



Vaksin Influenza dan COVID-19: Sebuah Tinjauan

Devinqa Adhimah Amanda,¹ Henry Wijaya,² Niluh Ayu Sri Saraswati³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan

²Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya,, Kota Malang, Jawa Timur

³Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Kota Denpasar, Bali , Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: SARS-CoV-2 merupakan agen virus penyebab COVID-19, penyakit yang menjadi wabah secara global. Gejala infeksi COVID-19 beragam, sebagian besar dengan derajat ringan, namun sekitar 14% mengalami perburukan. Vaksinasi influenza diperkirakan dapat berperan sebagai faktor protektif terhadap COVID-19. **Metode:** Tinjauan literatur mengenai vaksin influenza dan COVID-19 menggunakan beberapa sumber seperti Google Cendekia, PubMed, dan WHO. **Hasil:** Influenza dan COVID-19 menunjukkan gejala serta karakteristik kelompok risiko tinggi yang serupa. Koinfeksi virus influenza dapat meningkatkan keparahan gejala COVID-19. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa vaksinasi influenza berasosiasi negatif dengan kematian akibat COVID-19, dan dapat mengurangi keparahan klinis. Mekanisme imunitas bawaan yang dipicu oleh vaksinasi dapat menghasilkan efek protektif, hal ini dapat memberikan peluang yang lebih baik dalam melawan virus. **Simpulan:** Selain mengurangi risiko koinfeksi influenza dengan COVID-19, vaksin influenza juga dapat berperan sebagai agen protektif terhadap COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, vaksin influenza

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2 is the viral agent that causes COVID-19, a disease that is becoming a pandemic. The symptoms of COVID-19 are diverse, about 14% of individuals experience deterioration. Influenza vaccination may have a role as a protective factor in COVID-19. **Methods:** A literature review on influenza vaccine and COVID-19 is conducted using several sources such as Google Scholar, PubMed, and WHO. **Results:** Influenza and COVID-19 show similar symptoms as well as same characteristics of high-risk groups. Influenza virus co-infection can increase the severity of COVID-19. Previous studies have shown that influenza vaccination was negatively associated with mortality from COVID-19, and could reduce the severity of clinical symptoms. The innate immune mechanism triggered by vaccination could produce a protective effect. **Conclusions:** Apart from reducing the likelihood of influenza coinfection with COVID-19, influenza vaccine can also act as a protective agent against COVID-19, Devinqa Adhimah Amanda, Henry Wijaya, Niluh Ayu Sri Saraswati. **Influenza Vaccine and COVID-19: A Literature Review**

Keywords: COVID-19, influenza vaccine

PENDAHULUAN

SARS-CoV-2 merupakan agen virus penyebab COVID-19, penyakit yang menjadi wabah secara global, dengan kasus pertama kali ditemukan di Wuhan, Cina, pada bulan Desember, 2019. Kondisi wabah ini dideklarasikan oleh WHO (*World Health Organization*) sejak bulan Maret, 2020. Data WHO per 29 Januari 2021, mencatat 100.819.363 kasus terkonfirmasi positif COVID-19 di seluruh dunia, dengan kematian sebesar 2.176.159.^{1,2}

Gejala COVID-19 beragam, sebagian besar kasus ringan, namun sekitar 14% individu terinfeksi mengalami perburukan ke kondisi berat. Terdapat kondisi tertentu yang memiliki

risiko yang lebih tinggi untuk mengalami komplikasi yang berat dan angka mortalitas yang lebih tinggi, yaitu pada pasien usia lanjut, laki-laki, dengan komorbid, terutama hipertensi, diabetes, dan penyakit pernapasan kronik seperti asma dan PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik).^{2,3}

Koinfeksi dengan virus influenza diduga dapat meningkatkan keparahan gejala COVID-19, pada penelitian Hashemi, dkk. di Timur Laut Iran pada 105 pasien COVID-19 terkonfirmasi positif yang meninggal, ditemukan 20% mengalami koinfeksi dengan virus influenza.³⁻⁵

