



## The Usage of Influenza Vaccine to Prevent Seasonal Influenza during Pandemic COVID-19

Yelvi Levani<sup>1</sup>, Ayu Lidya Paramita<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya University

### Article Info

#### Article history:

Received 30 November 2020

Revised 03 February 2021

Accepted 24 March 2021

Available online 01 August 2021

#### Keywords:

Vaccine, Virus, Seasonal Influenza, COVID-19

#### Correspondence:

blue\_levani@yahoo.com

#### How to cite this article:

Levani Y, Paramita AL. The Usage of Influenza Vaccine to Prevent Seasonal Influenza during Pandemic COVID-19. MAGNA MEDIKA Berk Ilm Kedokt dan Kesehat. 2021; 8(2): 93-101

### Abstract

Influenza is an acute respiratory disease caused by influenza virus. Influenza can affect million people in every year and causing morbidity. Some of cases can be severe and need hospitalized, especially in elderly people. Influenza is an airborne disease and can spread rapidly. Every seasonal flu can be different because Influenza virus do mutation. Influenza vaccine can reduce morbidity and mortality. There are two types of influenza vaccine; live attenuated influenza virus (LAIV) and inactivated influenza virus (IIV). The newest type of influenza vaccine consists four types of virus (quadrivalent), therefore it gives more protection compared to the older one. Influenza vaccine is still recommended during pandemic COVID-19 because it can prevent co-infection between Influenza and COVID-19. In addition, it can reduce the morbidity and mortality during pandemic COVID-19.

## PENDAHULUAN

Penyakit influenza musiman merupakan penyakit serius yang dapat menyebabkan morbiditas dan bahkan mortalitas. Penyakit influenza musiman disebabkan oleh virus. Virus Influenza dapat menyebabkan kejadian infeksi pandemik, seperti pada tahun 1918-1919 yang menyebabkan kematian 50 – 100 juta jiwa di seluruh dunia<sup>1</sup>. Kejadian pandemik influenza yang terjadi pada tahun 2009 tidak menyebabkan angka kematian sebesar saat pandemik tahun 1918. Tetapi kecepatan penyebaran serta kerugian materiil dan non materiil yang disebabkan oleh kejadian pandemik tersebut tetap memberikan dampak yang besar secara global. Virus Influenza yang menyebabkan kejadian pandemik pada tahun 1918 dan 2009 adalah virus H1N1. Kejadian pandemik lain disebabkan oleh virus H2N2 pada tahun 1957 dan virus H3N2 pada tahun 1968.<sup>1</sup>

Infeksi virus influenza dapat menyerang hidung, tenggorokan, paru-paru dan organ tubuh yang lain. Virus influenza menular lewat udara diantaranya droplet dari penderita flu yang batuk atau bersin. Selain itu, virus Influenza juga dapat menular ketika seseorang menyentuh bagian permukaan yang terkontaminasi oleh virus. Setiap musim flu, virus influenza yang beredar bisa berbeda dan dapat menginfeksi orang-orang yang berbeda. Bahkan orang sehat dapat menjadi sangat sakit akibat terinfeksi virus influenza tersebut dan menularkannya kepada orang lain. Di Amerika Serikat, CDC (Centers for disease control and prevention) memperkirakan jumlah kasus rawat inap yang terkait dengan infeksi influenza pada tahun 2010 sekitar 140.000 sampai 710.000, sedangkan kasus kematian yang

terkait dengan infeksi virus influenza berkisar antara 12.000 sampai 56.000.<sup>2</sup>

Saat ini, dunia sedang mengalami pandemi COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) yang berlangsung dari akhir tahun 2019. Terdapat kemiripan gejala antara influenza dan COVID-19. Oleh karena itu, telaah pustaka ini bertujuan untuk membahas aspek biologi dari virus influenza, jenis-jenis vaksin influenza serta penggunaan vaksinasi Influenza di tengah pandemi COVID-19.

