

Hipersensitivitas Terhadap Vaksin

I Gede Yasa Asmara

Abstrak

Vaksin mirip dengan obat yaitu dapat berpotensi menimbulkan reaksi hipersensitivitas baik ringan maupun berat. Proses pembuatan vaksin harus memperhatikan keseimbangan antara aspek imunogenisitas dan reaktigenisitas. Hampir semua komponen vaksin berpotensi menimbulkan reaksi hipersensitivitas namun mekanisme alergi hanya sebagian kecil dari seluruh efek samping vaksin. Reaksi hipersensitivitas terhadap vaksin ada dua jenis yaitu reaksi segera maupun reaksi lambat. Penegakan diagnosis reaksi hipersensitivitas terhadap vaksin mengutamakan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Pemeriksaan tes alergi belum terstandar dan tervalidasi. Penanganan reaksi hipersensitivitas terhadap vaksin hampir sama dengan penanganan reaksi alergi secara umum. Keputusan pemberian re-vaksinasi sangat individual tergantung kondisi masing-masing pasien.

Katakunci

Hipersensitivitas, Vaksin

Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNRAM/RSUP NTB

*e-mail: jurnal.kedokteran.unram@gmail.com

1. Pendahuluan

Imunisasi berarti induksi agar terbentuk suatu imunitas dengan berbagai cara baik secara aktif maupun pasif, sedangkan vaksinasi adalah tindakan pemberian vaksin (antigen) yang dapat merangsang pembentukan imunitas (antibodi) dari sistem imun dalam tubuh manusia.¹ Vaksin merupakan suatu sediaan biologis yang menimbulkan kekebalan terhadap penyakit. Tujuan utama vaksinasi adalah untuk mencegah timbulnya penyakit dan mengurangi angka kejadian efek samping.^{2,3} Faktor terpenting yang harus diperhatikan dalam pembuatan vaksin adalah keseimbangan antara imunogenitasnya (daya membentuk kekebalan) dan reaktogenisitas (reaksi simpang vaksin). Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) atau reaksi simpang atau *Adverse Event Following Immunization* (AEFI) adalah kejadian medik yang berhubungan dengan imunisasi baik berupa efek samping maupun efek vaksin, toksisitas, reaksi sensitivitas, efek farmakologis atau kesalahan program, koinsidensi, reaksi suntikan atau hubungan kausal yang tidak dapat ditentukan.² Vaksin mirip dengan obat yaitu dapat berpotensi menimbulkan reaksi hipersensitivitas baik ringan maupun berat.^{4,5} Reaksi alergi dapat terjadi terhadap antigen vaksin, protein telur atau unsur lain yang terkandung di dalam vaksin.⁶ Secara epidemiologi, reaksi hipersensitivitas terhadap vaksin sebagian besar bersifat ringan seperti urtikaria, angioedema dan ruam non-urtika sedangkan reaksi yang lebih berat seperti anafilaksis sangat jarang dilaporkan.⁷⁻⁹

Secara umum, angka kejadian reaksi hipersensitivitas terhadap vaksin rendah yaitu 0,65-1,53 kasus per sejuta dosis.⁸ *Post-marketing surveillance* dari *The National Vaccination Programs* pada anak di Belanda, Australia dan Amerika melaporkan terdapat 4,8 sampai 8,3 kejadian efek samping per 100.000 pemberian vaksin.⁴

Tabel 1. Adverse Event (AE) dan insiden anafilaksis terhadap vaksin¹⁰

Vaksin	AE per 100 rb dosis	Vaksin	Anafilaksis per 100 rb dosis
Influenza	3	Measles	0,68
Hepatitis B	11,8	Rubella	0,73
MMR	16,3	Mumps	0,44
DTaP	12,5	Varisela	1,30
		HPV	2,60

Tabel 1 menunjukkan angka kejadian reaksi simpang dan reaksi anafilaksis pada berbagai jenis vaksin.

