



# Prediksi Kompleksitas Mutasi Virus Influenza dalam Pengembangan Vaksin yang Efektif untuk Anak

**Birgitta Priscilla,<sup>1</sup> Benedictus Benedictus,<sup>2,3</sup> Bernie Endyarni Medise<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Depok, <sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, <sup>3</sup>Rumah Sakit Islam Jakarta Sukapura, Jakarta,

<sup>4</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia –RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Infeksi virus influenza umum terjadi pada populasi segala usia. Vaksinasi merupakan tindakan paling efektif untuk mencegah infeksi. Akan tetapi, virus influenza dapat melakukan *antigenic drift* yang menyebabkan virus dapat bermutasi dalam hitungan bulan. Oleh karena itu, prediksi evolusi virus influenza berperan penting dalam memastikan efek perlindungan vaksin agar dapat memilih jenis vaksin yang tepat. *Stacking model*, *convolutional neural network (CNN) model*, *Gaussian processes vector autoregressive*, dan *susceptible-exposed-infectious-removed (SEIR) model* dapat digunakan untuk memprediksi varian antigenik virus influenza. Berbagai model dan pendekatan modern telah digunakan untuk meningkatkan efikasi dan relevansi strategi vaksinasi, seperti *influenza antigenic variants (IAV)-CNN model*, *sequence-based antigenic distance approach (SBA)*, dan *ensemble of nonlinear regression models*.

**Kata Kunci:** Influenza, mutasi virus, vaksin.

## ABSTRACT

Influenza virus infection is common in populations of all ages. Vaccination is the most effective measure to prevent infection. However, influenza viruses are prone to antigenic drift, causing the virus to mutate within a few months. Predicting influenza virus evolution plays a crucial role in ensuring the protective effect of vaccines, allowing for the selection of the appropriate vaccine type. Stacking models, convolutional neural network (CNN) models, Gaussian processes vector autoregressive models, and susceptible-exposed-infectious-removed (SEIR) models can predict influenza virus antigenic variants. Various modern models and approaches, such as influenza antigenic variants (IAV)-CNN models, sequence-based antigenic distance approach (SBA), and ensemble of nonlinear regression models, have been used to improve the efficacy and relevance of vaccination strategies. **Birgitta Priscilla, Benedictus Benedictus, Bernie Endyarni Medise. Prediction of Influenza Virus Mutational Complexity in the Development of Effective Vaccines for Children.**

**Keywords:** Influenza, virus mutational, vaccine.



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

## Pendahuluan

Infeksi virus influenza umum terjadi pada segala usia. Epidemi influenza dapat muncul pada waktu yang berbeda-beda sepanjang tahun di daerah subtropis dan tropis. Sebagian besar infeksi virus influenza umumnya hanya bergejala ringan dan dapat sembuh sendiri; hanya sebagian kecil infeksi yang dapat menimbulkan gejala serius hingga memerlukan rawat inap. Tingkat keparahan klinis cenderung meningkat seiring dengan bertambahnya usia dan dipengaruhi oleh kondisi medis yang mendasarinya.<sup>1</sup>

Epidemi musiman influenza dapat menjadi

ancaman bagi kesehatan masyarakat global. Dalam satu abad terakhir, telah terjadi 4 pandemi influenza dalam rentang waktu 10-50 tahun dan menyebabkan hingga lima puluh juta kematian.<sup>2</sup> Sekitar 10% infeksi influenza musiman terjadi pada anak-anak berusia di bawah 5 tahun, yang menyebabkan 870.000 pasien anak dirawat inap di seluruh dunia. Meskipun tingkat morbiditas dan mortalitas pada anak lebih rendah dibandingkan dengan orang yang lebih tua, anak usia kurang dari 2 tahun memiliki sistem kekebalan tubuh yang belum matang sehingga berisiko tinggi terjangkit infeksi influenza. Selain itu, risiko penularan pada anak cukup tinggi.<sup>3</sup>