## TELAAH PUSTAKA

### Biologi Virus Influenza

Virus Influenza termasuk bagian dari kelompok virus *Orthomyxoviridae* yang merupakan virus RNA. Virus Influenza dibagi menjadi tiga sub tipe yaitu: A, B dan C yang dibedakan oleh antigen pada nukleokapsid (NP) dan matriks protein (protein M). Virus Influenza A dan B dapat menyebabkan virus flu musiman. Virus Influenza A dapat menyebabkan gejala klinis yang lebih berat pada manusia<sup>3</sup>. Virus Influenza A dapat dibagi menjadi beberapa subtipe berdasarkan antigen yang berada di permukaannya yaitu *Hemagglutinin* (HA) dan *Neuraminidase* (NA).<sup>4</sup> Ada sekitar 16 antigen yang berbeda pada HA dan 9 antigen yang berbeda pada NA, sementara hanya tiga subtipe HA (H1, H2 dan H3) dan dua subtipe NA (N1 dan N2) yang dapat menyebabkan epidemi pada manusia.<sup>5</sup>

Varian virus influenza yang baru dapat ditemukan karena virus Influenza dapat bermutasi dan berekombinasi saat proses replikasi. Ada dua cara virus Influenza A bermutasi. Cara pertama adalah *antigenic shift* yang merupakan perubahan genetik yang besar pada

virus Influenza A sehingga menghasilkan protein Hemagglutinasin (HA) yang baru dan/atau protein Neuraminidase (NA) yang baru. Perubahan yang besar ini menyebabkan timbulnya subtipe virus Influenza yang sama sekali baru (novel virus) sehingga dapat segera menginfeksi manusia dan menyebar secara cepat.<sup>6</sup>

Perubahan genetik yang kedua dinamakan *antigenic drift* yaitu perubahan genetik kecil yang selalu terjadi saat virus bereplikasi. Virus Influenza A yang mengalami *antigenic drift* ini umumnya hampir mirip dengan virus Influenza A sebelumnya dan memiliki antigen yang sama. Sistem imun manusia yang terpapar dengan virus yang mirip dapat langsung mengenali dan memberikan respon. Kondisi ini dinamakan reaksi perlindungan silang (*cross protection*).<sup>6</sup> Proses *antigenic drift* pada virus Influenza A selalu terjadi setiap saat. Sedangkan proses *antigenic shift* terjadi sangat jarang. Ketika *antigenic shift* ini terjadi, maka kebanyakan orang tidak memiliki pertahanan terhadap virus baru tersebut. Virus Influenza A strain H1N1 mengalami *antigenic shift* pada tahun 1918 dan 2009 sehingga menyebabkan kejadian pandemik infeksi Influenza di seluruh dunia.

### Vaksinasi Influenza

Vaksinasi influenza dapat mencegah infeksi influenza sebesar 70% dan mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat infeksi tersebut.<sup>7</sup> Vaksinasi Influenza dapat menurunkan angka kejadian perawatan di PICU (*pediatric intensive care*) yang berhubungan dengan penyakit flu sebanyak 74%.<sup>8</sup> Vaksinasi influenza setiap tahunnya dapat bermanfaat untuk mengurangi penularan ke orang lain. Ketika banyak orang yang mendapatkan vaksinasi influenza maka

lebih sedikit virus influenza yang menyebar di masyarakat. Musim flu di belahan dunia bagian utara dimulai pada bulan Oktober dan berakhir pada bulan Mei setiap tahunnya. Sedangkan di dunia bagian selatan musim flu dimulai dari bulan April sampai bulan September setiap tahunnya. Vaksin Influenza diberikan satu kali setiap tahun pada awal musim flu.<sup>9</sup>

Vaksin Influenza terdiri dari 2 jenis vaksin yaitu vaksin yang dibuat dari virus yang mati (*inactivated influenza virus/IIV*) dan vaksin yang terbuat dari virus yang dilemahkan (*live attenuated influenza virus/LAIV*). Vaksin IIV biasanya diberikan dalam bentuk injeksi intramuskular, sedangkan vaksin LAIV diberikan dalam bentuk nasal spray. Saat ini, vaksin Influenza yang digunakan mengandung 3 jenis virus Influenza yang terdiri dari 2 virus Influenza A (misalnya H1N1, H3N2) dan 1 virus Influenza B. Komposisi vaksin virus Influenza dibuat berbeda setiap tahunnya karena virus Influenza mampu melakukan perubahan antigen (*antigenic shift* dan *antigenic drift*). Seleksi komposisi virus didasarkan pada data surveillans global, dari data tersebut akan diputuskan kira-kira virus apa yang akan beredar pada musim yang akan datang. Virus Influenza yang digunakan untuk pembuatan vaksin dikembangkan di dalam telur dan kultur sel.<sup>10</sup>