2. Reaksi Hipersensitivitas terhadap Vaksin

Mekanisme alergi hanya sebagian dari seluruh jumlah *adverse event* yang berhubungan dengan pemberian vaksin. Gejala klinis hipersensitivitas terhadap vaksin dapat muncul secara cepat maupun lambat dan dapat dibagi menjadi gejala lokal atau sistemik. Gejala lokal yang paling sering terjadi adalah nyeri, eritema dan bengkak pada lokasi suntikan. Sedangkan gejala sistemik yang sering dilaporkan adalah demam dan iritabilitas.¹⁰ Tabel 2 menunjukkan tipe efek samping yang *immune mediated* yang berhubungan dengan vaksinasi. Sistem pengelompokan yang paling berguna untuk reaksi yang diperantarai oleh reaksi imunologi adalah berdasarkan onsetnya (waktu terjadinya), apakah segera atau tertunda dan apakah reaksinya *IgE-mediated* dan *non IgE-mediated*.^{8,11}

Tabel 2. Reaksi *Immun-mediated* terhadap vaksin¹⁰

Reaksi Imun	Manifestasi klinik yang sering
IgE mediated	Urtikaria, angioedema, rino-konjungtivitis, bronkospasme, anafilaksis, gangguan gastrointestinal
Kompleks imun T-cell mediated	Vaskulitis, miokarditis Eksim makulopapular, acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP), eritema multiforme
Non IgE mediated (pseudoalergi)	Urtikaria, angioedema, reaksi anafilaktoid, gangguan gastrointestinal
Autoimun/Inflamasi	Trombositopenia, vaskulitis, poliradikuloneuritis, macrophagic myofasciitis, artritis reumatoid, sindrom Reiter, sarkoidosis, pemfigoid bulosa, GBS, polimialgia

3. Reaksi hipersensitivitas vaksin tipe cepat/melalui IgE

Sebagian besar reaksi segera adalah reaksi hipersensitivitas tipe 1 yang diperantarai oleh antibodi IgE terhadap komponen vaksin. Reaksi ini biasanya terjadi dalam menit sampai jam (sering kali kurang dari 4 jam) setelah paparan.¹² Reaksi setelah vaksinasi rabies dan *japanese encephalitis* dapat berlangsung lebih lambat. Gejala utama reaksi ini adalah urtikaria dan angioedema disusul kongesti hidung, batuk, stridor, *wheezing*, sesak nafas, muntah, nyeri perut, diare dan hipotensi.⁸ Tanda dari *Immediate Type Reactions* (ITR) setelah vaksinasi sering sistemik seperti *flushing*, urtikaria, angioedema, tanda respirasi seperti rinokonjungtivitis atau bronkospasme, dan komplikasi kardiovaskular dengan vertigo berat, penurunan tekanan darah dan syok anafilaktik.^{7;13}

Angka ITR sekitar 0,22 per 100.000 vaksinasi dan 31% terjadi pada vaksinasi pertama. Bohlke dkk melaporkan bahwa kasus dengan potensi terjadi anafilaksis setelah vaksinasi berkisar antara 0,65-1,53 per 1 juta vaksinasi. Studi di Jerman melaporkan terdapat 38 pasien berumur 13-79 tahun yang mengalami anafilaksis akibat vaksinasi. Delapan orang mendapat vaksinasi hepatitis A atau B, 7 orang mendapat vaksinasi *tick-borne encephalitis* dan 6 orang mendapat vaksin influenza (6). Histamin memegang peranan yang penting dalam reaksi anafilaksis antara lain kerusakan matriks pembuluh darah kulit, hipersekresi mukus, peningkatan permeabilitas vena post kapiler, bronkokonstriksi, vasodilatasi, hipotensi dan syok.^{7;11}

Hampir semua komponen vaksin dapat berpotensi sebagai pencetus reaksi alergi (Tabel 3). Yang paling penting adalah komponen protein dari telur, ragi dan gelatin. Sumber yang lain adalah antibiotik dan antigen

