



# Efektivitas Vaksin Influenza Berbasis mRNA dalam Meningkatkan Imunitas dan Potensinya Sebagai Pelindung Anak dari Risiko Pneumonia

Bryan Anna Wijaya,<sup>1</sup> Fiona Valencia Setiawan,<sup>1</sup> Yohanes Firmansyah<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Studi Sarjana Kedokteran, <sup>2</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Penyakit influenza telah menjadi ancaman global sejak abad ke-19 yang menimbulkan tantangan dan ancaman serius terhadap kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Virus influenza merupakan salah satu wabah tahunan yang berdampak besar pada kesehatan dan juga ekonomi. Timbul banyak *strain* baru dari waktu ke waktu disebabkan oleh pergeseran antigenik virus influenza yang mengalami mutasi. Oleh karena itu, teknologi vaksin dan medis terus memerlukan pendekatan khusus yang inovatif untuk merangsang respons imun secara efektif. Vaksin influenza berbasis mRNA berpotensi menghasilkan vaksin yang lebih efektif, karena memungkinkan penambahan lebih banyak jenis antigen yang dapat memperkuat kekebalan seluler atau memperluas perlindungan terhadap lebih banyak bagian dari virus selain hanya *hemagglutinin* (HA) dan *neuraminidase* (NA), kemampuan mengandung lebih dari empat antigen (HA) dalam satu formulasi, serta efektivitas, keamanan, dan dapat diproduksi cepat dalam skala besar. Vaksin influenza berbasis mRNA memiliki potensi besar dan diharapkan dapat digunakan pada anak-anak karena keunggulannya.

**Kata Kunci:** Vaksin, vaksin mRNA, virus influenza.

## ABSTRACT

Influenza viruses have posed a global threat since the 19<sup>th</sup> century, presenting serious challenges and threats to public health worldwide. Influenza viruses are among the major seasonal outbreaks impacting health and the economy yearly. Numerous new strains emerge over time due to the antigenic drift of influenza viruses, which undergo mutations. Therefore, vaccines and medical technologies continuously need innovative approaches to stimulate immune responses effectively. mRNA-based influenza vaccines are potentially more effective because of the inclusion of a broader range of antigens that can enhance cellular immunity or expand protection beyond just hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA), they can incorporate more than four antigens (HA) in a single formulation, offering advantages in effectiveness, safety, and rapid large-scale production. mRNA-based influenza vaccines hold significant potential and are expected to benefit children due to their various advantages. Bryan Anna Wijaya, Fiona Valencia Setiawan, Yohanes Firmansyah. The Effectivity of mRNA-based Influenza Vaccine in Enhancing Immunity and Its Potency as Child Protection against Pneumonia.

**Keywords:** Vaccine, mRNA vaccine, influenza virus.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## Pendahuluan

Influenza merupakan salah satu wabah tahunan yang berdampak besar pada kesehatan dan juga ekonomi global. Virus influenza telah menjadi ancaman global sejak abad ke-19 yang menimbulkan tantangan dan ancaman serius terhadap kesehatan masyarakat di seluruh dunia.<sup>1</sup> World Health Organization (WHO) melaporkan sekitar satu miliar orang terinfeksi virus influenza setiap tahun, mengakibatkan 290 ribu hingga

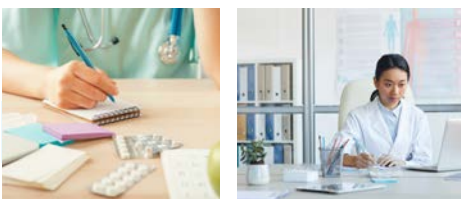
650 ribu kematian yang disebabkan oleh komplikasi infeksi pernapasan.<sup>2</sup>

Anak-anak paling rentan terserang influenza, berisiko tinggi dirawat di rumah sakit dan bahkan meninggal akibat influenza.<sup>3</sup> Makin rendah usia anak-anak, makin meningkat risiko komplikasi akibat influenza. Salah satu komplikasi influenza yang paling umum adalah pneumonia, risikonya lebih tinggi pada individu rentan, seperti anak-anak berusia di

bawah 5 tahun.<sup>4,5</sup> Secara global, pneumonia merupakan penyebab utama tingginya morbiditas dan mortalitas anak berusia di bawah 5 tahun.<sup>6</sup> Pada periode 2017-2018, didapatkan total 289 juta kasus kematian akibat pneumonia dan virus influenza pada anak berusia di bawah 5 tahun di Amerika Serikat dan diperkirakan tingkat mortalitasnya sebesar 84 anak per 100.000 populasi.<sup>7</sup>

Vaksinasi merupakan salah satu pilar utama

**Alamat Korespondensi** email: [bryan.405210067@stu.untar.ac.id](mailto:bryan.405210067@stu.untar.ac.id)



dunia medis yang paling berhasil mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat penyakit menular. Efektivitas vaksin diperkirakan dapat menyelamatkan setidaknya 2-3 juta jiwa di dunia setiap tahunnya.<sup>8</sup> Namun patogen-patogen tersebut terus bermutasi dan berevolusi untuk bertahan hidup dan berkembang biak di dalam inangnya. Oleh karena itu, vaksin dan teknologi medis terus memerlukan pendekatan khusus yang inovatif untuk merangsang respons imun secara efektif.<sup>9</sup>