Vaksin Influenza ditujukan untuk semua orang yang berusia di atas 6 bulan dan tidak memiliki kontraindikasi. Kelompok yang rentan terkena infeksi virus Influenza diutamakan mendapatkan vaksin tersebut, diantaranya anak usia 6 bulan sampai usia 4 tahun, orang yang berusia 50 tahun keatas, orang yang memiliki penyakit kronis, orang dengan kekebalan sistem imun yang turun termasuk penderita HIV, wanita hamil, tenaga medis dan pengasuh orang tua

serta pengasuh anak-anak.<sup>11</sup> Vaksinasi pada ibu hamil dapat memberikan perlindungan kepada bayi baru lahir terhadap virus Influenza.<sup>12</sup> Penderita asma dan pengidap virus HIV hanya boleh diberikan vaksin IIV dan tidak boleh diberikan vaksin LAIV.

Vaksin Influenza tidak boleh diberikan pada bayi usia kurang dari 6 bulan karena terlalu muda. Vaksin juga tidak boleh diberikan kepada orang yang pernah mengalami reaksi alergi berat dan mengancam nyawa setelah diberikan vaksin Influenza. Karena salah satu komponen vaksin Influenza mengandung telur maka orang yang memiliki alergi telur sebaiknya diobservasi selama 15 menit setelah diinjeksi. Selain itu, sebaiknya orang yang memiliki riwayat alergi telur melakukan vaksinasi di Rumah Sakit atau sarana kesehatan yang memiliki fasilitas kesehatan lengkap untuk menangani reaksi alergi.<sup>11</sup> Pasien yang menderita penyakit *Guillain Barre syndrome* (GBS) yang dialami dalam 6 minggu terakhir disarankan tidak mendapatkan vaksin Influenza.<sup>11</sup>

Efek samping yang dapat timbul setelah vaksinasi Influenza jenis IIV diantaranya nyeri dan bengkak pada bagian tubuh yang diinjeksi (10%-64%), demam, malaise dan myalgia. Umumnya reaksi ini terjadi 6 sampai 12 jam setelah vaksinasi dan dapat bertahan selama 1 sampai 2 hari.<sup>10</sup> Vaksin IIV mengandung virus yang mati sehingga tidak dapat menyebabkan gejala influenza. Vaksinasi Influenza dapat memberikan kekebalan terhadap virus Influenza setelah 2 minggu sejak diberikan. Sedangkan efek samping yang dapat ditimbulkan setelah vaksin Influenza jenis LAIV diantaranya pilek dan hidung buntu (28%-78%), sakit kepala (16%-44%) dan sakit tenggorokan

(15%-27%). Vaksin LAIV tidak boleh diberikan pada anak usia 12 sampai 59 bulan karena dapat meningkatkan risiko terjadinya asma atau penyakit saluran napas lainnya.<sup>13</sup>

Vaksin Influenza yang terbaru dinamakan *quadrivalent* karena didesain untuk melindungi dari 4 jenis virus influenza yang terdiri dari 2 jenis virus influenza tipe A dan 2 jenis virus influenza tipe B. Selama ini vaksin influenza yang beredar mengandung 3 jenis virus influenza yang berbeda (*trivalent*) yang terdiri dari 2 jenis virus influenza tipe A dan 1 jenis virus influenza tipe B. Dengan adanya vaksin Influenza *quadrivalent* ini diharapkan dapat memberikan perlindungan yang lebih luas dibandingkan vaksin Influenza *trivalent*.<sup>14</sup> Sama dengan vaksin Influenza *trivalent*, vaksin Influenza *quadrivalent* juga diberikan pada usia 6 bulan ke atas. Sediaan vaksin Influenza *quadrivalent* berbentuk IIV yang diberikan dengan cara injeksi dan LAIV yang diberikan dengan nasal spray. Karena baru dibuat dan jumlahnya terbatas, vaksin Influenza *quadrivalent* harganya lebih mahal dibandingkan vaksin Influenza *trivalent*.