Tabel 3. Beberapa komponen vaksin¹⁰

Vaksin	Attenuate virus	
Media kultur	Protein /peptida	Protein telur, serum kuda, sel kera, sel ginjal anjing
Aditif	Antibiotika	Neomisin, klortetrasiklin, gentamisin, streptomisin, polimiksin B, ampoterisin B
	Pengawet	Formaldehid, tiomersal, natrium timerfonat, aluminium
	Stabiliser	Gelatin, laktose, polisorbitat, poligeline
	Kontaminasi	Lateks
	Agen aktif	Toksoid, attenuated pathogens

vaksin. Pada ITR yang berat, protein telur, gelatin dan latex bahan yang paling alergenik.^{7;11}

4. Reaksi hipersensitivitas vaksin tipe lambat

Reaksi tipe lambat biasanya terjadi dalam jam sampai hari setelah paparan. Beberapa ahli berpendapat bahwa reaksi dapat muncul sampai 2-3 minggu setelah vaksinasi. Sebagian besar reaksi tipe lambat masuk dalam klasifikasi reaksi hipersensitivitas tipe 3 yang ditandai dengan pembentukan kompleks imun.⁸ *Delayed Type Reactions* (DTR) setelah vaksinasi secara umum bersifat lokal pada lokasi injeksi. Bentuk reaksi ini biasanya bukan merupakan suatu alergi. Reaksi yang terjadi mungkin disebabkan oleh aktivasi yang non-spesifik dari sistem inflamasi contohnya oleh garam aluminium atau komponen mikrobial.^{8;14} Bentuk lain dari reaksi DTR terjadi pada pasien yang hiperimun oleh injeksi vaksin sebelumnya seperti tetanus berupa *local immune complex mediated* yang disebut *Arthus-type reaction*. Imunisasi aktif dengan tetanus menimbulkan reaksi lokal sekitar 80% orang dewasa.¹⁴

T-cell mediated reactions biasanya bermanifestasi dalam bentuk eksim lokal bahkan sampai generalisata yang dimulai 2-8 jam sampai 2 hari setelah vaksinasi. Gejala utama reaksi ini adalah ruam yang dapat disertai dengan urtikaria, eritema multiforme dan atau konfigurasi makulopapular. Manifestasi lain yang relatif jarang adalah atralgia, artritis, pembengkakan sendi, serum sickness dan *Henoch-Schonlein Purpura*.⁸ Bengkak pada lokasi injeksi bukan merupakan kontraindikasi untuk vaksinasi selanjutnya. Beberapa vaksin memberikan reaksi lokal yang kuat yaitu pneumokok, influenza, pertusis asesuler, dipteri, tetanus toksoid dan hepatitis.^{11;14}

5. Komponen Vaksin yang berpotensi menimbulkan reaksi hipersensitivitas

1. Protein telur, gelatin dan jamur Alergi telur mengenai 1,6 sampai 2,4% anak. Di Inggris, kejadian

alergi telur 2% pada anak-anak dan 0,1% pada populasi dewasa. Diagnosis alergi telur ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan IgE spesifik terhadap putih telur (*skin prick test* atau serum).^{15:16} Ovalbumin bertanggung jawab terhadap terjadinya alergi atau reaksi anafilaksis pada individu yang alergi terhadap telur. Vaksin seperti *measles, mumps dan rubella* (MMR), influenza, *yellow fever, tick-borne encephalitis* (TBE), herpes simplex dan rabies mengandung ovalbumin dengan kadar rendah.¹⁷ Walaupun secara teori alergi telur dapat menyebabkan reaksi alergi terhadap vaksin MMR, anak yang alergi terhadap telur dapat diberikan vaksin MMR karena kadar protein telur dalam vaksin tersebut sangat rendah dan reaksi alergi yang ditimbulkan oleh vaksin MMR lebih disebabkan oleh alergi terhadap gelatin.^{8:18}