Ancaman terbesar epidemi influenza adalah ketidakpastian waktu, lokasi, dan strain virus penyebab. Penyebaran penyakit menular ini tidak hanya membahayakan kesehatan pasien, tetapi juga meningkatkan pengeluaran biaya keluarga. Penyebaran penyakit ini juga dapat meningkatkan kebutuhan alat dan obat medis sehingga membebani infrastruktur layanan kesehatan. Oleh karena itu, dibutuhkan tindakan pencegahan dan pengendalian penyakit yang efektif untuk mengurangi dampak negatif lebih lanjut.<sup>2,3</sup>

Vaksinasi merupakan tindakan paling efektif untuk mencegah infeksi; dan dalam beberapa

**Alamat Korespondensi** email: [birgitta.priscilla55@gmail.com](mailto:birgitta.priscilla55@gmail.com)



tahun terakhir vaksin influenza telah menjadi vaksin yang paling sering digunakan di dunia.<sup>1</sup>

Sebagian besar manusia terinfeksi virus influenza pada usia 3-4 tahun dan akan terinfeksi virus influenza dengan strain berbeda di sepanjang hidupnya. Infeksi berulang di kemudian hari dapat meningkatkan titer antibodi terhadap strain virus yang ditemui pada masa kanak-kanak melalui proses *original antigenic sin* (OAS). Riwayat kekebalan dan paparan pada masa kanak-kanak dapat memengaruhi efektivitas vaksin. Oleh karena itu, pengenalan virus melalui vaksinasi pada masa anak penting untuk membangun memori pada sistem imun.<sup>4</sup>

Salah satu ciri khas virus influenza adalah dapat melakukan *antigenic drift* yang menyebabkan virus dapat bermutasi dalam hitungan bulan, termasuk pada struktur virus yang berpengaruh terhadap kemampuan sistem kekebalan tubuh untuk mendeteksi virus. Proses tersebut membantu virus untuk menginfeksi inang yang baru dan menyebar ke populasi yang sebelumnya telah memiliki kekebalan terhadap influenza.<sup>5</sup>

Untuk mengimbangi *antigenic drift* tersebut, komposisi vaksin influenza perlu terus diperbarui. Para ilmuwan di World Health Organization (WHO) bertemu 2 kali setahun untuk memprediksi strain yang dapat mendominasi di tahun berikutnya.<sup>5</sup>

Akan tetapi, virus influenza memiliki tingkat mutasi yang tinggi. Proses mutasi tersebut dapat terjadi dalam rentang waktu 6 bulan saja, sehingga kemungkinan munculnya strain influenza baru selain strain vaksin yang telah ditentukan dapat terjadi. Hal ini berakibat buruk karena penyimpangan antigenik dapat menyebabkan ketidakcocokan antara strain vaksin yang direkomendasikan dengan virus influenza yang menyebar di tengah masyarakat. Selain itu, proses isolasi dan karakterisasi sekuens antigen dari virus memerlukan sumber daya yang besar. Proses pengumpulan dan analisis sampel virus influenza tidak mudah, sehingga terbatasnya sampel varian antigenik mengakibatkan varian yang muncul sebelum rapat WHO tidak masuk dalam analisis laboratorium.<sup>6</sup>

Oleh karena itu, prediksi evolusi virus influenza berperan penting dalam memastikan efek

perlindungan vaksin agar dapat memilih jenis vaksin yang benar. Pendekatan dengan berbagai pemodelan dinamis dapat digunakan dalam mempertimbangkan strain vaksin tersebut.<sup>7</sup>

#### Pengumpulan Data Strain Virus Influenza dalam Pengembangan Vaksin

Saat ini pengumpulan data strain influenza menggunakan teknologi komputasional yang dapat menganalisis sekuens antigenik dan genomik virus influenza.<sup>8</sup> Dengan pengumpulan data tersebut, peneliti dapat melacak evolusi dan memahami pergeseran antigenik dari virus influenza sehingga dapat membuat vaksin baru yang lebih efektif.<sup>9-11</sup>

