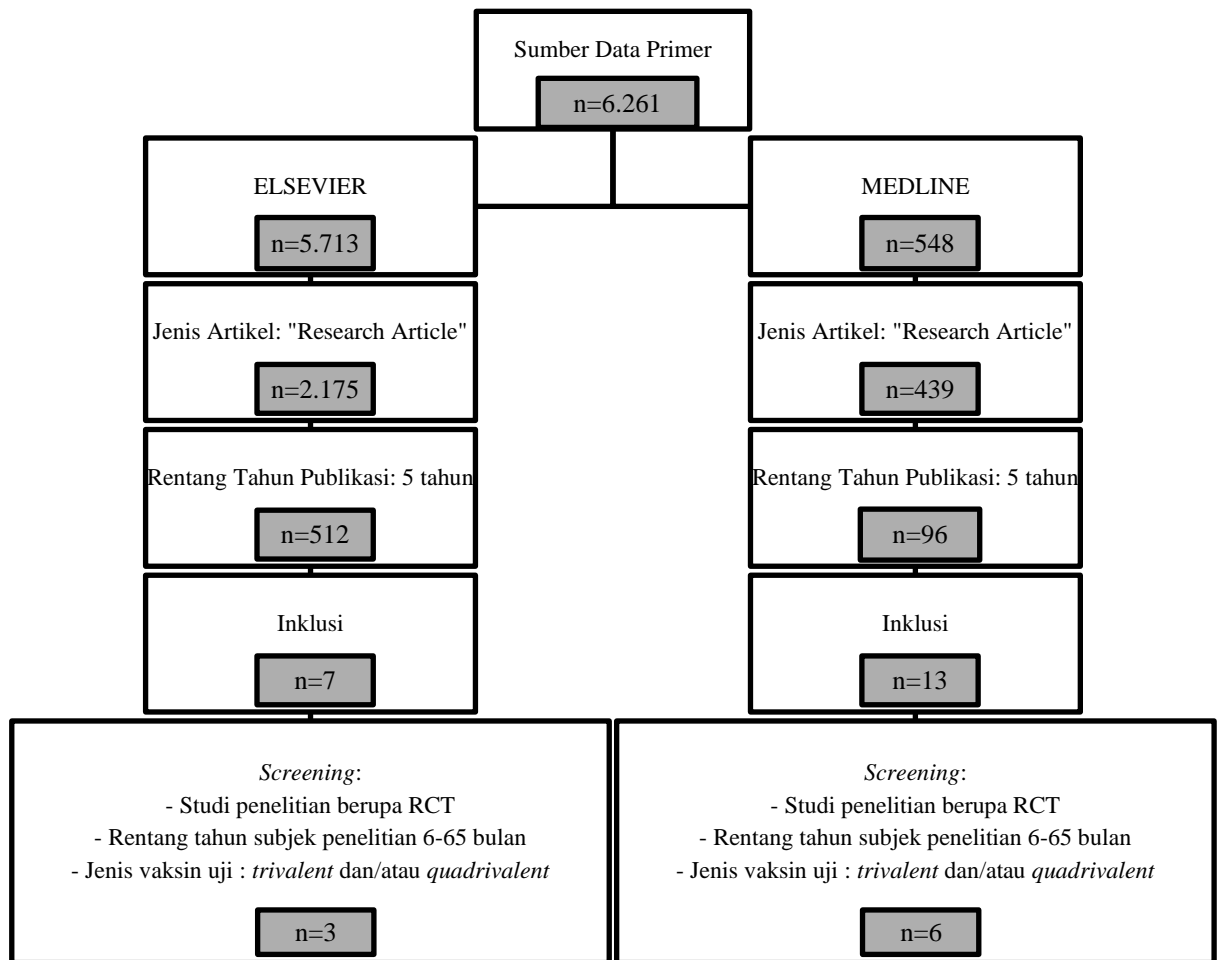
2. Metode

Review dilakukan dengan melakukan pencarian artikel penelitian pada dua *database*, yakni ELSEVIER dan MEDLINE. Pencarian dilakukan dengan memasukkan kata kunci "*Influenza Vaccine*", "*Randomized Clinical Trial*", dan "*Children*". Dalam proses seleksi dari artikel yang diperoleh, digunakan fitur penyaringan dengan kriteria rentang tahun publikasi 5 tahun terakhir (2016-2020) dan jenis artikel berupa artikel penelitian ("*Research Article*"). Penggunaan fitur penyaringan publikasi artikel pada 5 tahun terakhir bertujuan agar data yang diperoleh mampu memberikan representasi terkini mengingat tingginya laju mutasi dari virus influenza A dan B, yakni sekitar 2×10^{-6} dan $0,6 \times 10^{-6}$ mutasi per situs per siklus infeksi (Nobusawa & Sato, 2006). Mutasi yang terjadi dapat menurunkan efektivitas vaksin yang dikembangkan sebelumnya (Shao *et al.*, 2017).

Kriteria inklusi pada *review* ini adalah artikel berbahasa Inggris yang dipublikasikan pada 5 tahun terakhir (2016-2020), studi RCT, dan menggunakan vaksin influenza jenis *trivalent* dan/atau *quadrivalent*. Artikel yang diperoleh kemudian ditinjau dan dituangkan dalam bentuk tabel perbandingan efektivitas jenis vaksin influenza pada anak-anak rentang usia 6-35 bulan.

3. Hasil dan pembahasan

Hasil pencarian sumber literatur dari sumber data primer diperoleh jurnal internasional sebanyak 6.261 jurnal. Dari hasil penyaringan awal menggunakan fitur filterisasi diperoleh sebanyak 20 jurnal yang kemudian dilakukan *screening* secara manual hingga diperoleh 9 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi (Gambar 1). Kemudian, dari 9 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan telaah mengenai efektivitas penggunaan vaksin influenza sebagaimana tertera pada Tabel 1 .