Gelatin adalah protein hewan yang didapat dari hidrolisa jaringan kolagen pada binatang yang sering digunakan sebagai stabilizer vaksin. Gelatin dalam jumlah tinggi terdapat pada vaksin MMR, varisela dan *yellow fever* sedangkan konsentrasi rendah pada DTaP. Reaksi *IgE-mediated* berat akibat vaksin yang mengandung gelatin sangat jarang namun pernah dilaporkan setelah vaksinasi MMR, varisela, dan JE.^{8:9} Terdapat hubungan antara alergi gelatin dengan HLA-DR9 khusus pada populasi asia.¹²

Antigen vaksin Hepatitis B (HBV) dan *Human Papilloma Virus* (HPV) didapat dari kultur yeast *Saccharomyces cerevisiae*. Bukti menunjukkan bahwa antigen yeast dari vaksin HBV dan HPV memberikan risiko minimal terjadinya reaksi alergi pada individu yang sensitif.¹⁹

2. Antibiotik Beberapa vaksin mengandung antibiotika neomisin, streptomisin, polimiksin B, klorotetrasiklin dan amfoterisin B untuk menghindari kontaminasi bakteri dan jamur saat proses pembuatan. Terdapat sekitar 1% kejadian alergi terhadap neomisin dengan manifestasi dermatitis kontak tipe lambat. Pasien dengan riwayat anafilaksis karena neomisin hendaknya tidak divaksinasi dengan vaksin yang mengandung neomisin. Akan tetapi kandungan neomisin dalam vaksin tidak cukup untuk menstimulasi terjadinya DTR. Jadi vaksin ini dapat diberikan pada pasien dengan reaksi tipe lambat terhadap neomisin.^{2:11}
3. Pengawet dan stabilizer Pengawet dalam vaksin seperti thiomersal dan 2-penoxethanol telah dilaporkan sebagai pemicu alergi setelah vaksinasi. Prevalensi hipersensitivitas terhadap thimerosal 1-25%.² Komponen dekstran dalam vaksin BCG dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas ringan sampai berat. Diagnosis ditegakkan dari pemeriksaan antibodi anti dekstran (IgM/IgG) pada serum ibu, darah umbilikus dan darah bayi dalam 3-4 minggu setelah reaksi. Reaksi ini timbul akibat

kompleks imun antara antibodi antidekstran dengan BCG sebelumnya atau sensitisasi oleh sakarida permukaan bakteri. Kadar yang rendah dari antibodi ini dideteksi pada 70% orang sehat.^{11:20}

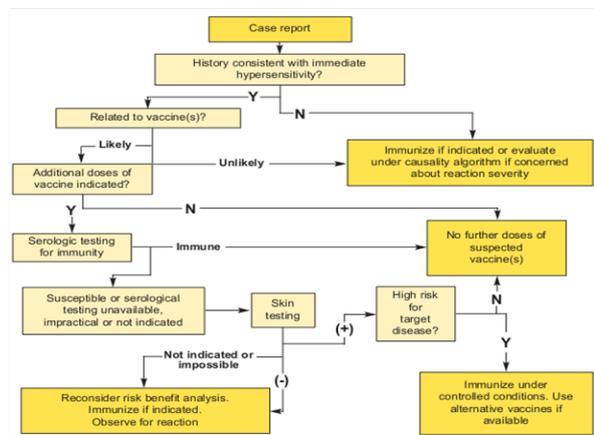
4. Aluminium Garam aluminium berfungsi sebagai *adjuvant* dalam vaksin untuk meningkatkan respon imun. Manifestasi klinik yang paling sering adalah nyeri, nodul pruritik dan nodul subkutan pada 19% kasus. Nodul ini timbul akibat reaksi non-spesifik terhadap adanya benda asing, hilang dalam beberapa bulan dan besarnya berkorelasi positif dengan kandungan aluminium.⁹ Telah dilaporkan beberapa kasus pasien dengan reaksi hipersensitivitas terhadap aluminium seperti dermatitis yang lokal dan generalisata. Peran pemeriksaan diagnostik tes tempel sangat penting dalam diagnosis eksim yang diduga diakibatkan oleh aluminium hidroksida.¹¹
5. Toksoid Toksoid adalah toksin bakteri yang toksisitasnya telah dilemahkan oleh bahan kimia atau temperatur dimana imunogenisitasnya tetap dipertahankan. Urtikaria, angioedema dan ruam dilaporkan pada 5-13% pasien yang menerima vaksin toksoid. Studi imunologi menunjukkan bahwa reaksi yang timbul lebih diakibatkan oleh aktivasi sistem inflamasi nonspesifik akibat tingginya komponen bakteri. Biasanya toleransinya baik bila akan diberikan vaksin booster.^{9:14}