Dengan mengurangi risiko penyakit

pernapasan akut ataupun kronik pada populasi risiko tinggi, diperkirakan dapat menurunkan kejadian komplikasi serta kematian akibat COVID-19.³

Strategi yang dapat dilakukan adalah vaksinasi influenza, walaupun koinfeksi SARS-CoV-2 dengan patogen respiratorik lain termasuk jarang.⁵

Vaksinasi influenza rutin diperkirakan dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas COVID-19 karena individu terimunisasi tersebut memiliki kondisi kesehatan dasar yang baik untuk memerangi virus COVID-19.³

Alamat Korespondensi email: devinqaaa@yahoo.co.id, Henrywijaya001@gmail.com, Niluharas@gmail.com



METODE

Tinjauan literatur kasus COVID-19 terkait vaksin influenza, menggunakan beberapa sumber seperti Google Cendekia, PubMed, dan WHO. Kata kunci yang digunakan: COVID-19 dan *Influenza Vaccine*. Kemudian dilakukan telaah atas data dan dijadikan sebuah ulasan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Wabah flu musiman terjadi dalam interval regular terutama di negara-negara non-tropis, di hemisfer utara terjadi pada musim dingin, sedangkan di hemisfer selatan terjadi antara April hingga September.⁶

Menurut data WHO setiap tahun terjadi 650.000 kematian terkait influenza musiman.^{6,7}

Infeksi influenza musiman pada usia lanjut juga menunjukkan morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi, oleh karena itu vaksinasi influenza setiap tahun direkomendasikan pada kelompok tersebut.³

Influenza dan COVID-19 menunjukkan gejala klinis serupa, juga memiliki karakteristik hampir sama pada kelompok berisiko tinggi, selain itu kemiripan juga dijumpai dalam hal struktur, transmisi, dan mekanisme patogenik virus SARS-CoV-2 dengan virus influenza.⁸

Pada penelitian Faust dan Rio, angka kematian COVID-19 9,5-44,1 lebih besar dibandingkan dengan angka kematian oleh influenza pada musim influenza di Amerika Serikat.^{9,10}

Hal ini mungkin didasari temuan di Italia, bahwa transmisi virus COVID-19 dari manusia ke manusia lebih mudah dibandingkan influenza, dengan *basic reproduction number* sebesar 3,6.¹¹

Terdapat laporan koinfeksi virus influenza pada pasien COVID-19.⁴

Koinfeksi dengan virus influenza diduga dapat meningkatkan keparahan COVID-19; pada penelitian Hashemi, dkk. di Timur Laut Iran di antara 105 pasien COVID-19 terkonfirmasi positif yang meninggal, 20% mengalami koinfeksi virus influenza.³⁻⁵

Penelitian Zanettini, dkk. di Amerika Serikat, bertujuan untuk mengevaluasi dampak vaksin influenza terhadap mortalitas COVID-19 pada subjek usia ≥ 65 tahun. Populasi tersebut

diteliti karena kelompok usia tersebut memiliki mortalitas tinggi dan lebih rentan terhadap komplikasi COVID-19 berat, hal ini juga mendasari alasan rekomendasi vaksinasi influenza setiap tahun, yang juga telah menjadi kebijakan di beberapa negara.³

Hasil penelitian tersebut mendapati bahwa peningkatan cakupan vaksinasi sebesar 10% secara statistik berkaitan signifikan dengan penurunan angka mortalitas COVID-19 sebesar 28%. Hal ini menunjukkan bahwa cakupan vaksinasi influenza pada populasi usia lanjut berasosiasi negatif dengan kematian akibat COVID-19 dan vaksinasi influenza dapat berperan sebagai agen protektif terhadap COVID-19.³

Penurunan tingkat keparahan COVID-19 ini dapat disebabkan karena virus influenza dan SARS-CoV-2 memiliki beberapa epitop serta mekanisme yang serupa.¹²

Arakioraj melihat data beberapa negara OECD (*Organization for Economic Cooperation and Development*) untuk menganalisis tingkat keparahan COVID-19 dan status vaksinasi influenza pada subjek usia di atas 65 tahun.¹²