Sebuah studi dilakukan untuk membandingkan efek vaksinasi influenza *trivalent* dan *quadrivalent* terhadap insidensi influenza di Jerman. Studi tersebut menunjukkan pemberian vaksinasi Influenza *quadrivalent* dapat mencegah 11,2% dari semua infeksi virus Influenza tipe B yang masih dapat muncul dengan pemberian vaksinasi Influenza *trivalent* sehingga dapat mengurangi morbiditas.<sup>15</sup> Studi lain dilakukan untuk mengevaluasi perbandingan penggunaan vaksin Influenza *trivalent* dan *quadrivalent* dari segi ekonomi kesehatan pada kelompok yang rentan terhadap infeksi seperti orang lanjut usia di Inggris. Studi tersebut mengestimasi bahwa pemberian vaksinasi Influenza *quadrivalent*

dapat bermanfaat dalam sisi ekonomi kesehatan karena dapat menurunkan kasus gejala Influenza, mengurangi kunjungan ke Rumah Sakit serta menurunkan angka rawat inap akibat komplikasi bila dibandingkan dengan pemberian vaksinasi Influenza trivalent.<sup>15</sup>

### **Penggunaan Vaksin Influenza di Indonesia**

Vaksin influenza musiman baik trivalent maupun quadrivalen tidak termasuk dalam program vaksinasi rutin dan lanjutan yang diwajibkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.<sup>16</sup> Sampai saat ini, vaksin Influenza musiman jarang digunakan di wilayah Asia Tenggara pada umumnya dan Indonesia pada khususnya. Penggunaan vaksin influenza musiman di Indonesia terbatas pada sektor swasta atau disarankan untuk Jemaah haji sebelum berangkat haji.<sup>17</sup> Sebuah studi dilakukan untuk menginvestigasi pedoman pemberian vaksinasi influenza musiman dan penjualan vaksin influenza musiman di wilayah Asia Tenggara pada rentang tahun 2008 – 2011. Dari studi tersebut diketahui bahwa penjualan vaksin di sektor swasta pada 10 negara di wilayah Asia Tenggara adalah <1000 per 100,000 penduduk. Di sektor swasta, Indonesia memiliki tingkat penjualan vaksin influenza musiman yang rendah yaitu <200 per 100,000 penduduk per tahunnya. Sedangkan Thailand dan Singapura merupakan dua negara yang memiliki tingkat pembelian vaksin yang tertinggi di wilayah Asia Tenggara. Bila digabung antara sektor swasta dan sektor pemerintah, Thailand merupakan negara dengan tingkat penjualan vaksin Influenza musiman yang tertinggi di wilayah Asia Tenggara yaitu 10,300 per 100,000 penduduk. Tetapi tingkat cakupan imunisasi di negara

Thailand masih lebih rendah bila dibandingkan dengan negara lain seperti Amerika Serikat yaitu dengan perbandingan cakupan imunisasi Influenza 10% di Thailand dan 52% di Amerika Serikat.<sup>18</sup>

### **Influenza dan COVID-19**

COVID-19 (Corona virus Disease 2019) merupakan penyakit saluran pernapasan yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Penyakit COVID-19 ditemukan pertama kali di Wuhan, Cina lalu menyebar ke seluruh dunia sehingga pada tanggal 11 Maret 2020, WHO mengumumkan adanya pandemi.<sup>19</sup> Per tanggal 3 Februari 2021, jumlah kasus yang terkonfirmasi positif di dunia sebanyak 104,391,187 dengan angka kematian sebesar 2,262,733 kasus, sedangkan kasus di Indonesia sendiri mencapai 1,099,687.<sup>20</sup>

Baik COVID-19 maupun influenza memiliki beberapa kesamaan. Yang pertama adalah kedua penyakit ini menyerang saluran pernapasan baik menyebabkan gejala ringan maupun sampai gejala berat. Yang kedua, penularan penyakit ini sama-sama melalui kontak, droplet dan aerosol. Walaupun begitu, COVID-19 dan influenza juga memiliki perbedaan yang mendasar.<sup>21</sup>

Penyakit influenza memiliki periode inkubasi yang lebih pendek dibandingkan COVID-19 dimana periode inkubasi pada influenza sekitar 3 hari sedangkan pada COVID-19 sekitar 5-6 hari. Penyebaran virus pada COVID-19 jauh lebih cepat dibandingkan penyebaran influenza, sehingga COVID-19 bisa mewabah di seluruh dunia. Virus influenza utamanya menyebar pada anak-anak, sedangkan pada COVID-19 menyebar pada usia dewasa. COVID-19 menyebabkan 80% kasus ringan, 15% kasus

berat dan 5% membutuhkan bantuan oksigen/ventilator. Derajat keparahan COVID-19 jauh lebih besar daripada influenza. Tingkat mortalitas COVID-19 lebih tinggi daripada influenza dimana mortalitas COVID-19 sekitar 3-4% sedangkan tingkat mortalitas pada Influenza hanya sekitar 0,1%.<sup>21</sup>