6. Pendekatan Diagnosis Reaksi Hipersensitivitas terhadap Vaksin

The Hypersensitivity Working Group of the Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) memberikan alur diagnosis dan manajemen pasien dengan hipersensitivitas terhadap vaksin (Gambar 1). Beberapa pertanyaan yang penting untuk mengklasifikasikan reaksi yang diinduksi oleh vaksin antara lain onset terjadinya gejala, karakteristik dari gejala dan lokasi lesi. Perbedaan antara ITR dengan DTR adalah esensial karena tes alergi yang berbeda. Pada ITR *skin prick test* (SPT) atau pemeriksaan IgE spesifik serum dapat membantu menentukan agen penyebabnya. Pada DTR, *patch test* dapat dikerjakan. Sering kali reaksi yang terjadi sulit dibedakan apakah termasuk tipe cepat atau lambat. Contohnya, reaksi pembengkakan lokal sekitar tempat injeksi yang nampak seperti urtikaria, urtikaria atau ruam akibat penyebab lain dan sinkop akibat reflek vasovagal.⁸

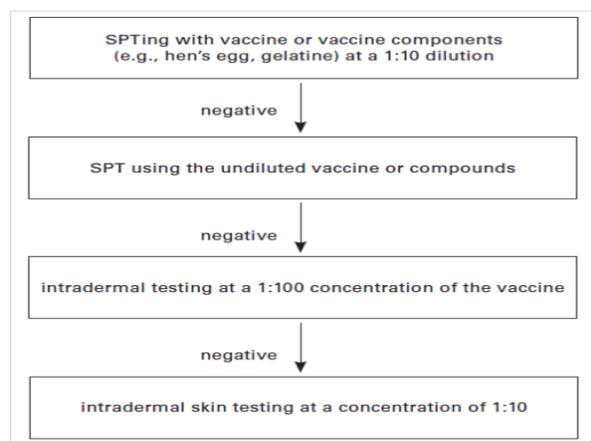
Adanya riwayat atopi penting untuk ditelusuri. Atopi (rinitis alergika, eksim dan asma) adalah reaksi alergi yang diperantari oleh IgE. Studi menyebutkan bahwa kejadian anafilaksis pada pasien atopi sangat jarang disebabkan oleh antigen yang menginduksi atopinya. Sehingga, adanya riwayat atopi pada seseorang bukanlah suatu kontraindikasi untuk dilakukan tindakan vaksinasi.¹¹ Pendekatan diagnosis reaksi hipersensitivitas tipe lambat lebih sulit karena gejalanya yang tidak spesifik dan dapat disebabkan oleh faktor lain seperti infeksi.