Kolaborasi global telah dilakukan untuk memantau rantai virus influenza yang bersirkulasi tersebut. Pengawasan global meliputi pengawasan virologis, pengawasan kasus influenza, dan pengawasan program vaksinasi. WHO, melalui *Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS), merupakan koordinator untuk pengawasan ini.<sup>12</sup>

Pengawasan virologis dapat dilakukan dengan melakukan deteksi virus menggunakan *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) untuk kemudian diseleksi dan dianalisis. Untuk meningkatkan cakupan representatif, spesimen dapat diperoleh setiap tahun dari berbagai tempat dan pasien dengan tingkat keparahan klinis berbeda. Meskipun demikian, pengawasan kasus influenza cenderung sulit karena banyaknya kasus yang tidak terdiagnosis. Oleh karena itu, selain mengumpulkan data kasus influenza yang telah terdeteksi serta tingkat mortalitasnya, data tidak langsung seperti tingkat penjualan obat influenza dapat dicatat sebagai bagian dari pengawasan kasus. Pengawasan vaksin juga perlu dilakukan mengingat seringnya reformulasi vaksin sehingga dibutuhkan data efektivitas vaksin tersebut. Selain melalui jumlah kasus dan mortalitas, efek samping vaksin juga dapat dinilai untuk melihat tingkat keamanan vaksin.<sup>12</sup>

#### Metode Analisis Strain Virus Influenza

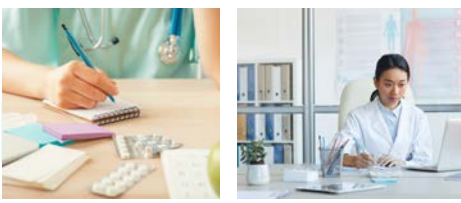
Evolusi virus dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara mutasi genetik, respons imun inang, dan epidemiologi. Oleh karena itu, proses evolusi dapat ditelusuri melalui profil genetik dan antigenik virus yang dapat diamati pada populasi inang. Virus influenza

dapat berevolusi melalui penyimpangan antigenik pada dua protein permukaan, yakni *hemagglutinin* (HA) dan *neuraminidase* (NA), yang merupakan komponen imunofungsional utama pada vaksin influenza. Penelitian menunjukkan bahwa mutasi epitop HA memiliki peran dominan dalam mengkarakterisasi perubahan antigenik virus. Selain itu, evolusi virus juga sangat dipengaruhi oleh mutasi epistatik atau efek interferensi, membuat prediksi mutasi menjadi lebih sulit akibat adanya dinamika evolusi yang tidak seragam di berbagai wilayah dan waktu.<sup>7</sup>

Terdapat beberapa metode analitik primer untuk menilai karakteristik antigen virus influenza, yakni uji serologis dan *antigenic cartography*. Uji serologis meliputi *hemagglutination inhibition*, *mass spectrometry* (MS) *immunoassay*, *neuraminidase inhibition*, *enzyme-linked leptin assay* (ELLA), *neutralization assays*, dan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Akan tetapi, metode ini membutuhkan virus dalam jumlah besar, sehingga virus hidup perlu diisolasi dan diperbanyak di sel lain seperti pada *Madin-Darby canine kidney* (MDCK) atau embrio telur ayam.<sup>6</sup>

*Hemagglutination assay* merupakan metode yang menggunakan pengikatan antara virus influenza dengan reseptor glikan asam sialat eritrosit, sehingga mengakibatkan aglutinasi antar eritrosit. Kemampuan virus influenza dalam mengaglutinasi eritrosit tersebut dapat dijadikan sebagai parameter kuantitas virus, yaitu dengan cara menentukan dilusi maksimal virus melalui aglutinasi eritrosit yang terlihat. Antibodi dapat menghambat aglutinasi eritrosit dengan cara berikatan pada HA *antibodies binding site* (ABSs) pada *receptor binding site* (RBS). *Hemagglutination inhibition* (HI) *assay* dapat mengukur kesamaan antara antigen influenza dengan antigen acuan (seperti serum strain vaksin saat ini) melalui reaksi imunologis antara antigen dengan antiserum acuan.<sup>6</sup>