Vaksin berbasis *messenger RNA* (mRNA) merupakan hasil teknologi yang sangat efektif sebagai pencegahan penyakit menular. Vaksin ini memanfaatkan sebuah urutan nukleotida tunggal yang berfungsi sebagai cetakan sintesis protein. Vaksin jenis ini memiliki berbagai kelebihan dibandingkan vaksin konvensional, seperti efektivitas, keamanan, serta dapat diproduksi lebih cepat dalam skala besar.<sup>10-12</sup> Kurang lebih selama 60 tahun, proses produksi vaksin influenza menggunakan basis embrio telur ayam. Perubahan serial asam amino HA dan NA merupakan hal umum untuk pengikatan yang lebih efisien sebagai proses adaptasi telur. Namun adaptasi telur akan memengaruhi antigenisitas yang akhirnya memengaruhi efektivitas vaksin.<sup>13</sup> Kelebihan vaksin influenza berbasis mRNA yaitu tidak memerlukan telur yang sudah dikultur ataupun kultur sel yang dapat memengaruhi antigenitas protein akhir. Secara keamanan vaksin influenza mRNA juga sangat menguntungkan karena merupakan molekul non-infektif, tidak dapat menyatu dengan genom sel dan cepat terurai oleh RNase dalam sitoplasma. Produksi vaksin ini mudah disesuaikan, hanya memerlukan waktu singkat untuk produksi dan pembaruan.<sup>14-16</sup>

Virus influenza yang terus bermutasi dan berevolusi, serta tingginya morbiditas dan mortalitas anak-anak berusia di bawah 5 tahun akibat pneumonia dan virus influenza menjadi perhatian khusus perlunya teknologi vaksin yang lebih efektif sebagai langkah profilaksis.<sup>4,5,9,10</sup> Makalah ini membahas efektivitas vaksin influenza berbasis mRNA dalam meregulasi sistem imun pada anak-anak, serta potensi penggunaannya pada anak-anak di masa mendatang sebagai pencegahan infeksi pneumonia.

### Virus Influenza

Virus influenza memiliki 3 struktur protein membran utama: *hemagglutinin* (HA), *neuraminidase* (NA), dan protein matriks 2 (M2). Terdapat 18 subtipe HA dan 11 subtipe NA yang telah diidentifikasi.<sup>17,18</sup> Munculnya banyak strain baru dari waktu ke waktu disebabkan oleh pergeseran antigenik virus influenza yang mengalami mutasi pada protein HA dan/atau NA. Selain itu, pergeseran antigenik juga dapat terjadi melalui penyusunan ulang besar-besaran gen HA dan/atau NA, sehingga menghasilkan subtipe baru seperti pada virus influenza A. Akibat proses ini, virus influenza terus-menerus mengalami fluks genetik dan menampilkan berbagai varian HA dan NA pada permukaannya, memungkinkan virus untuk menghindari respons imun yang telah terbentuk sebelumnya.<sup>19,20</sup> Oleh karena itu, vaksin influenza musiman konvensional harus diperbarui setiap tahun untuk mengikuti perubahan virus, tetapi jenis virus yang akan beredar sering sulit diprediksi dengan tepat. Perlindungan vaksin juga bisa menurun jika tidak cocok dengan strain yang sebenarnya. Proses produksinya yang lama menyebabkan vaksin ini tidak efektif dalam menghadapi pandemi influenza.<sup>21</sup>

Berdasarkan subtipe virus influenza, H1N1 dan H3N2 adalah 2 jenis virus influenza yang paling banyak ditemukan di seluruh dunia.<sup>22</sup> Subtipe H1N1 merupakan salah satu subtipe yang paling umum terdeteksi pada pneumonia virus, dan sering dikaitkan dengan tingkat keparahan lebih tinggi. Infeksi H1N1 pada pneumonia sering memerlukan perawatan lebih intensif di unit perawatan intensif (ICU). Pneumonia yang disebabkan H1N1 memiliki tingkat kematian lebih tinggi dibandingkan dengan pneumonia yang tidak terkait dengan infeksi H1N1.<sup>23-26</sup>