Gambar 1. Diagram alur pencarian sumber literatur

Tabel 1. Perbandingan efektivitas vaksin influenza *Trivalent vs Quadrivalent* pada anak usia 6-35 bulan

Penulis	Tahun	Jenis vaksin	Rentang usia subjek (bulan)	Tipe virus	Jumlah subjek (orang)	Fase uji klinik	Efektivitas vaksin (%)	Efek samping
(Diallo <i>et al.</i> , 2018)	2012-2013	<i>Trivalent</i>	6-11	A/(H1N1)	296	NA	73,1	Rasa sakit dan pembengkakan pada area injeksi vaksin
				A/(H3N2)			96,2	
				B/(Yamagata)			80,8	
			12-35	A/(H1N1)			94,1	
				A/(H3N2)			100	
				B/(Yamagata)			97,0	
(Oh <i>et al.</i> , 2018)	2013-2014	<i>Trivalent</i>	6-35	A (H1N1)	386	Fase III	89,7	Rasa sakit dan pembengkakan pada area injeksi
				A (H3N2)			74,1	
				B			48,3	
* (Lee <i>et al.</i> , 2019)	2016-2017	<i>Trivalent</i>	6-35	A (H1N1)	124	NA	83,7	NA
				A (H3N2)			94,6	
				B/Yamagata			14,0	
				B/Victoria			27,9	
** (Rolfes <i>et al.</i> , 2017)	2010-2014	<i>Trivalent</i>	6-23	A (H1N1)	4.081	NA	33,3	NA
				A (H3N2)			30,9	
				B/Victoria			33,5	
				B/Yamagata			26,8	
(Claeys <i>et al.</i> , 2018)	2014-2015	<i>Quadrivalent</i>	6-35	A (H1N1)	1.861	Fase III	94,0	Rasa sakit pada area injeksi dan kenaikan suhu badan ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
				A (H3N2)			89,8	
				B/Yamagata			96,1	
				B/Victoria			83,1	
(Eun <i>et al.</i> , 2019)	2014-2015	<i>Quadrivalent</i>	6-35	A (H1N1)	455	Fase III	87,9	Rasa sakit pada area injeksi
				A (H3N2)			79,4	
				B/Yamagata			60,8	
				B/Victoria			43,9	
(Pepin <i>et al.</i> , 2019)	2014-2016	<i>Quadrivalent</i>	6-35	A (H1N1)	5.806	Fase III	74,98	Rasa sakit dan pembengkakan pada area injeksi vaksin
				A (H3N2)			48,50	
				B/Victoria			39,95	
				B/Yamagata			58,70	
(Lee <i>et al.</i> , 2018)	2015-2016	<i>Quadrivalent</i>	6-35	A (H1N1)	543	Fase III	73,0	