Untuk mengatasi kekurangan HI *assay* dalam detail molekular, *mass spectrometry* (MS) *immunoassay* mengevaluasi antigenisitas virus influenza dengan menggunakan antibodi monoklonal. Pemeriksaan ini menggunakan perbandingan antara spektrum massa *matrix-assisted laser desorption ionization* (MALDI) yang diperoleh dari pemecahan proteolitik seluruh bagian virus atau antigen secara terpisah, baik dengan maupun tanpa



antibodi. Pemeriksaan ini tidak hanya menilai karakterisasi antigenisitas epitope tertentu, tetapi juga struktur primer antigen virus. *MS assay* dapat mencegah terjadinya perubahan antigenisitas selama imobilisasi. Kelemahan pemeriksaan ini adalah antigenisitas hanya dapat dianalisis pada target epitope yang diberi antibodi monoklonal.<sup>6</sup>

Tidak seperti *hemagglutination assay* yang memediasi penempelan pada reseptor, *neuraminidase* dapat memotong *N-acetylneuraminic acid* dari virus sehingga virus dapat dilepaskan dan menginfeksi sel. *Neuraminidase assay* dapat dibentuk menjadi subtype dengan menggunakan spesifisitas antibodi terhadap influenza. Suseptibilitas virus influenza terhadap obat antiviral juga dapat ditentukan melalui *neuraminidase inhibition (NI) assay* yang dapat menghitung jumlah asam sialat yang dipecah oleh *neuraminidase*. Akan tetapi, *NI assay* masih memiliki kekurangan karena membutuhkan tabung kaca individual dan bahan kimia beracun, seperti *arsenite* dan *2-thiobarbituric acid*. *NI assay* juga tidak dapat mendeteksi antigenisitas *neuraminidase* ketika *antigenic drift* terjadi pada permukaan lateral kepala *neuraminidase* dan menghambat pengikatan antibodi monoklonal anti-NA. Oleh karena itu, *NI assay* jarang digunakan untuk menilai antigenisitas influenza.<sup>6</sup>

ELLA dapat mengatasi kekurangan *NI assay* dengan menilai titer NI, sehingga meningkatkan skalabilitas dan keamanannya. ELLA juga tidak menggunakan tabung gelas individu, tetapi pelat 96 sumur yang dilapisi oleh *fetuin* sebagai substrat *neuraminidase*. Pemanasan kemudian dilakukan untuk menghilangkan inhibitor *neuraminidase* nonspesifik, diikuti dengan titrasi virus untuk mengoptimalkan sensitivitas pengujian. Reaktivitas ELLA dinilai dari jumlah populasi sel, sehingga lebih akurat ketika populasi bersifat homogen. Pada populasi sel heterogen, pengujian ini hanya dapat menampilkan *α-D-galactopyranosyl* pada permukaan.<sup>6</sup>

Metode selanjutnya, yakni *neutralization assay*, bermanfaat untuk menguji kemampuan antibodi dalam menetralkan infeksi virus. Untuk mengevaluasi komponen antigenik virus, serangkaian dilutan serum diinkubasi dengan virus untuk mengikat virus tersebut dan antibodi kemudian diinokulasi di dalam sel atau embrio telur ayam. Virus yang memiliki

komponen antigen serupa diharapkan memiliki hasil yang sama pada *neutralization assay*. Berbeda dengan *HI assay*, *neutralization assay* tidak hanya melihat *subdomain* kepala, tetapi juga *subdomain* batang HA dan NA.<sup>6</sup>