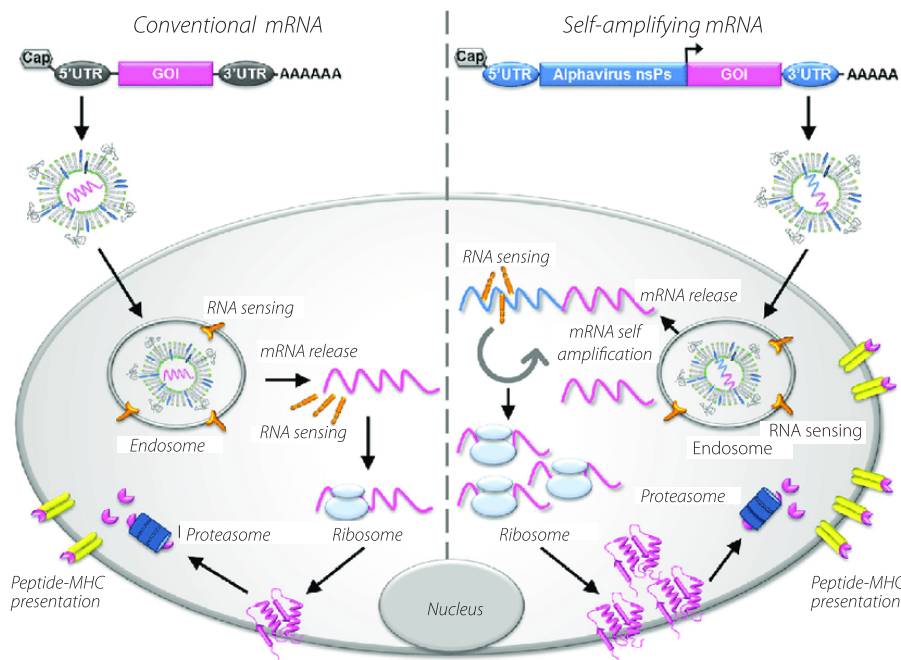
### Mekanisme Kerja Vaksin Influenza Berbasis mRNA terhadap Imunitas

Vaksin konvensional terdiri dari 3 strain virus influenza musiman; yang saat ini beredar berisi 2 tipe virus influenza, yaitu tipe A (H3N2 dan H1N1) dan tipe B. Vaksin influenza musiman yang paling banyak digunakan sekarang adalah vaksin trivalen yang merupakan vaksin inaktif.<sup>27</sup> Vaksin mRNA dapat dibagi menjadi 2 jenis berdasarkan metode kerjanya, yaitu vaksin mRNA konvensional dan vaksin *self-amplifying RNA* (saRNA). Vaksin mRNA konvensional memanfaatkan mesin

seluler untuk menerjemahkan protein yang diperlukan, vaksin saRNA memiliki tambahan protein pengkode untuk replikasi diri selain dari RNA target, seperti *RNA-dependent RNA polymerase*.<sup>28,29</sup> mRNA konvensional membawa urutan pengkodean antigen yang dikelilingi oleh UTR 5' dan 3', struktur penutup 5' terminal, dan ekor poli(A) 3'. Setelah disuntikkan ke dalam sel dan dilepaskan dari endosom ke sitoplasma, mRNA langsung diterjemahkan. Vaksin saRNA sering berasal dari genom virus RNA untai tunggal dengan polaritas positif, seperti virus alfavirus. Vaksin saRNA ini tidak hanya mengkode antigen yang diinginkan tetapi juga protein non-struktural virus yang diperlukan untuk memperbanyak RNA di dalam sel dan ekspresi antigen yang tinggi<sup>30</sup> (Gambar).

Vaksin mRNA lalu dikeluarkan dari endosom ke dalam sitosol, tempat terjadinya penerjemahan dan pemrosesan protein untuk presentasi MHC. Setelah mRNA masuk ke dalam sel inang, ia segera dikenali oleh reseptor pengenalan pola (PRRs) yang ada di endosom dan sitoplasma; sensor kekebalan bawaan di endosom (seperti TLR3, TLR7, dan TLR8) serta sensor kekebalan di sitosol (seperti RIG-I, PKR, NOD2, OAS, dan MDA5) akan mengenali mRNA, baik yang berbentuk *single stranded RNA* (ssRNA) maupun *double stranded RNA* (dsRNA). Hal ini akan mengaktifkan sel-sel kekebalan untuk memproduksi interferon tipe I (IFN) dan berbagai sitokin inflamasi.<sup>12,28,30,31</sup> Secara umum, IFN dan sitokin proinflamasi sangat bermanfaat karena dapat merangsang pengaktifan gen diinduksi IFN serta membantu infiltrasi sel-sel kekebalan untuk menghilangkan sel-sel yang telah divaksinasi. Namun, mRNA untai tunggal dalam vaksin biasanya dipurifikasi melalui proses transkripsi *in vitro* untuk menghindari interaksi dengan sensor kekebalan bawaan yang bisa menyebabkan sekresi berlebihan IFN tipe I dan disfungsi sel.<sup>28</sup>

Vaksin berbasis mRNA mengandung mRNA yang tidak hanya mengkode protein virus tetapi juga protein pengatur kekebalan sebagai adjuvan, yang memperkuat efek stimulasi imun. Adjuvan dalam vaksin juga merangsang respons kekebalan bawaan, vaksin mRNA merangsang respons kekebalan bawaan yang kuat, termasuk produksi kemokin dan sitokin seperti interleukin-12 (IL-12) dan faktor nekrosis tumor (TNF) di lokasi penyuntikan dan mendorong respons



Gambar. Mekanisme kerja vaksin berbasis mRNA.<sup>30</sup>

Keterangan: mRNA: messenger ribonucleic acid ; UTR: Untranslated region ; GOI: Gene of interest ; MHC: Major histocompatibility complex.