Penulis	Tahun	Jenis vaksin	Rentang usia subjek (bulan)	Tipe virus	Jumlah subjek (orang)	Fase uji klinik	Efektivitas vaksin (%)	Efek samping
				A (H3N2)			67,6	Rasa sakit dan pembengkakan pada area injeksi
				B/Yamagata			55,0	
				B/Victoria			45,0	
(Robertson <i>et al.</i> , 2019)	2016-2017	Quadrivalent	6-35	A (H1N1)	1.950	Fase IV	78,9	Rasa sakit dan pembengkakan pada area injeksi serta demam
				A (H3N2)			81,9	
				B/Yamagata			87,8	
				B/Victoria			87,2	
*(Lee <i>et al.</i> , 2019)	2016-2017	Quadrivalent	6-35	A (H1N1)	124	NA	91,4	NA
				A (H3N2)			98,7	
				B/Yamagata			23,8	
				B/Victoria			27,5	

Efektivitas vaksin uji direpresentasikan dengan nilai % Serokonversi, kecuali pada:

*) menggunakan % Seroproteksi

***) menggunakan persen kesembuhan dengan RT-PCR

3.1 Prevalensi influenza dan trend penggunaan vaksin trivalent dan quadrivalent

Influenza sebagai salah satu jenis infeksi virus pada saluran pernapasan memiliki tingkat insidensi yang tinggi. Virus influenza yang bersifat musiman menyebabkan variasi pada laju infeksi virus terhadap seseorang di segala usia. Hasil meta-analisis yang dilakukan oleh Tokars *et al.* menunjukkan bahwa tingkat insidensi influenza pada tahun 2010-2016 di *United States* berada pada nilai 3,0% -11,3% dengan median 8,3% pada segala usia. Sedangkan pada kategori usia anak, insidensi influenza berada pada kisaran nilai 8,7% (Tokars *et al.*, 2018).

Pengembangan vaksin untuk virus influenza belakangan ini mengarah pada produksi vaksin jenis *quadrivalent*. Hal ini dikarenakan adanya temuan baru pada *strain* influenza B, yakni B/Yamagata dan B/Victoria. Berbeda dengan jenis vaksin pendahulunya, yakni *trivalent*, yang menggunakan hanya salah satu dari *strain* virus influenza B (Ambrose & Levin, 2012). Tentunya terdapat beberapa keuntungan dan kerugian dari masing-masing jenis vaksin influenza ini. Penggunaan vaksin *trivalent* terbilang lebih murah dan memberikan efek imunitas spesifik sehingga efek samping yang ditimbulkan relatif lebih kecil bila dibandingkan dengan vaksin *quadrivalent* (Baxter, 2016). Akan tetapi, penggunaan salah satu *strain* virus influenza B pada vaksin *trivalent* tidak dapat memberikan imunitas universal terhadap kedua *strain* influenza B yang dapat muncul kapan saja.