Pada pemeriksaan lain, yaitu ELISA tidak langsung (indirek), virus, atau protein rekombinan dibutuhkan pada pelat mikrotiter untuk kemudian ditambahkan dengan serum, yaitu antibodi sekunder HA terkonjugasi enzim, serta substrat yang berfungsi dalam kuantifikasi kolorimetri. Kekuatan pengikatan antibodi dapat dikuantifikasi dan dibandingkan antara antigen dan serum. Keterbatasan utama ELISA adalah dapat terjadinya kontaminasi substrat, pencucian yang kurang baik, dan reaktivitas silang, sehingga menyebabkan hasil *false positive* atau *false negative*. Meskipun begitu, ELISA dapat digunakan untuk menilai isotipe dan subkelas imunoglobulin, seperti IgM, IgA, dan IgG yang bermanfaat dalam menilai respons imun humoral. Akan tetapi, antigenisitas virus influenza tidak berkaitan dengan imunoglobulin lain selain IgG.<sup>6</sup>

Meskipun memiliki banyak manfaat, uji serologis juga memiliki beberapa kelemahan, seperti memerlukan tenaga kerja yang banyak, tidak konsisten di seluruh laboratorium, tidak tersedia secara luas, dan sulit diinterpretasi. Oleh karena itu, pengukuran fenotip hanya tersedia untuk sebagian kecil virus. Model filogenetik yang mencakup data serologis dan data sekuens pun kemudian dibuat agar dapat memprediksi ribuan strain yang informasi serologinya tidak tersedia. Kini telah terdapat platform bagi para ilmuwan untuk melacak evolusi patogen secara *real-time*. Melalui platform tersebut, pemilihan strain dapat menjadi lebih sistematis dan terbuka serta dapat membantu prediksi strain baru.<sup>5</sup>

*Antigenic cartography* selanjutnya dibuat dan sering digunakan bersama uji serologis. *Antigenic cartography* dapat memvisualisasikan keragaman antigen berdasarkan data serologis. Jarak antigen dihitung dengan menggunakan jarak berpasangan antar virus yang berdekatan secara temporal. Umumnya, setiap garis horizontal atau vertikal merepresentasikan jarak satu unit antigen yang sesuai dengan 2 kali lipat perbedaan dalam titer serologis. Karena berasal dari data serologis, *antigenic*

*cartography* bergantung pada data yang digunakan. Oleh karena itu, seleksi serum acuan sangat penting karena bias pada serum acuan dapat menyebabkan misinterpretasi antigen yang diuji. Potensi bias dapat makin meningkat jika menggunakan data serologis dimensi tinggi. Meskipun begitu, kini sudah terdapat metode untuk merekonstruksi data serologis untuk melihat ada atau tidaknya data yang hilang serta membuat penskalaan multidimensional, terutama pada data serologis tingkat tinggi.<sup>6</sup>

### Prediksi Varian Antigenik

Prediksi varian antigenik merupakan aspek penting dalam mengembangkan vaksin influenza, terutama untuk populasi anak. Para peneliti menggunakan berbagai model komputasi dan alat prediksi untuk mengidentifikasi posisi asam amino antigenik, memprediksi kluster antigenik, dan mengantisipasi munculnya strain influenza baru agar dapat meningkatkan efikasi vaksinasi?

Salah satu metode yang digunakan adalah menggunakan teknik komputasi seperti regresi linier multipel dan *machine learning* untuk memprediksi varian antigenik virus influenza.<sup>7</sup>

Selain penentuan posisi asam amino, integrasi data struktural pada pemodelan prediktif dapat membantu melihat pola persamaan antigenik antara virus yang bersirkulasi dengan strain vaksin sehingga dapat memprediksi varian antigenik dengan frekuensi tinggi.<sup>13</sup> Pengembangan *stacking model* dan *convolutional neural network (CNN) model* juga menunjukkan efektivitas prediksi varian antigenik virus influenza.<sup>14-16</sup>

Pemodelan ini dapat menggabungkan beberapa pola variasi dari berbagai periode untuk mengevaluasi antigenisitas strain influenza baru. Hal ini dapat membantu prediksi varian antigenik dominan secara akurat. Dengan memanfaatkan komputasi modern ini, para peneliti dapat mengidentifikasi kelompok antigenik dari urutan HA untuk memantau progresivitas mutasi virus influenza, sehingga membantu dalam penentuan rekomendasi vaksin.<sup>17,18</sup>