sel T yang spesifik terhadap antigen tanpa menimbulkan peradangan sistemik yang bisa menyebabkan efek samping berat. Kemampuan vaksin mRNA untuk memicu produksi protein antigen di dalam sel bersama respons kekebalan bawaan membantu mempersiapkan sel T CD8 dan CD4 untuk berkembang menjadi sel efektor dan memori, sehingga memberikan perlindungan terhadap infeksi.<sup>28,30,32,33</sup>

Saat vaksin mRNA disuntikkan, sel-sel dalam tubuh mengikuti instruksi mRNA untuk memproduksi protein influenza. Sel B dan sel T menghasilkan antibodi yang secara khusus ditujukan terhadap protein influenza. Sel-sel ini dapat langsung membunuh sel terinfeksi dan membantu mengendalikan penyebaran virus. Sel-sel ini membantu mengaktifkan sel B dan meningkatkan kemampuannya untuk memproduksi antibodi. Sel T CD8 dapat langsung membunuh sel terinfeksi dan membantu mengendalikan penyebaran virus. Sel T CD4 juga menghasilkan sel memori yang dapat dengan cepat merespons infeksi di masa depan. Dapat diartikan bahwa sistem kekebalan tubuh dapat merespons lebih cepat dan efektif jika sudah kembali terpapar virus influenza.<sup>31,34,35</sup>

**Keunggulan Vaksin Influenza Berbasis mRNA**

Teknologi mRNA menawarkan solusi baru dalam menghadapi tantangan vaksin influenza dengan potensi besar untuk menghasilkan vaksin yang lebih efektif. Pertama, pencocokan strain virus dapat menjadi lebih tepat karena tidak perlu menumbuhkan virus dalam telur, yang juga menyederhanakan proses produksi. Pembuatan mRNA lebih mudah dibandingkan dengan teknologi rekombinan, yang mempermudah persetujuan dan distribusi vaksin. Kedua, vaksin mRNA bisa memberikan kekebalan yang lebih baik atau lebih luas karena protein virus diproduksi dengan akurat oleh sel manusia, menjaga struktur alami protein tersebut. Ketiga, mRNA memungkinkan penambahan lebih banyak jenis antigen, yang dapat memperkuat kekebalan seluler atau memperluas perlindungan terhadap lebih banyak bagian dari virus selain hanya HA dan NA.<sup>36</sup>

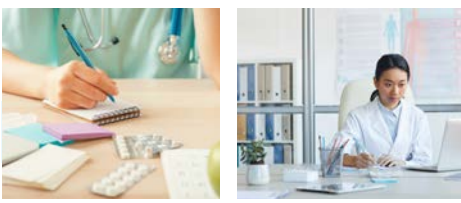
Teknologi mRNA menawarkan keuntungan tambahan dibandingkan dengan desain vaksin influenza saat ini, terutama dalam hal pembuatan protein kompleks yang sulit diproduksi dan fleksibilitas komposisi antigenik. Salah satu keunggulan utama teknologi mRNA adalah kemampuannya untuk menciptakan vaksin yang mengandung

lebih dari 4 antigen *hemagglutinin* (HA) dalam satu formulasi. Penelitian Arevalo, *et al*, menunjukkan bahwa vaksin mRNA dapat menggabungkan semua 20 sub tipe HA yang dikenal dari virus influenza A dan B yang mungkin menginfeksi manusia. Temuan ini menunjukkan bahwa vaksin berbasis mRNA tidak hanya efektif memicu respons kekebalan spesifik terhadap berbagai sub tipe HA, tetapi juga dapat secara bersamaan menginduksi produksi antibodi terhadap masing-masing sub tipe. Dengan kemampuan ini, vaksin mRNA dapat memperluas perlindungan terhadap virus influenza, menawarkan solusi yang lebih komprehensif dan adaptif dibandingkan vaksin yang ada saat ini.<sup>37,38</sup>

**Efektivitas Vaksin Influenza Berbasis mRNA dan Potensinya sebagai Pencegahan Pneumonia**

Penelitian Pardi, *et al*, mendapatkan bahwa dosis tunggal 3 µg vaksin mRNA dengan nanopartikel lipid (LNP) dan *hemagglutinin* (HA) dengan strain A/California/07/2009 (H1N1) pada tikus dan musang menghasilkan kadar antibodi penetralisasi (NAb) lebih dari 1:120 dalam 4 minggu setelah imunisasi. Hal ini didukung oleh penelitian Lutz, *et al*, yang mendapatkan peningkatan NAb di atas 1:160 yang bertahan selama minimal 1 tahun pada pemberian 2 dosis sebesar 10 µg yang mengandung *hemagglutinin* (HA) virus influenza A/Netherlands/602/2009 (H1N1).<sup>39,40</sup> Selain itu, inokulasi tikus dengan dosis 50 µg vaksin mRNA-LNP tetravalen mengandung gen untuk HA, NA, nukleoprotein, dan matriks menunjukkan respons imun yang sangat kuat terhadap strain pandemi A (H1N1), sekitar 500 kali lipat lebih kuat dibandingkan vaksin konvensional.<sup>41</sup>