Vaksin *quadrivalent* tentunya memerlukan biaya yang relatif lebih tinggi apabila dibandingkan dengan vaksin *trivalent* (Lee *et al.*, 2012). Namun, penggunaan vaksin *quadrivalent* dapat memberikan imunitas spesifik yang tinggi terhadap kedua *strain* virus influenza B (Rudenko *et al.*, 2018). Walaupun biaya yang perlu dikeluarkan untuk vaksin *quadrivalent* relatif lebih tinggi, namun bila digunakan dalam program imunisasi dapat memberikan efektivitas biaya yang lebih baik dari pada vaksin *trivalent* (Lee *et al.*, 2012). Tidak hanya permasalahan dalam biaya, efek samping dari penggunaan vaksin *quadrivalent* juga relatif lebih tinggi dibanding dengan vaksin *trivalent* (Rudenko *et al.*, 2018). Hal ini dapat terjadi karena jumlah *strain* virus influenza yang lebih variatif pada vaksin *quadrivalent*.

3.2 Studi penggunaan vaksin

3.2.1 Vaksin trivalent

Pengujian efektivitas vaksin *trivalent* pada anak usia 6-35 bulan dengan studi RCT ditunjukkan pada Tabel 1. Efektivitas tertinggi diperoleh dari hasil pengujian yang dilakukan oleh Diallo *et al.* terhadap dua kelompok subjek uji dengan usia 6-11 bulan dan

12-35 bulan. Hasil uji menunjukkan serokonversi yang tinggi pada anak usia 12-35 bulan dengan nilai serokonversi terhadap virus influenza A (H1N1), A (H3N2), dan B (Yamagata) secara berurutan sebesar 94,1%; 100%; dan 97,0%. Sedangkan pada kelompok usia 6-11 bulan menunjukkan nilai serokonversi secara berurutan sebesar 73,1%; 96,2% dan 80,8%.

Adapun pada pengujian yang dilakukan oleh Lee, *et al.* dan Rolfes, *et al.*, vaksin *trivalent* digunakan sebagai pembandingan dari vaksin *quadrivalent* yang diuji. Dengan demikian, digunakan dua jenis vaksin *trivalent* dengan masing-masing menggunakan satu *strain* virus influenza B (Yamagata atau Victoria). Pada penelitian yang dilakukan oleh Oh *et al.*, *strain* virus influenza B yang digunakan tidak dinyatakan mengenai garis keturunannya (Yamagata atau Victoria) (Lee *et al.*, 2012; Rolfes *et al.*, 2017).

Profil keamanan dari vaksin *trivalent* ini menunjukkan kejadian efek samping yang hampir sama. Baik dari pengujian Diallo *et al.* maupun Oh *et al.* menunjukkan efek samping mayor yang sama, yakni rasa sakit dan pembengkakan pada area injeksi. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Lee *et al.* dan Rolfes, *et al.* tidak dilakukan studi keamanan penggunaan vaksin *trivalent* (Lee *et al.*, 2012; Rolfes *et al.*, 2017).

3.2.2 Vaksin *quadrivalent*

Efektivitas vaksin *quadrivalent* bervariasi terhadap empat *strain* virus influenza sebagaimana tertera pada Tabel 1. Pada penelitian yang dilakukan oleh Claeys *et al.*, efektivitas vaksin *quadrivalent* relatif tinggi terhadap *strain* virus influenza A (H1N1) dan B/Yamagata dengan nilai seroproteksi masing-masing sebesar 94,0% dan 96,1%. Sedangkan efektivitas vaksin tertinggi untuk *strain* virus influenza A (H3N2) diperoleh dari pengujian yang dilakukan oleh Lee *et al.*, dengan nilai seroproteksi sebesar 98,7%. Kemudian, efektivitas vaksin tertinggi untuk *strain* virus influenza B/Victoria diperoleh dari hasil pengujian oleh Robertson *et al.*, dengan nilai serokonversi sebesar 87,2% (Lee *et al.*, 2012; Robertson *et al.*, 2019).