Terdapat pula metode *processes vector autoregressive* yang dapat digunakan untuk memprediksi waktu bivariabel. Gabungan antara *recurrent neural network (RNN)-based*



*time series model* dengan *Gaussian copula process output model* yang memiliki struktur kovarians tingkat rendah dapat mengurangi kompleksitas komputasi dan menangani distribusi marginal non-Gaussian sehingga dapat mengurangi jumlah parameter. Dengan begitu, model korelasi dari ribuan waktu yang berbeda dapat dibuat.<sup>19</sup>

Model lainnya seperti *susceptible-exposed-infectious-removed* (SEIR) model yang menilai transmisi dinamik terindikator terhadap indeks evolusi lanjutan dapat menggabungkan berbagai faktor seperti data transkriptomik. Metode ini telah dicoba oleh Du, *et al*, yang menghubungkan rangkaian asam amino dari epitop HA dengan model transmisi dari virus influenza H3N2 musiman. Dengan menggunakan series waktu insiden H3N2 dalam 10 tahun, mereka dapat mendemonstrasikan prediksi yang akurat untuk musim influenza pada tahun 2016/2017.<sup>19</sup>

#### Seleksi Strain Vaksin

Untuk menilai efisiensi galur rekombinan dalam pengembangan vaksin influenza hidup, karakteristik biologis dari virus influenza perlu dipertimbangkan. Faktor-faktor seperti ketahanan terhadap suhu, ketahanan terhadap *inhibitor*, dan spesifisitas reseptor dapat menentukan efektivitas strain vaksin dalam melawan influenza.<sup>20</sup>

Proses pencampuran materi genetik virus influenza yang berbeda, yakni rekombinasi, merupakan mekanisme yang signifikan dalam menghasilkan virus influenza baru dengan karakteristik biologis yang berbeda. Dengan memahami potensi rekombinasi ini, beragam strain dapat diciptakan dan berperan dalam pemilihan kandidat vaksin yang efektif.<sup>20</sup>

#### Penggunaan Strategi Penyederhanaan Kompleks Asam Amino dalam Pengembangan Vaksin

Strategi analisis melalui pengkodean ganda menggunakan algoritma asam amino

tereduksi dan basis data indeks asam amino sudah mulai dikembangkan dalam pembuatan vaksin. Metode inovatif ini, yang dikenal sebagai *AAindex*, telah menunjukkan keberhasilan dalam pemodelan evolusi antigenik influenza.<sup>21</sup>

Dengan mengelompokkan asam amino berdasarkan sifat-sifatnya, rangkaian kode asam amino tereduksi dapat dibuat untuk mengidentifikasi fungsi atau struktur protein tanpa menghilangkan informasi penting.<sup>22</sup>

Pengelompokan asam amino ini juga dapat mengurangi kompleksitas sekuens protein dan telah terbukti efektif dalam berbagai aplikasi komputasi biologi.<sup>23</sup>

Penelitian telah mengindikasikan bahwa sekuens asam amino tereduksi memiliki potensi diskriminatif yang cukup baik untuk mendeteksi homologi rangkaian sekuens dan mengenali struktur, terutama pada asam amino yang memiliki karakter yang sama selama pencarian sekuens.<sup>24,25</sup>

Selain itu, penggunaan sekuens asam amino tereduksi telah terbukti dapat mengurangi efek kesalahan spesifikasi dan ketidaktepatan model, terutama dalam pengambilan kesimpulan filogenetik.<sup>26</sup>

Pada desain vaksin influenza, selektivitas sekuens dengan *reduced alphabet Markov model* (RAMM) telah terbukti efektif untuk meningkatkan muatan epitop imunodominan dari protein influenza hemagglutinin H3.<sup>27</sup>

Pendekatan ini menunjukkan adanya manfaat pengurangan sekuens asam amino untuk melihat evolusi molekuler dan karakteristik dasar asam amino yang berperan dalam struktur dan fungsi protein.<sup>28</sup>