Dinilai bahwa manfaat vaksin influenza khususnya terkait morbiditas dan mortalitas lebih tinggi apabila vaksinasi dilakukan pada subjek usia >18 tahun, dibandingkan usia lanjut >65 tahun. Parameter utama morbiditas adalah adanya kebutuhan alat ventilator. Penelitian serupa di Italia oleh Amato, dkk. mendapati bahwa cakupan angka vaksinasi influenza pada populasi usia di atas 65 tahun berkaitan dengan berkurangnya tingkat keparahan klinis COVID-19 dan berkaitan dengan berkurangnya potensi penyebaran penyakit.⁵

Penelitian Fink, dkk. di Brazil, menggunakan sistem *database* pusat, terdapat 92.664 pasien terkonfirmasi positif COVID-19 per tanggal 09 Juni 2020. Penelitian tersebut bertujuan untuk melihat adanya hubungan antara vaksinasi influenza dan *outcome* COVID-19. Didapatkan bahwa pasien yang telah mendapat vaksin influenza memiliki peluang sekitar 8% lebih rendah dalam hal kebutuhan perawatan intensif [95% CI (0,86, 0,99)], 18% dalam hal kebutuhan bantuan pernapasan invasif (0,74, 0,88), dan peluang mortalitas 17% lebih rendah (0,75, 0,89).⁷

Virus influenza dapat menginduksi apoptosis dan mengganggu efek sitotoksik sel *natural killer*, merusak mekanisme sistem pertahanan tubuh melawan patogen, salah satunya adalah SARS-CoV-2, terutama pada fase akut penyakit.¹³⁻¹⁵

Hasil observasi mekanisme dasar yang dapat menguntungkan adalah perubahan imunitas bawaan.¹⁶

Mekanisme imunitas bawaan dapat dipicu baik oleh infeksi alamiah maupun oleh vaksinasi, dan dapat menghasilkan efek protektif 'di luar target' terhadap patogen-patogen bukan tujuan langsung vaksin.^{17,18}

Individu yang tidak divaksinasi berisiko terinfeksi virus dapat karena penurunan keberagaman sel T, yang membuat respons imun terganggu saat melawan patogen, termasuk di antaranya SARS-CoV-2.^{3,19}

Individu yang tidak divaksinasi cenderung memiliki proporsi sel T memori spesifik influenza di paru lebih tinggi, di mana sitokin-sitokin inflamasi cenderung lebih produktif dan berproliferasi. Hal ini berkaitan dengan terjadinya respons inflamasi berlebihan pada sindrom distres pernapasan akut COVID-19.²⁰⁻²³

Vaksinasi influenza, sebaliknya, tidak menginduksi respons imun spesifik virus sel T CD8, seperti pada infeksi alamiah, hal ini dapat bermanfaat membersihkan infeksi virus SARS-CoV-2, sebagaimana individu yang divaksinasi memiliki sel T lebih beragam dibandingkan setelah infeksi influenza alami, memberikan peluang lebih baik dalam melawan virus.^{24,25}

Studi terdahulu telah memberi bukti bahwa vaksin *Mycobacterium tuberculosis* (BCG), campak, cacar, dan polio memberikan efek protektif terhadap patogen lain, dan efek 'di luar target' ini berperan signifikan dalam mengurangi mortalitas.^{26,27}

Pada uji *in vitro* atas individu yang telah divaksin BCG, terbukti dapat meningkatkan produksi TNF-a dan IL-6.²⁸

Kemiripan struktur, transmisi, dan mekanisme patogenik virus SARS-CoV-2 dengan virus influenza dapat menyebabkan kedua virus tersebut dapat dideteksi oleh reseptor yang



serupa atau identik. Ikatan dengan virus RNA dapat menimbulkan proses inflamasi respons anti-virus yang sesuai. Imunogenitas dari vaksin influenza tidak hanya menghasilkan titer antibodi penetral dan aktivasi sel T, namun dapat meningkatkan aktivasi sel *natural killer* dan respons awal IL-12p40 dan IFN.⁸