Profil keamanan vaksin *quadrivalent* tidak jauh berbeda dengan vaksin *trivalent*. Salah satu yang menjadi perbedaan dasar adalah timbulnya demam dengan suhu tubuh mencapai $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sebagaimana yang terlihat pada pengujian yang dilakukan oleh Claeys *et al.* dan Robertson *et al.* Perbedaan ini dapat terjadi akibat dari perbedaan jumlah *strain* virus yang tercakup. Semakin banyak *strain* virus yang tercakup maka semakin tinggi pula patogenisitas dari vaksin *quadrivalent* sehingga menyebabkan respon imunitas yang lebih tinggi (Bailey *et al.*, 2020; Rudenko *et al.*, 2018).

Tabel 2. Efektivitas vaksin berdasarkan *strain* virus influenza

Strain virus	Jenis vaksin	Usia (bulan)	Efikasi vaksin (%)
A (H1N1)	<i>Trivalent</i>	12-35	94,1
A (H3N2)	<i>Trivalent</i>	12-35	100
B (Yamagata)	<i>Trivalent</i>	12-35	97,1
B (Victoria)	<i>Quadrivalent</i>	6-35	87,2

Sebagaimana tertera pada Tabel 2, apabila diurutkan berdasarkan jenis virusnya, maka diperoleh efektivitas tertinggi penggunaan vaksin *trivalent* pada usia 12-35 bulan (serokonversi 94,1%) untuk virus influenza A (H1N1), vaksin *trivalent* pada usia 12-35 bulan (serokonversi 100%) untuk virus influenza A (H3N2), vaksin *trivalent* pada usia 12-35 bulan (serokonversi 97,1%) untuk virus influenza B (Yamagata), dan vaksin *quadrivalent* pada usia 6-35 bulan (serokonversi 87,2%) untuk virus influenza B (Victoria).

4. Kesimpulan

Penggunaan vaksin influenza jenis *trivalent* maupun *quadrivalent* menunjukkan variasi efektivitas terhadap berbagai jenis virus influenza. Efektivitas penggunaan vaksin tertinggi untuk virus influenza A (H1N1), A (H3N2), dan B (Yamagata) diperoleh dengan pengujian menggunakan vaksin jenis *trivalent*. Sedangkan efektivitas vaksin yang tinggi pada virus influenza B (Yamagata) diperoleh dengan pengujian menggunakan vaksin jenis *quadrivalent*. Profil keamanan, baik dari vaksin *trivalent* maupun *quadrivalent*, sama-sama menunjukkan adanya rasa sakit dan pembengkakan pada area injeksi, serta adanya demam yang timbul pada penggunaan vaksin *quadrivalent*.

Daftar Pustaka

- Ambrose, C. S., & Levin, M. J. (2012). The Rationale for Quadrivalent Influenza Vaccines. *Hum Vaccin Immunother*, 8(1), 81-88. <https://doi.org/10.4161/hv.8.1.17623>
- Bailey, R. I., Cheng, H. H., Chase-Topping, M., Mays, J. K., Anacleto, O., Dunn, J. R., & Doeschl-Wilson, A. (2020). Pathogen Transmission from Vaccinated Hosts can Cause Dose-Dependent Reduction in Virulence. *PLoS Biol*, 18(3), e3000619. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000619>
- Baxter, D. (2016). Evaluating the Case for Trivalent or Quadrivalent Influenza Vaccines. *Hum Vaccin Immunother*, 12(10), 2712-2717. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1091130>
- Claeys, C., Drame, M., García-Sicilia, J., Zaman, K., Carmona, A., Tran, P. M., Miranda, M., Martín-Torres, F., Thollot, F., Horn, M., Schwarz, T. F., Behre, U., Merino, J. M., Sadowska-Krawczenko, I., Szymański, H., Schu, P., Neumeier, E., Li, P., Jain, V. K., & Innis, B. L. (2018). Assessment of An Optimized Manufacturing Process for Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Safety and Immunogenicity Study in Children and Adults. *BMC Infect Dis*, 18(1), 186. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3079-8>
- Diallo, A., Victor, J. C., Feser, J., Ortiz, J. R., Kanesa-Thasan, N., Ndiaye, M., Diarra, B., Cheikh, S., Diene, D., Ndiaye, T., Ndiaye, A., Lafond, K. E., Widdowson, M. A., & Neuzil, K. M.