Risiko influenza sebagai salah satu penyebab utama pneumonia viral dapat dikurangi dengan vaksinasi, yang terbukti efektif 15% mengurangi kemungkinan pneumonia pada kasus influenza parah. Hal tersebut berkaitan dengan peningkatan kadar antibodi penetralisasi (NAb) terhadap influenza yang menunjukkan potensi perlindungan lebih baik terhadap infeksi influenza, terutama sub tipe H1N1 yang merupakan salah satu sub tipe yang paling umum terdeteksi pada pasien pneumonia virus, sehingga dapat mengurangi risiko pneumonia terkait influenza. Secara keseluruhan, vaksin mRNA menawarkan respons imun yang jauh



lebih kuat dibandingkan dengan vaksin konvensional. Hal ini karena vaksin influenza berbasis mRNA unggul dalam merangsang sel T dan B dibandingkan dengan vaksin influenza konvensional. Respons imun ini terbukti lebih intens dibandingkan dengan vaksin inaktif menggunakan adjuvant MF59.<sup>25,40-42</sup>

Selain itu, vaksinasi mRNA-LNP sama efektifnya dalam meningkatkan respons sel T yang ada seperti infeksi virus influenza heterosubtipik.<sup>43</sup> Pada tahun 2021, Chivukula, *et al*, menunjukkan potensi platform mRNA untuk membuat vaksin influenza multivalen yang berhasil memproduksi titer antibodi penetralisir yang kuat terhadap semua antigen yang diberikan. Temuan ini mendukung vaksin mRNA multivalen adalah platform yang menjanjikan dan dapat diandalkan untuk dengan cepat memproduksi vaksin untuk virus musiman atau pandemi. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa vaksin mRNA-LNP yang menggabungkan antigen HA/NA secara efisien dapat menyampaikan keempat antigen tersebut tanpa menyebabkan gangguan imunologi, dan semua antigen tersebut memiliki imunogenisitas yang setara dengan formulasi saat diberikan secara terpisah. Vaksin berbasis mRNA-LNP-HA yang bersifat multivalen harus dapat menghasilkan antibodi *cross-reactive* yang mampu mengenali berbagai strain, vaksin ini secara dominan mengaktifkan sel B memori yang sangat *cross-reactive*, yang kemudian mengalami pematangan afinitas lebih lanjut.<sup>36,37,44-46</sup>

Oleh karena itu, vaksin mRNA-LNP berperan krusial dalam pencegahan pneumonia dengan meningkatkan respons kekebalan tubuh terhadap infeksi influenza secara efisien. Vaksin ini, yang mampu menghasilkan antibodi *cross-reactive* terhadap berbagai strain virus influenza serta mengaktifkan sel B memori dengan spesifisitas tinggi, menyediakan perlindungan luas dan berkelanjutan. Kemampuannya dalam mengintegrasikan berbagai antigen dalam satu formulasi, disertai dengan tingkat imunogenisitas yang tinggi, menjadikan vaksin ini sangat efektif untuk mencegah infeksi influenza yang berpotensi berkembang menjadi pneumonia. Vaksin mRNA-LNP memberikan pendekatan yang fleksibel dan adaptif dalam menurunkan risiko pneumonia terkait influenza.<sup>37,42,44-46</sup>

### Sinergi Vaksin Influenza berbasis mRNA dengan Vaksin Pneumokokus untuk Mencegah Pneumonia pada Anak

Anak-anak berusia di bawah 5 tahun di seluruh dunia mengalami tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi akibat pneumonia.<sup>6</sup> Diperkirakan terdapat sekitar 120 juta kasus pneumonia pada anak setiap tahunnya di seluruh dunia yang menyebabkan hingga 1,3 juta kematian, anak-anak berusia di bawah 2 tahun di negara berkembang menyumbang hampir 80% kematian anak akibat pneumonia. Sekitar sepertiga hingga setengah kasus ini perlu dirawat di rumah sakit.<sup>47-49</sup>

Virus merupakan penyebab utama pneumonia pada bayi dan balita, sering ditemukan pada anak-anak. Salah satu penyebab pneumonia akibat virus ialah oleh komplikasi dari virus influenza. Meskipun demikian, *Streptococcus pneumoniae* tetap yang paling sering teridentifikasi pada pneumonia, termasuk pada kelompok bayi baru lahir yang secara global memengaruhi 45% kematian anak-anak berusia di bawah 5 tahun.<sup>4,50-52</sup> Pneumonia pada anak sering kurang ditangani dengan baik atau terlewatkan sehingga meningkatkan morbiditas dan mortalitas; guna menanggulangi hal tersebut, semua tenaga medis yang merawat anak harus menekankan pentingnya vaksinasi terhadap pneumokokus dan influenza.<sup>6</sup>

Vaksin pneumokokus konjugasi (PCV) melindungi terhadap infeksi bakteri *Streptococcus pneumoniae*, yang merupakan bakteri penyebab utama pneumonia. PCV efektif mencegah pneumonia pada anak-anak. Vaksin pneumokokus konjugasi 13-valen (PCV13) secara signifikan mengurangi kejadian penyakit pneumokokus invasif (IPD) 86% hingga 96% pada anak-anak berusia di bawah 5 tahun. Selain itu, PCV13 mengakibatkan penurunan 175 juta kasus penyakit pneumokokus dan 625.000 kematian terkait di seluruh dunia selama 10 tahun terakhir. Vaksin pneumokokus ini juga telah mengurangi hari rawat inap yang terkait dengan influenza pada anak-anak.<sup>53-56</sup>