Hal berkaitan lain adalah bahwa virus influenza tipe A terbukti dapat meningkatkan regulasi reseptor ACE-2 (*Angiotensin Converting Enzym-2*) di sel alveolar paru, mengesankan bahwa infeksi influenza yang baru berpotensi menyebabkan komplikasi paru berat pada

COVID-19, sejalan dengan fakta bahwa reseptor yang sama juga digunakan oleh SARS-CoV-2 untuk masuk ke dalam sel.²⁰⁻²³

Beberapa mekanisme dasar tersebut menunjukkan bahwa pemberian vaksinasi influenza dapat dipertimbangkan, sebagaimana efek protektif yang dapat terjadi, dalam hal pencegahan terhadap koinfeksi influenza, di mana telah diketahui bahwa koinfeksi virus influenza dapat memperburuk gejala COVID-19.^{4,29}

SIMPULAN DAN SARAN

Vaksin influenza dapat berperan sebagai agen protektif COVID-19 dengan cara menurunkan tingkat keparahan serta angka mortalitas pasien COVID-19. Selain itu, vaksinasi influenza juga memegang peranan penting pada pasien-pasien risiko tinggi untuk mengurangi risiko koinfeksi influenza dengan COVID-19.⁵

Tetap diperlukan studi-studi selanjutnya untuk mempelajari hubungan antara vaksin influenza dan COVID-19, seperti keterkaitan mekanisme biologis lain terhadap mortalitas pada COVID-19.³