### Vaksinasi Influenza di saat pandemi COVID-19

Walaupun COVID-19 dan influenza memiliki kesamaan gejala, tetapi vaksinasi influenza tidak bermanfaat untuk mencegah COVID-19. Baik COVID-19 maupun influenza bisa menyebabkan gejala yang berat pada kelompok usia rentan misalnya pada orang lanjut usia, orang yang memiliki penyakit komorbid dan lainnya. Imunisasi influenza penting dilakukan pada kelompok berisiko untuk mengurangi terjadinya kemungkinan infeksi influenza atau ko-infeksi influenza dengan COVID-19.<sup>22</sup>

Model matematis yang dikembangkan untuk menilai pengaruh vaksinasi influenza massal terhadap penyebaran COVID-19 dan patogen pernapasan lainnya dalam kasus epidemi yang tumpang tindih dengan musim influenza, menemukan bahwa peningkatan serapan vaksin dapat memfasilitasi pengelolaan wabah pernapasan yang bertepatan dengan puncak musim influenza. Selain itu, dalam kasus penyebaran ganda virus influenza dan SARS-CoV-2, tingkat serapan vaksin influenza yang tinggi dapat mengurangi peningkatan epidemiologis influenza selama periode pandemi COVID-19.<sup>23</sup>

Kondisi pandemi COVID-19 dapat menghambat cakupan vaksinasi secara umum termasuk vaksin influenza. Beberapa tantangan yang ha-

rus dihadapi dalam melakukan vaksinasi di tengah pandemi COVID-19 diantaranya adalah penyediaan *social distancing*, distribusi vaksin, serta banyaknya isu-isu negatif (hoax) yang beredar sehingga menyebabkan tingkat partisipasi masyarakat terhadap vaksinasi turun. Beberapa langkah yang dilakukan oleh pemerintah Australia untuk meningkatkan cakupan vaksinasi influenza di tengah pandemi COVID-19 yaitu memindahkan lokasi vaksinasi di luar ruangan (outdoor), memundurkan waktu vaksinasi menjadi di tengah puncak musim flu, meningkatkan cadangan serta distribusi vaksin influenza serta meningkatkan komunikasi dengan berbagai pemegang kebijakan termasuk media.<sup>24</sup>

CDC dan WHO telah menyatakan bahwa vaksinasi influenza penting untuk mencegah terjadinya ko-infeksi influenza dengan COVID-19 yang dapat menyebabkan gejala lebih berat.<sup>25</sup> Pemberian vaksinasi influenza juga dapat mengurangi beban RS dalam merawat pasien influenza di tengah pandemi COVID-19. Selain kelompok usia rentan, tenaga medis juga disarankan untuk mendapatkan vaksinasi influenza.<sup>26</sup> Penting untuk tidak meremehkan peran vaksinasi influenza dan beban yang ditimbulkan oleh penyakit influenza ini. Influenza musiman menyebabkan ~ 3-5 juta kasus penyakit parah dan 650.000 kematian akibat pernafasan di seluruh dunia.<sup>27</sup>

Sebuah studi di Brazil menyatakan bahwa orang yang mendapatkan vaksin influenza IIV *trivalent*, walaupun disaat mengalami gejala yang mirip COVID-19, memiliki tingkat survival yang lebih tinggi serta memiliki waktu rawat yang lebih pendek daripada orang yang tidak mendapatkan vaksinasi COVID-19.<sup>28</sup> Vaksin

influenza dirancang untuk menginduksi antibodi penetral dan respons sel T CD4 + dan CD8 + spesifik virus.<sup>29</sup> Virus influenza dan SARS-CoV-2 hanya menampilkan kesamaan urutan nukleotida terbatas secara keseluruhan, dan induksi antibodi penetral-silang. Tetapi tampaknya tidak mungkin menargetkan langsung sel T kepada virus non-influenza seperti SARS-CoV-2.<sup>30</sup>

## SIMPULAN

Vaksin influenza dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas yang diakibatkan oleh infeksi virus Influenza, terutama pada kelompok yang rentan seperti anak-anak, orang tua, ibu hamil dan orang dengan kekebalan tubuh yang menurun. Vaksin Influenza diberikan setiap tahunnya karena virus Influenza dapat melakukan mutasi (*antigenic shift dan antigenic drift*) sehingga virus Influenza yang beredar setiap musimnya bisa berbeda. Walaupun begitu, penggunaan vaksin Influenza di Indonesia masih cukup rendah. Vaksin influenza tetap direkomendasikan di tengah pandemi COVID-19 karena dapat mengurangi risiko terjadinya ko-infeksi Influenza dan COVID-19 serta mengurangi morbiditas dan mortalitas.