Di sisi lain, vaksin influenza berbasis mRNA, seperti mRNA-1010 mampu menghasilkan respons imun yang kuat dan spesifik terhadap berbagai strain influenza pada berbagai uji klinik pada orang dewasa. Vaksin ini dapat meningkatkan titer antibodi influenza A

6-10 kali lipat dan juga influenza B sebesar 2-3 kali lipat. Vaksin ini juga diperkirakan dapat menurunkan risiko infeksi influenza A sebesar 50% dengan menghasilkan titer di atas ambang batas 1:40, sehingga dapat mengurangi risiko pneumonia disebabkan virus influenza. Selain itu, vaksin ini juga dapat membantu mencegah pneumonia pneumokokus atau pneumonia yang disebabkan bakteri lain, yang bisa sebagai komplikasi dari influenza.<sup>36,57,58</sup>

### Rekomendasi Uji Klinis Penggunaan Vaksin Influenza berbasis mRNA dan Kombinasinya dengan PCV-13 sebagai Pelindung Anak dari Risiko Pneumonia

Berdasarkan berbagai keunggulan dan keefektifan yang ditunjukkan oleh vaksin influenza berbasis mRNA dalam meregulasi imun pada berbagai uji hewan dan klinis pada orang dewasa, serta dosis vaksin influenza saat ini, yakni rata-rata dosis terkecil untuk vaksin influenza pada anak setengah dari dosis dewasa.<sup>3,12,28,36,40,41,57</sup> Penulis merekomendasikan uji klinis penggunaan vaksin ini dengan dosis 25 µg intramuskular sebagai langkah pencegahan infeksi pneumonia pada anak berusia di bawah 5 tahun, serta kemungkinan kombinasinya dengan vaksin PCV-13.