#### Pemanfaatan Teknologi Kecerdasan Buatan dan Analisis Sistemik dalam Pengembangan Vaksin

Berbagai model dan pendekatan modern

telah digunakan untuk meningkatkan efikasi dan relevansi strategi vaksinasi. Metodologi ini sangat penting dalam melacak evolusi antigenik, memprediksi varian antigenik, dan meningkatkan tingkat vaksinasi di antara pasien anak. Salah satu metode yakni *influenza antigenic variants* (IAV)-CNN model menggunakan sistem kecerdasan buatan berbasis CNN 2 dimensi untuk memprediksi varian antigenik virus influenza A dan dapat membantu identifikasi strain yang relevan untuk pengembangan vaksin.<sup>15</sup>

Penggunaan model lain seperti PREDAC-CNN juga dapat melacak kelompok antigenik virus influenza A musiman dan memberikan informasi mengenai evolusi antigenik virus tersebut.<sup>14</sup>

Pendekatan lain, yakni *sequence-based antigenic distance approach* (SBA), dapat memperkirakan jarak antigenik berdasarkan sekuens protein hemagglutinin yang berpengaruh terhadap peningkatan akurasi hubungan antigenik.<sup>29</sup>

Selain penggunaan teknologi kecerdasan buatan, metode analisis sistemik seperti *ensemble of nonlinear regression models* juga dapat digunakan untuk mengintegrasikan data genotip dan fenotip, sehingga dapat meningkatkan akurasi perkiraan evolusi influenza dan membantu pemilihan galur vaksin yang optimal.<sup>30</sup>

#### Simpulan

Dalam pengembangan vaksin influenza, perkembangan mutasi virus merupakan aspek penting yang harus dipertimbangkan. Pengumpulan data, metode analisis strain, dan penggunaan model prediksi dengan memanfaatkan teknologi komputasi menjadi sangat penting. Penyederhanaan kompleksitas materi genetik virus influenza dalam memprediksi strain yang dapat muncul pada masa mendatang akan sangat membantu pembuatan vaksin baru yang lebih tepat sasaran dan efektif, terutama untuk populasi pediatrik yang masih sangat rentan.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Ryu S, Cowling BJ. Human influenza epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021;11(12):a038356. DOI: 10.1101/cshperspect.a038356.
- Barbieri E, Porcu G, Dona D, Cavagnis S, Cantarutti L, Scamarcia A, et al. Epidemiology and burden of influenza in children 0–14 years over ten consecutive seasons in Italy. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(12):e440–6. DOI: 10.1097/INF.0000000000004090.
- Yang L, Zhang T, Han X, Yang J, Sun Y, Ma L, et al. Influenza epidemic trend surveillance and prediction based on search engine data: Deep learning model study. *J Med Internet Res*. 2023;25:e45085. DOI: 10.2196/45085.