## REFERENSI

1. Johnson, N.P, Mueller, J. Updating the accounts: global mortality of the 1918–1920 “Spanish” influenza pandemic. *Bull Hist Med.* 2002;2002(76):105–15.
2. Han T, Marasco WA. Structural basis of Influenza neutralization. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1217:178–90.
3. Mosnier A, Caini S, Nauleau E. Clinical characteristics are similar across type A and B influenza virus infections. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136186.
4. Ginsberg J et al. Detecting influenza epidemics using search engine query data. *Nature.* 2009;457:1012–1014.
5. Palese P SM. Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editor. *Fields Virology.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
6. CDC. How the flu virus can change: Drift and Shift. Center for Disease Control and Prevention. 2014.
7. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:1–62.
8. Ferdinands JM, Olsho LEW, Agan AA, et al. Effectiveness of influenza vaccine against life-threatening RT-PCR-confirmed influenza illness in US children, 2010–2012. *J Infect Dis.* 2014;210(5):674–83.
9. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, Reeve GR, Talamonti WJ, Cox NJ, Lilac HA, Hall H, Klimov A FK. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284:1655–63.

10. Kelso J. Safety of Influenza Vaccine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:383–8.
11. CDC. Flu Vaccine and people with egg allergies [Internet]. Center for Disease Control and Prevention. 2016 [cited 2019 Jul 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/egg-allergies.htm>
12. Tapia MD, Sow SO, Boubou T, et al. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer blind, randomised phase 4 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:30054–8.
13. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-6):1–40.
14. Tisa V, Barberis I, Faccio V, et al. Quadrivalent influenza vaccine: a new opportunity to reduce the influenza burden. *J Prev Med Hyg*. 2016;57(1):E28–33.
15. Bellinghen LA, Meier G VI. The potential cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in elderly people and clinical risk groups in the UK: a lifetime multi-cohort model. *PLoS One*. 2014;9:e98437–e98437.
16. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Berikan anak imunisasi rutin lengkap, ini rinciannya [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 1]. Available from: <http://www.depkes.go.id/article/print/18043000011/berikan-anak-imunisasi-rutin-lengkap-ini-rinciannya.html>
17. Suhardono M, Ugiyadi D, Nurnaeni I, Emelia I. Establishment of pandemic influenza vaccine production capacity at Bio Farma, Indonesia. *Vaccine*. 2019;37:1A22–25.
18. Gupta V, Dawood FS, Muangchana C, et al. Influenza vaccination guidelines and vaccine sales in Southeast Asia: 2008 – 2011. *PLoS One*. 2012
19. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Disease Dashboard. WHO; 2020. Available from :<https://covid19.who.int/>
20. Worldometer. COVID-19 Coronavirus Pandemic. February 03 2021. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
21. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Similarities and differences with influenza. WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-similarities-and-differences-with-influenza>
22. Maltezou HC, Theodoridou K, Polland G. Influenza immunization and COVID-19. *Vaccine*; 2020 Sep 3; 38(39): 6078–6079.
23. Li Q., Tang B., Bragazzi N.L., Xiao Y., Wu J. Modeling the impact of mass influenza vaccination and public health interven-



- tions on COVID-19 epidemics with limited detection capacity. *Math Biosci.* 2020;325:108378
24. Richmond H, Rees N, McHale S, Rak A, Anderson J. Seasonal influenza vaccination during a pandemic. *Hum Vaccin Immunother.* 2020; 16(9): 2219–2221.
25. Researchers report 21% COVID-19 co-infection rate. Center for Infectious Disease and Policy (CIDRAP) 16 April 2020. <https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2020/04/researchers-report-21-covid-19-co-infection-rate>
26. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination Guidance During a Pandemic [Internet] <https://www.cdc.gov/vaccines/pandemic-guidance/index.html>
27. World Health Organization. Seasonal Influenza [Internet] 2018. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
28. Fink G, Orlova-Fink, Schindler T, Grisi S, Ferres APS, et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. *BMJ.* 2020.
29. Plotkin SA. Updates on immunologic correlates of vaccine-induced protection. *Vaccine* 2020;38:2250–7
30. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2020;20:375–88