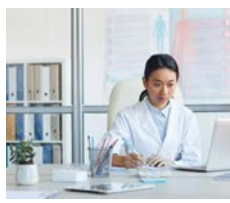
### Simpulan dan Harapan

Teknologi mRNA menawarkan potensi besar dalam meningkatkan kecocokan strain, proses produksi vaksin, serta kekebalan terhadap antigen tambahan dari berbagai subtipenya virus influenza. Meskipun masih dalam tahap uji klinis, vaksin ini sudah menunjukkan kemampuan untuk mengurangi risiko infeksi virus influenza sebesar 50% pada orang dewasa. Vaksin influenza berbasis mRNA memiliki potensi besar mengurangi risiko infeksi virus dan diharapkan dapat digunakan oleh anak-anak karena berbagai keunggulannya, serta tingginya keefektifan pada anak-anak.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Rcheulishvili N, Papukashvili D, Liu C, Ji Y, He Y, Wang PG. Promising strategy for developing mRNA-based universal influenza virus vaccine for human population, poultry, and pigs— focus on the bigger picture. *Front Immunol.* 2022;13:1025884. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1025884.
2. World Health Organization. Influenza (Seasonal) [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 7]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
3. O'Leary ST, Campbell JD, Ardura MI, Banerjee R, Bryant KA, Caserta MT, et al. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2023–2024. *Pediatrics.* 2023;152(4):e2023063773. DOI: 10.1542/peds.2023-063773.
4. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med.* 2008;121(4):258–64. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.10.040.
5. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menendez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):25. DOI: 10.1038/s41572-021-00259-0.
6. Ebeledike C, Ahmad T. Pediatric pneumonia [Internet]. 2024. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725625/>.
7. Hansen CL, Chaves SS, Demont C, Viboud C. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the US, 1999–2018. *JAMA Netw Open.* 2022;5(2):e220527. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.0527.
8. Delany I, Rappuoli R, De Gregorio E. Vaccines for the 21st century. *EMBO Mol Med.* 2014;6(6):708–20. DOI: 10.1002/emmm.201403876.
9. Vazquez ME, Mesias AC, Acuna L, Spangler J, Zabala B, Parodi C, et al. Exploring the performance of Escherichia coli outer membrane vesicles as a tool for vaccine development against Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2023;118:e220263. DOI: 10.1590/0074-02760220263.
10. Sahin U, Kariko K, Tureci O. mRNA-based therapeutics — Developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(10):759–80. DOI: 10.1038/nrd4278.
11. Zhang G, Tang T, Chen Y, Huang X, Liang T. mRNA vaccines in disease prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):365. DOI: 10.1038/s41392-023-01579-1.
12. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — A new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(4):261–79. DOI: 10.1038/nrd.2017.243.
13. Rockman S, Laurie K, Ong C, Rajaram S, McGovern I, Tran V, et al. Cell-based manufacturing technology increases antigenic match of influenza vaccine and results in improved effectiveness. *Vaccines (Basel).* 2022;11(1):52. DOI: 10.3390/vaccines11010052.
14. Scorza F, Pardi N. New kids on the block: RNA-based influenza virus vaccines. *Vaccines (Basel).* 2018;6(2):20. DOI: 10.3390/vaccines6020020.
15. Zhuang X, Qi Y, Wang M, Yu N, Nan F, Zhang H, et al. mRNA vaccines encoding the ha protein of influenza a h1n1 virus delivered by cationic lipid nanoparticles induce protective immune responses in mice. *Vaccines (Basel).* 2020;8(1):123. DOI: 10.3390/vaccines8010123.
16. Reina J. The new generation of messenger RNA (mRNA) vaccines against influenza. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2023;41(5):301–4. DOI: 10.1016/j.eimce.2022.07.006.
17. Zhang H, Wang L, Compans R, Wang BZ. Universal influenza vaccines, a dream to be realized soon. *Viruses* 2014;6(5):1974–91. DOI: 10.3390/v6051974.
18. Ebrahimi SM, Tebianian M. Influenza A viruses: Why focusing on M2e-based universal vaccines. *Virus Genes.* 2011;42(1):1–8. DOI: 10.1007/s11262-010-0547-7.
19. Mei L, Song P, Tang Q, Shan K, Tobe RT, Selotlegeng L, et al. Changes in and shortcomings of control strategies, drug stockpiles, and vaccine development during outbreaks of avian influenza A H5N1, H1N1, and H7N9 among humans. *Biosci Trends.* 2013;7(2):64–76. PMID: 23612075.
20. Gao R, Cao B, Hu Y, Feng Z, Wang D, Hu W, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med.* 2013;368(20):1888–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1304459.
21. Deng L, Wang BZ. A perspective on nanoparticle universal influenza vaccines. *ACS Infect Dis.* 2018;4(12):1656–65. DOI: 10.1021/acscinfecdis.8b00206.
22. Uyeki TM, Hui DS, Zambon M, Wentworth DE, Monto AS. Influenza. *Lancet* 2022;400(10353):693–706. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00982-5.
23. Abelleira R, Ruano-Ravina A, Lama A, Barbeito G, Toubes ME, Domínguez-Antelo C, et al. Influenza A H1N1 community-acquired pneumonia: Characteristics and risk factors—A case-control study. *Can Respir J.* 2019;2019:4301039. DOI: 10.1155/2019/4301039.
24. Viasus D, Marinescu C, Villoslada A, Cordero E, Galvez-Acebal J, Farinas MC, et al. Community-acquired pneumonia during the first post-pandemic influenza season: A prospective, multicentre cohort study. *J Infect.* 2013;67(3):185–93. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.05.006.
25. Martínez A, Soldevila N, Romero-Tamarit A, Torner N, Godoy P, Rius C, et al. Risk factors associated with severe outcomes in adult hospitalized patients according to influenza type and subtype. *PLoS One* 2019;14(1):e0210353. DOI: 10.1371/journal.pone.0210353.
26. Reyes S, Montull B, Martínez R, Córdoba J, Molina JM, Martí V, et al. Risk factors of A/H1N1 etiology in pneumonia and its impact on mortality. *Respir Med.* 2011;105(9):1404–11. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.04.011.
27. Wong SS, Webby RJ. Traditional and new influenza vaccines. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(3):476–92. DOI: 10.1128/CMR.00097-12.
28. Lee S, Ryu JH. Influenza viruses: Innate immunity and mRNA vaccines. *Front Immunol.* 2021;12:710647. DOI: 10.3389/fimmu.2021.710647.