Reaksi ini tidak diperantari oleh antibodi IgE sehingga tes kulit dan studi in-vitro tidak bermanfaat untuk dilakukan. Keputusan klinis merupakan hal terpenting dalam diagnosis DTR.⁸ Pada pasien dengan gejala yang



Gambar 1. Algoritme manajemen pasien yang diduga alergi vaksin^{8:11}

sesuai dengan reaksi melalui IgE, tes alergi diindikasikan bila akan diperlukan vaksin berikutnya. Namun, tes alergi pada hipersensitivitas terhadap vaksin belum terstandar dan tervalidasi. Dibutuhkan vaksin utuh dari pabrik yang sama untuk skin test dan tes spesifik terhadap komponen vaksin jika tersedia. *Skin test* dilakukan berdasarkan panduan tes alergi pada umumnya (gambar 2). Akibat tingginya reaksi positif palsu akibat iritasi



Gambar 2. Tes kulit untuk diagnosis hipersensitivitas terhadap vaksin^{7,10}

vaksin, intradermal skin test dengan komponen yang tidak larut harus dihindari. Penting untuk diketahui bahwa DTR yang lokalisata sering terjadi setelah tes dengan vaksin yang tidak larut dengan konsentrasi 1:10 pada sebagian besar vaksin. Dosis konsentrasi 1:10 untuk vaksin influenza menimbulkan reaksi iritasi yang bermakna sehingga menimbulkan reaksi positif palsu pada 50% kasus. Sehingga hasil tes ini yang positif bukan merupakan diagnostik untuk alergi. Pada kasus dimana sensitisasi komponen vaksin dapat disingkirkan, pasien dengan ITR dapat direvaksinasi dengan monitoring yang

ketat.¹¹

7. Manajemen Hipersensitivitas terhadap Vaksin

Petugas medis dan paramedis yang memberikan pelayanan vaksinasi pada pasien anak dan dewasa wajib memiliki pengetahuan dan keterampilan resusitasi kardiovaskuler dan obat-obat yang diperlukan.²⁰ Setiap setelah memberikan vaksinasi, penderita harus diobservasi sekitar 20-30 menit. Penggunaan torniquet pada tempat injeksi vaksin atau pemberian sebagian dosis epinefrin disekitar tempat injeksi dapat dilakukan karena absorpsi vaksin ke aliran darah sistemik dapat diperlambat.⁷

Epinefrin merupakan *drug of choice* reaksi anafilaksis dan pemberian seawal mungkin sangatlah penting. Epinefrin memiliki efek agonis alfa berupa peningkatan tekanan darah, vasokonstriksi pembuluh darah dan bronkodilatasi dan efek beta berupa peningkatan aktivitas jantung dan stabilisasi membran sel mast. Epinefrin tersedia dalam vial 1 cc konsentrasi 1:1000 dan tidak berwarna. Mempersiapkan sediaan epinefrin dalam spuit siap suntik tidak dianjurkan karena potensi epinefrin akan hilang begitu terpapar dengan oksigen. *The Canadian National Advisory Committee on Immunization (NACI)* dan *The American Academy of Pediatrics (AAP)* merekomendasikan dosis epinefrin 0,01 ml/kgBB konsentrasi 1:1000 intramuskuler dan dapat diulang setiap 10-20 menit oleh karena dibutuhkan setidaknya 5 menit untuk mengevaluasi efek epinefrin yang diberikan.^{7:8}

Keputusan tentang revaksinasi hendaknya berdasarkan *case-by-case* dan analisis *risk/benefit*. Pada pasien dengan ITR yang membutuhkan revaksinasi, prosedur berikut dapat dipertimbangkan:^{8:11}

1. Preparat alternatif yang tidak dicurigai sebagai alergen hendaknya digunakan jika tersedia.
2. Jika tes alergi tidak dapat disimpulkan dan beberapa vaksin dicurigai sebagai penyebab maka vaksin hendaknya diberikan sendiri-sendiri secara terpisah selang beberapa hari.
3. Jika SPT memberikan hasil negatif dan tidak terdapat riwayat anafilaksis, vaksin dapat diberikan dalam dosis tunggal diikuti observasi pasien selama satu jam.
4. Jika SPT negatif tetapi terdapat riwayat anafilaksis atau reaksi yang serius, sebanyak 10% dari dosis hendaknya dapat diberikan diikuti observasi pasien minimal selama 30 menit. Jika tidak ada tanda terjadinya reaksi, sisa vaksin dapat diberikan dan pasien harus diobservasi dalam beberapa jam.
5. Jika SPT positif dan terdapat indikasi mutlak untuk dilakukan vaksinasi, vaksinasi dalam dosis terbagi dapat dipertimbangkan (tabel 4). Dosis dapat diberikan dalam interval 15-30 menit sampai dosis penuh atau sampai terjadi *adverse event*.