DAFTAR PUSTAKA

- Graham Carlos W, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-NCov) coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(4):7-8. doi:10.1164/rccm.2014P7
- WHO. Coronavirus disease (COVID-19) dashboard [Internet]. [cited 2021 Jan 29]. Available from: <https://covid19.who.int/>
- Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, Imada EL, Colantuoni E, Parmigiani G, et al. Influenza vaccination and COVID19 mortality in the USA. *medRxiv* [Internet]. 2020:1-17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7325191/>. doi:10.1101/2020.06.24.20129817
- Hashemi SA, Safamanesh S, Ghasemzadeh-moghaddam H, Ghafouri M, Azimian A. High prevalence of SARS-CoV-2 and influenza A virus (H1N1) coinfection in dead patients in Northeastern Iran. *J Med Virol.* 2021;93(2):1008-12. doi:10.1002/jmv.26364
- Amato M, Werba JP, Frigerio B, Coggi D, Sansaro D, Ravani A, et al. Relationship between influenza vaccination coverage rate and COVID-19 outbreak: An Italian ecological study. *Vaccines.* 2020;8(3):1-11. doi:10.3390/vaccines8030535
- WHO. How can I avoid getting the flu? [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 29]. Available from: https://www.who.int/news-room/q-a-detail/how-can-i-avoid-getting-the-flu?gclid=CjwKCAiAsOmABhAwEiwAEBR0Zkfd2dI0SxqUhwulJIBAnAQP-1K7OiltUb5gSzyCr304fGi0e0XIBoCgsQQAvD_BwE
- Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, et al. Inactivated trivalent influenza vaccine is associated with lower mortality among Covid-19 patients in Brazil. *medRxiv* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.29.20142505v1>
- Stegemann-Koniszewski S, Behrens S, Boehme JD, Hochnadel I, Riese P, Guzman CA, et al. Respiratory influenza A virus infection triggers local and systemic natural killer cell activation via toll-like receptor 7. *Front Immunol.* 2018;9(FEB):1-13. doi:10.3389/fimmu.2018.00245
- Maltezou HC, Theodoridou K, Poland G. Influenza immunization and COVID-19. *Vaccine.* 2020;38(39):6078-79. doi:10.1016/j.vaccine.2020.07.058
- Faust J S, Rio C. Assessment of deaths from COVID-19 and from seasonal influenza. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1045-6. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2306
- Distante C, Piscitelli P, Miani A. Covid-19 outbreak progression in Italian regions: Approaching the peak by march 29th. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(9):3025.
- Arokiaraj MC. Correlation of influenza vaccination and the COVID-19 severity. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020:1-71. Available from: <https://case.edu/law/sites/case.edu.law/files/2020-09/CLE%2010-21.pdf>
- Mao H, Tu W, Liu Y, Qin G, Zheng J, Chan PL, et al. Inhibition of human natural killer cell activity by influenza virions and hemagglutinin. *J Virol.* 2010;84(9):4148-57. doi:10.1128/jvi.02340-09
- Mao H, Tu W, Qin G, Law HKW, Sia SF, Chan PL, et al. Influenza virus directly infects human natural killer cells and induces cell apoptosis. *J Virol.* 2009;83(18):9215-22. doi:10.1128/jvi.00805-09
- Denney L, Aitken C, Li CKF, Wilson-Davies E, Kok WL, Clelland C, et al. Reduction of natural killer but not effector CD8 t lymphocytes in three consecutive cases of severe/lethal H1N1/09 influenza a virus infection. *PLoS One.* 2010;5(5):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0010675
- Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):375-88. doi:10.1038/s41577-020-0285-6
- Netea MG, Joosten LAB, Latz E, Mills KHG, Natoli G, Stunnenberg HG, et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science.* 2016;352(6284):aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098
- Aaby P, Kollmann TR, Benn CS. Nonspecific effects of neonatal and infant vaccination: Public-health, immunological and conceptual challenges. *Nat Immunol.* 2014;15(10):895-9. doi:10.1038/ni.2961
- Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe.* 2016;19(2):181-93. doi:10.1016/j.chom.2016.01.007
- Pizzolla A, Nguyen THO, Sant S, Jaffar J, Loudovaris T, Mannering SI, et al. Influenza-specific lung-resident memory t cells are proliferative and polyfunctional and maintain diverse TCR profiles. *J Clin Invest.* 2018;128(2):721-33. doi:10.1172/JCI96957
- Purwar R, Campbell J, Murphy G, Richards WG, Clark RA, Kupper TS. Resident memory T cells (TRM) are abundant in human lung: Diversity, function, and antigen specificity. *PLoS One.* 2011;6(1):16245. doi:10.1371/journal.pone.0016245
- Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, Ng KC, Bui CHT, Ho JCW, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):687-95. doi:10.1016/S2213-2600(20)30193-4
- Henderson LA, Canna SW, Schuler GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1059-63. doi:10.1002/art.41285
- Grant EJ, Josephs TM, Loh L, Clemens EB, Sant S, Bharadwaj M, et al. Broad CD8 + T cell cross-recognition of distinct influenza A strains in humans. *Nat Commun.*



2018;9(1):1-16. doi:10.1038/s41467-018-07815-5

25. McElhaney JE, Verschoor CP, Andrew MK, Haynes L, Kuchel GA, Pawelec G. The immune response to influenza in older humans: Beyond immune senescence. *Immun Ageing*. 2020;17(1):1-10. doi:10.1186/s12979-020-00181-1
26. de Bree LCJ, Koeken VACM, Joosten LAB, Aaby P, Benn CS, van Crevel R, et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin Immunol*. 2018;39:35-43. doi:10.1016/j.smim.2018.06.002
27. Higgins JPT, Soares-Weiser K, López-López JA, Kakourou A, Chaplin K, Christensen H, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: Systematic review. *BMJ*. 2016;355:5170. doi:10.1136/bmj.i5170
28. Leentjens J, Kox M, Stokman R, Gerretsen J, Diavatopoulos D, van Crevel R, et al. BCG vaccination enhances the immunogenicity of subsequent influenza vaccination in healthy volunteers: A randomized, placebo-controlled pilot study. *J Infect Dis*. 2015;212(12):1930-8. doi:10.1093/infdis/jiv332
29. Andrew MK, Bowles SK, Pawelec G, Haynes L, Kuchel GA, McNeil SA, et al. Influenza vaccination in older adults: Recent innovations and practical applications. *Drugs and Aging*. 2019;36(1):29-37. doi:10.1007/s40266-018-0597-4