29. Vogel AB, Lambert L, Kinnear E, Busse D, Erbar S, Reuter KC, et al. Self-amplifying RNA vaccines give equivalent protection against influenza to mRNA vaccines but at much lower doses. *Mol Ther*. 2018;26(2):446–55. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.11.017.
30. Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a transformative technology for vaccine development to control infectious diseases. *Mol Ther*. 2019;27(4):757–72. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.01.020.
31. Verbeke R, Hogan MJ, Lore K, Pardi N. Innate immune mechanisms of mRNA vaccines. *Immunity*. 2022;55(11):1993–2005. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.10.014.
32. Heine A, Juranek S, Brossart P. Clinical and immunological effects of mRNA vaccines in malignant diseases. *Mol Cancer*. 2021;20(1):52. DOI: 10.1186/s12943-021-01339-1.
33. Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: Modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(4):195–7. DOI: 10.1038/s41577-021-00526-x.
34. Pardi N, Hogan MJ, Naradikian MS, Parkhouse K, Cain DW, Jones L, et al. Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses. *J Experimental Med*. 2018;215(6):1571–88. DOI: 10.1084/jem.20171450.
35. Shannon I, White CL, Murphy A, Qiu X, Treanor JJ, Nayak JL. Differences in the influenza-specific CD4 T cell immunodominance hierarchy and functional potential between children and young adults. *Sci Rep*. 2019;9(1):791. DOI: 10.1038/s41598-018-37167-5.
36. Pecetta S, Rappuoli R. mRNA, the beginning of a new influenza vaccine game. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119(50):e2217533119. DOI: 10.1073/pnas.2217533119.
37. Arevalo CP, Bolton MJ, Le Sage V, Ye N, Furey C, Muramatsu H, et al. A multivalent nucleoside-modified mRNA vaccine against all known influenza virus subtypes. *Science*. 2022;378(6622):899–904. DOI: 10.1126/science.abm0271.
38. Russell CA, Fouchier RAM, Ghaswalla P, Park Y, Vivic N, Ananworanich J, et al. Seasonal influenza vaccine performance and the potential benefits of mRNA vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20(1):2336357. DOI: 10.1080/21645515.2024.2336357.
39. Pardi N, Parkhouse K, Kirkpatrick E, McMahon M, Zost SJ, Mui BL, et al. Nucleoside-modified mRNA immunization elicits influenza virus hemagglutinin stalk-specific antibodies. *Nat Commun*. 2018;9(1):3361. DOI: 10.1038/s41467-018-05482-0.
40. Lutz J, Lazzaro S, Habbedine M, Schmidt KE, Baumhof P, Mui BL, et al. Unmodified mRNA in LNPs constitutes a competitive technology for prophylactic vaccines. *NPJ Vaccines*. 2017;2(1):29. DOI: 10.1038/s41541-017-0032-6.
41. Freyn AW, Ramos da Silva J, Rosado VC, Bliss CM, Pine M, Mui BL, et al. A multi-targeting, nucleoside-modified mRNA influenza virus vaccine provides broad protection in mice. *Molecular Therapy* 2020;28(7):1569–84. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.04.018.
42. Godoy P, Soldevila N, Martínez A, Godoy S, Jane M, Torner N, et al. Effectiveness of influenza vaccination and early antiviral treatment in reducing pneumonia risk in severe influenza cases. *Vaccines (Basel)*. 2024;12(2):173. DOI: 10.3390/vaccines12020173.
43. van de Ven K, Lanfermeijer J, van Dijken H, Muramatsu H, Vilas Boas de Melo C, Lenz S, et al. A universal influenza mRNA vaccine candidate boosts T cell responses and reduces zoonotic influenza virus disease in ferrets. *Sci Adv*. 2022;8(50):eadc9937. DOI: 10.1126/sciadv.adc9937.
44. Chivukula S, Plitnik T, Tibbitts T, Karve S, Dias A, Zhang D, et al. Development of multivalent mRNA vaccine candidates for seasonal or pandemic influenza. *NPJ Vaccines*. 2021;6(1):153. DOI: 10.1038/s41541-021-00420-6.
45. Wrammert J, Koutsouanos D, Li GM, Edupuganti S, Sui J, Morrissey M, et al. Broadly cross-reactive antibodies dominate the human B cell response against 2009 pandemic H1N1 influenza virus infection. *J Experiment Med*. 2011;208(1):181–93. DOI: 10.1084/jem.20101352.
46. Dong C, Zhu W, Wei L, Kim JK, Ma Y, Kang SM, et al. Enhancing cross-protection against influenza by heterologous sequential immunization with mRNA LNP and protein nanoparticle vaccines. *Nat Commun*. 2024;15(1):5800. DOI: 10.1038/s41467-024-50087-5.
47. Rudan I, O'Brien KL, Nair H, Liu L, Theodoratou E, Qazi S, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: Estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J Glob Health*. 2013;3(1):010401. DOI: 10.7189/jogh.03.010401.
48. Garenne M, Ronsmans C, Campbell H. The magnitude of mortality from acute respiratory infections in children under 5 years in developing countries. *World Health Stat Q*. 1992;45(2–3):180–91. PMID: 1462653.
49. Howie SRC, Murdoch DR. Global childhood pneumonia: The good news, the bad news, and the way ahead. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e4–5. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30446-7.
50. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):1191–210. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4.
51. Verhoeven D. Influence of immunological maturity on respiratory syncytial virus-induced morbidity in young children. *Viral Immunol*. 2019;32(2):76–83. DOI: 10.1089/vim.2018.0121.
52. Arif F. Updated recommendations of Rcoq on prevention of early onset neonatal group B Streptococcus infection. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2018;30(3):490. PMID: 30465394.



53. Berman-Rosa M, O'Donnell S, Barker M, Quach C. Efficacy and effectiveness of the PCV-10 and PCV-13 vaccines against invasive pneumococcal disease. *Pediatrics* 2020;145(4):e20190377. DOI: 10.1542/peds.2019-0377
54. Chapman R, Sutton K, Dillon-Murphy D, Patel S, Hilton B, Farkouh R, et al. Ten year public health impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in infants: A modelling analysis. *Vaccine* 2020;38(45):7138–45. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.08.068.
55. Tereziu S, Minter DA. Pneumococcal vaccine [Internet]. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK507794/>.
56. Klugman KP, Chien YW, Madhi SA. Pneumococcal pneumonia and influenza: A deadly combination. *Vaccine*. 2009;27(suppl 3):C9–14. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.06.007.
57. Ananworanich J, Lee IT, Ensz D, Carmona L, Schaefer K, Avanesov A, et al. Safety and immunogenicity of mRNA-1010, an investigational seasonal influenza vaccine, in healthy adults: Final results from a phase 1/2 randomized trial. *J Infect Dis*. 2025;231(1):e113-22. DOI: 10.1093/infdis/jiae329.
58. Musher D. Patient education: Pneumonia prevention in adults (Beyond the Basics). 2020.