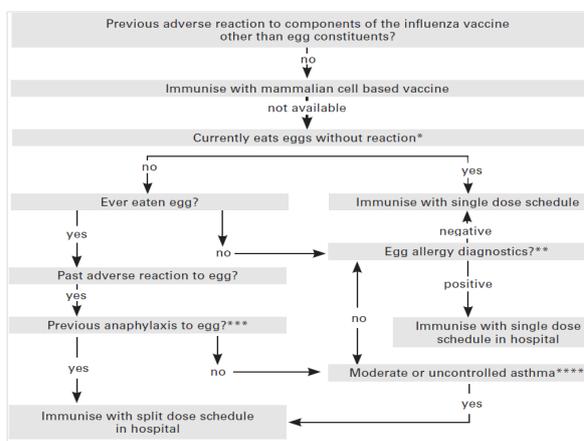
Pada beberapa kasus, jarak pemberian dapat diperpanjang. Pada kasus terjadi *adverse event*, terdapat dua pilihan yaitu pertahankan dosis vaksin atau premedikasi dengan antihistamin dan kortikosteroid oral sebelum menaikkan dosis. Setelah dilakukan premedikasi (antihistamin dan steroid), lakukan injeksi 1/10 dari total dosis. Tiga puluh menit kemudian diikuti oleh pemberian sisa dosis.

Tabel 4. Prosedur pemberian vaksin pada pasien dengan SPT positif dan mutlak membutuhkan vaksin10

- a) 0,05 ml dengan pengenceran 1:10
- b) 0,05 ml tanpa pengenceran
- c) 0,10 ml tanpa pengenceran
- d) 0,15 ml tanpa pengenceran
- e) 0,20 ml tanpa pengenceran
- f) Vaksin dengan volume 1,0 ml, 0,5 ml sisanya dapat ditambahkan

Pada pasien dengan DTR, pertimbangan pemberian re-vaksinasi sebaiknya didasarkan pada riwayat reaksi yang terjadi sebelumnya karena patch test tidak dapat memprediksi risiko ke depan. Keputusan dilakukan revaksinasi bersifat individual berdasarkan pentingnya revaksinasi dan beratnya reaksi sebelumnya. Pasien dengan riwayat DTR, umumnya dapat diberikan vaksin dosis penuh.⁸

Vaksinasi pada penderita alergi terhadap telur (ovalbumin) Algoritme berikut dapat membantu klinisi dalam memberikan vaksin yang mengandung telur pada pasien yang alergi terhadap telur (gambar 3).



Gambar 3. Tes kulit untuk diagnosis hipersensitivitas terhadap vaksin^{7;11}

8. Ringkasan

Vaksin yang digunakan saat ini umumnya dapat ditoleransi dengan baik dan efektif. Namun perlu diingat bahwa tidak ada vaksin yang benar-benar aman. Reaksi hipersensitivitas terhadap vaksin seringkali melibatkan kulit, dapat bersifat lokal maupun sistemik. Reaksi hipersensitivitas terhadap vaksin disebabkan oleh berbagai komponen vaksin. Perbedaan antara ITR dengan DTR

adalah esensial karena tes alergi yang berbeda untuk konfirmasi diagnosis. Dalam penatalaksanaannya perlu dipertimbangkan *risk dan benefit* dalam memberikan re-vaksinasi pada penderita dengan hipersensitivitas terhadap vaksin. Pemberian vaksin sebaiknya dilakukan oleh tenaga terlatih, memiliki pengetahuan patofisiologi yang baik dan memiliki sarana yang cukup bila terjadi kejadian ikutan pasca imunisasi ringan maupun reaksi anafilaksis.