4. Gouma S, Anderson EM, Hensley SE. Challenges of making effective influenza vaccines. *Annu Rev Virol.* 2020;7(1):495–512. DOI: 10.1146/annurev-virology-010320-044746.
5. Perofsky AC, Nelson MI. The challenges of vaccine strain selection. *eLife.* 2020;9:e62955. DOI: 10.7554/eLife.62955.
6. Wang Y, Tang CY, Wan XF. Antigenic characterization of influenza and SARS-CoV-2 viruses. *Anal Bioanal Chem.* 2022;414(9):2841–81. DOI: 10.1007/s00216-021-03806-6.
7. Lou J, Liang W, Cao L, Hu I, Zhao S, Chen Z, et al. Predictive evolutionary modelling for influenza virus by site-based dynamics of mutations. *Nat Commun.* 2024;15(1):2546. DOI: 10.1038/s41467-024-46918-0.
8. Steinbruck L, Klingen TR, McHardy AC. Computational prediction of vaccine strains for human influenza A (H3N2) viruses. *J Virol.* 2014;88(20):12123–32. DOI: 10.1128/JVI.01861-14.
9. Lee HS, Noh JY, Song JY, Cheong HJ, Choi WS, Jeong HW, et al. Molecular genetic characteristics of influenza A virus clinically isolated during 2011–2016 influenza seasons in Korea. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018;12(4):497–507. DOI: 10.1111/irv.12549.
10. McHardy AC, Adams B. The role of genomics in tracking the evolution of influenza A virus. *PLoS Pathog.* 2009;5(10):e1000566. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000566.
11. Qiu X, Duvvuri VR, Bahl J. Computational approaches and challenges to developing universal influenza vaccines. *Vaccines* 2019;7(2):45. DOI: 10.3390/vaccines7020045.
12. Ciancio BC, Kramarz P. Surveillance for seasonal and novel influenza viruses. In: M'ikanatha NM, Iskander JK, editors. *Concepts and methods in infectious disease surveillance.* 1st Ed. Wiley; 2014. pp. 41–57.
13. Harvey WT, Davies V, Daniels RS, Whittaker L, Gregory V, Hay AJ, et al. A Bayesian approach to incorporate structural data into the mapping of genotype to antigenic phenotype of influenza A(H3N2) viruses. *PLoS Comput Biol.* 2023;19(3):e1010885. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1010885.
14. Meng J, Liu J, Song W, Li H, Wang J, Zhang L, et al. PREDAC-CNN: Predicting antigenic clusters of seasonal influenza A viruses with convolutional neural network. *Brief Bioinform.* 2024;25(2):bbae033. DOI: 10.1093/bib/bbae033.
15. Yin R, Thwin NN, Zhuang P, Lin Z, Kwok CK. IAV-CNN: A 2D convolutional neural network model to predict antigenic variants of influenza A virus. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform.* 2022;19(6):3497–506. DOI: 10.1109/TCBB.2021.3108971.
16. Yin R, Tran VH, Zhou X, Zheng J, Kwok CK. Predicting antigenic variants of H1N1 influenza virus based on epidemics and pandemics using a stacking model. *PLoS One.* 2018;13(12):e0207777. DOI: 10.1371/journal.pone.0207777.
17. Cai Z, Zhang T, Wan XF. A computational framework for influenza antigenic cartography. *PLoS Comput Biol.* 2010;6(10):e1000949. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000949.
18. Du X, Dong L, Lan Y, Peng Y, Wu A, Zhang Y, et al. Mapping of H3N2 influenza antigenic evolution in China reveals a strategy for vaccine strain recommendation. *Nat Commun.* 2012;3(1):709. DOI: 10.1038/ncomms1710.
19. Liang J, Zeng Z, Li Q, Guan W, Yang Z, Hon C. Challenge on prediction of influenza virus and SARS-CoV-2 virus co-circulation. *Interdisciplinary Med.* 2023;1(2):e20220006. DOI: 10.1002/INMD.20220006.
20. Steel J, Lowen AC. Influenza A virus reassortment. In: Compans RW, Oldstone MBA, editors. *Influenza pathogenesis and control - Volume I.* Cham: Springer Internat Publ; 2014. pp. 377–401.
21. Forghani M, Firstkov AL, Alyannezhadi MM, Danilenko DM, Komissarov AB. Reduced amino acid alphabet-based encoding and its impact on modeling influenza antigenic evolution. *Russian J Infect Immunity.* 2022;12(5):837–49. DOI: 10.15789/2220-7619-RAA-1968.
22. Yan C, Hu J. A hidden markov model approach to identifying HTH motifs using protein sequence and predicted solvent accessibility. 2006 IEEE Symposium on Computational Intelligence and Bioinformatics and Computational Biology [Internet]. 2006 [cited 2024 Aug 16];1–7. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/4133147/>.
23. Beckstette M, Homann R, Giegerich R, Kurtz S. Fast index based algorithms and software for matching position specific scoring matrices. *BMC Bioinformatics* 2006;7(1):389. PMID: 16930469.