- (2018). Immunogenicity and Safety of MF59-Adjuvanted and Full-Dose Unadjuvanted Trivalent Inactivated Influenza Vaccines among Vaccine-naïve Children in A Randomized Clinical Trial in Rural Senegal. *Vaccine*, 36(43), 6424-6432. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.032>
- Eun, B. W., Lee, T. J., Lee, J., Kim, K. H., Kim, D. H., Jo, D. S., Shin, S. H., Kim, H., Kim, K. H., & Kim, Y. K. (2019). A Randomized, Double-blind, Active-controlled Phase III Trial of a Cell Culture-derived Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine in Healthy South Korean Children and Adolescents 6 Months to 18 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J*, 38(9), e209-e215. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002406>
- Ghebrehewet, S., MacPherson, P., & Ho, A. (2016). Influenza. *Bmj*, 355, i6258. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6258>
- Jazayeri, S. D., & Poh, C. L. (2019). Development of Universal Influenza Vaccines Targeting Conserved Viral Proteins. *Vaccines (Basel)*, 7(4). <https://doi.org/10.3390/vaccines7040169>
- Lee, B. Y., Bartsch, S. M., & Willig, A. M. (2012). The Economic Value of a Quadrivalent versus Trivalent Influenza Vaccine [Journal Article]. *Vaccine*. 2012; 30(52):7443-7446., 30(52). <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/33590>
- Lee, J., Lee, K. Y., Kim, J. H., Kim, C. S., Eun, B. W., Kim, H. M., Kim, D. H., Hong, Y. J., Choi, Y. Y., Jo, D. S., Ma, S. H., & Kang, J. H. (2018). Safety and Immunogenicity of an Egg-Cultivated Quadrivalent Inactivated Split-virion Influenza Vaccine (GC3110A) in Healthy Korean Children: a Randomized, Double-blinded, Active-controlled Phase III Study. *J Korean Med Sci*, 33(13), e100. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e100>
- Lee, J. H., Cho, H. K., Kim, K. H., Lee, J., Kim, Y. J., Eun, B. W., Kim, N. H., Kim, D. H., Jo, D. S., Kim, H. M., & Kim, Y. K. (2019). Evaluation of Waning Immunity at 6 Months after Both Trivalent and Quadrivalent Influenza Vaccination in Korean Children Aged 6-35 Months. *J Korean Med Sci*, 34(46), e279. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e279>
- Moghadami, M. (2017). A Narrative Review of Influenza: A Seasonal and Pandemic Disease. *Iran J Med Sci*, 42(1), 2-13.
- Munoz, F. M. (2002). The Impact of Influenza in Children. *Semin Pediatr Infect Dis*, 13(2), 72-78. <https://doi.org/10.1053/spid.2002.122992>
- Nair, H., Brooks, W. A., Katz, M., Roca, A., Berkley, J. A., Madhi, S. A., Simmerman, J. M., Gordon, A., Sato, M., Howie, S., Krishnan, A., Ope, M., Lindblade, K. A., Carosone-Link, P., Lucero, M., Ochieng, W., Kamimoto, L., Dueger, E., Bhat, N., Vong, S., Theodoratou, E., Chittaganpitch, M., Chimah, O., Balmaseda, A., Buchy, P., Harris, E., Evans, V., Katayose, M., Gaur, B., O'Callaghan-Gordo, C., Goswami, D., Arvelo, W., Venter, M., Briese, T., Tokarz, R., Widdowson, M. A., Mounts, A. W., Breiman, R. F., Feikin, D. R., Klugman, K. P., Olsen, S. J., Gessner, B. D., Wright, P. F., Rudan, I., Broor, S., Simões, E. A., & Campbell, H. (2011). Global Burden of Respiratory Infections Due to Seasonal Influenza in Young Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet*, 378(9807), 1917-1930. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61051-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61051-9)
- Nobusawa, E., & Sato, K. (2006). Comparison of the Mutation Rates of Human Influenza A and B Viruses. *J Virol*, 80(7), 3675-3678. <https://doi.org/10.1128/jvi.80.7.3675-3678.2006>
- Oh, C. E., Choi, U. Y., Eun, B. W., Lee, T. J., Kim, K. H., Kim, D. H., Kim, N. H., Jo, D. S., Shin, S. H., Kim, K. H., Kim, H., & Kim, Y. K. (2018). A Randomized, Double-blind, Active-controlled Clinical Trial of a Cell Culture-derived Inactivated Trivalent Influenza Vaccine (NBP607) in Healthy Children 6 Months Through 18 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J*, 37(6), 605-611. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001973>
- Pepin, S., Dupuy, M., Borja-Tabora, C. F. C., Montellano, M., Bravo, L., Santos, J., de Castro, J. A., Rivera-Medina, D. M., Cutland, C., Ariza, M., Diez-Domingo, J., Gonzalez, C. D., Martínón-Torres, F., Papadopoulou-Alataki, E., Theodoriadou, M., Kazek-Duret, M. P., Gurunathan, S., & De Bruijn, I. (2019). Efficacy, Immunogenicity, and Safety of A

- Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine in Children Aged 6-35 Months: A Multi-Season Randomised Placebo-Controlled Trial in The Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine*, 37(13), 1876-1884. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.11.074>
- Rafeek, R. A. M., Divarathna, M. V. M., & Noordeen, F. (2017). History and Current Trends in Influenza Virus Infections with Special Reference to Sri Lanka. *Virusdisease*, 28(3), 225-232. <https://doi.org/10.1007/s13337-017-0390-8>
- Robertson, C. A., Mercer, M., Selmani, A., Klein, N. P., Jeanfreau, R., & Greenberg, D. P. (2019). Safety and Immunogenicity of a Full-dose, Split-virion, Inactivated, Quadrivalent Influenza Vaccine in Healthy Children 6-35 Months of Age: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Pediatr Infect Dis J*, 38(3), 323-328. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002227>
- Rolfes, M. A., Goswami, D., Sharmeen, A. T., Yeasmin, S., Parvin, N., Nahar, K., Rahman, M., Barends, M., Ahmed, D., Rahman, M. Z., Bresee, J., Luby, S., Moulton, L. H., Santosham, M., Fry, A. M., & Brooks, W. A. (2017). Efficacy of Trivalent Influenza Vaccine Against Laboratory-Confirmed Influenza among Young Children in A Randomized Trial in Bangladesh. *Vaccine*, 35(50), 6967-6976. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.074>
- Rudenko, L., Kiseleva, I., Krutikova, E., Stepanova, E., Rekstin, A., Donina, S., Pisareva, M., Grigorieva, E., Kryshen, K., Muzhikyan, A., Makarova, M., Sparrow, E. G., Torelli, G., & Kieny, M. P. (2018). Rationale for Vaccination with Trivalent or Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccines: Protective Vaccine Efficacy in The Ferret Model. *PLoS One*, 13(12), e0208028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208028>
- Shao, W., Li, X., Goraya, M. U., Wang, S., & Chen, J. L. (2017). Evolution of Influenza A Virus by Mutation and Re-Assortment. *Int J Mol Sci*, 18(8). <https://doi.org/10.3390/ijms18081650>
- Tisa, V., Barberis, I., Faccio, V., Paganino, C., Trucchi, C., Martini, M. and Ansaldi, F., 2016. Quadrivalent influenza vaccine: a new opportunity to reduce the influenza burden. *Journal of preventive medicine and hygiene*, 57(1), p.E28.
- Tokars, J. I., Olsen, S. J., & Reed, C. (2018). Seasonal Incidence of Symptomatic Influenza in the United States. *Clin Infect Dis*, 66(10), 1511-1518. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1060>