Daftar Pustaka

1. Djauzi S, Sunggoro A. In: Imunisasi sebagai upaya pencegahan primer. Dalam: Djauzi S, Koesnoe S, Sari C, Yogani I, eds. Pedoman imunisasi pada orang dewasa. 2nd. vol. 1. Balai Penerbit FKUI; 2009. p. 4–7.
2. Winulyo E, Mahdi D, Herdiana D. In: Efek Samping dan Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi Dalam: Djauzi S, Koesnoe S, Sari C, Yogani I, eds. Pedoman imunisasi pada orang dewasa. 2nd. Balai Penerbit FKUI; 2009. p. 189–198.
3. Zhou W, Pool J V Iskander, English-Bullard R, Ball R, Wise R. Surveillance for Safety after Immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, 1991–2001. MMWR. 2003;.
4. Ada G. Vaccines and vaccination. N Engl J Med. 2001;14(345):1042–1053.
5. Zent O, Arras-Reiter C, Broeker M, Hennig R. Immediate Allergic Reactions After Vaccinations – A Postmarketing Surveillance Review. Eur J Pediatr. 2002;1(161):21–5.
6. Bohlke K, Robert L. Risk of Anaphylaxis After Vaccination of Children and Adolescents. Pediatrics. 2003;(815–20):112.
7. Thibodeau J. Office management of childhood vaccine-related anaphylaxis. Can Fam Physician. 1994;40:1602–1610.
8. Wood R, Berger M, Dreskin S, Rosanna S, Engler R, L C. An Algorithm for Treatment of Patients With Hypersensitivity Reactions After Vaccines. Pediatrics. 2008;3(122):e771–7.
9. Ponvert C, Scheinmann P. Vaccine Allergy and Pseudo-Allergy. Eur J Dermatol. 2003;1(13):10–15.
10. American Academy of Pediatric. In: Active immunization. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 446–8.

11. Fritsche P, Helbling A, Balmer-Weber B. Vaccine Hypersensitivity: Update and Overview. *Swiss Med Wkly*. 2010;140(17-18):238–246.
12. Kling S. Viral vaccination and allergy. *Current Allergy and Clinical Immunology*. 2009;4(22):173–177.
13. Bochner B, Lichtenstein L. Anaphylaxis. *N Engl J Med*. 1991;25(324):1785–1790.
14. Facktor M, Bernstein R, Firemann P. Hypersensitivity to tetanus toxoid. *J Allergy Clin Immunol*. 1973;(52):1–12.
15. Caubet J, Wang J. Current understanding of egg allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(2):427–443.
16. Clark A, Skypala I, Leech P, Ewan P, Dugue P, Brathwaite Nea. British Society for Allergy and Clinical Immunology Guidelines for the Management of Egg Allergy. *Clinical and Experimental Allergy*. 2010;40:1116–1129.
17. Thomas R, Lorenzetti D, Spragins W, Jackson D, Williamson T. The Safety of Yellow Fever Vaccine 17D or 17DD in Children, Pregnant Women, HIV+ Individuals, and Older Persons: Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;86(2):359–372.
18. Lavi S, Zimmerman B, Koren G, Gold R. Administration of measles, mumps and rubella virus vaccine (live) to egg allergic children. *J Am Med Assn*. 1990;263:269–271.
19. Kang L, Crawford N, Tang M, Bottery J, Royle J, Gold M, et al. Hypersensitivity Reactions to Human Papilloma Virus Vaccine in Australian Schoolgirls: Retrospective Cohort Study. *BMJ*. 2008;337:a2642.
20. Kelso J, Greenhawt M, Li J. Adverse Reactions to Vaccines Practice Parameter 2012 Update. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):25–43.