

PENTINGNYA VAKSINASI INFLUENZA RUTIN: SEBUAH PELAJARAN DARI DATA EVOLUSI VIRUS H3N2 DI INDONESIA TAHUN 2005-2019

Giovani Anggasta, Erick Sidarta

Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Indonesia
Departemen Biologi, Universitas Tarumanagara, Indonesia
Email: Giovani51199@gmail.com

Abstrak

Virus H3N2 menyebabkan terjadinya salah satu pandemi sejak kemunculannya pada tahun 1968 yang mengakibatkan lebih dari satu juta kematian di seluruh dunia. Hal ini disebabkan oleh adanya evolusi virus, di mana pada evolusi tersebut terjadi perubahan pada gen hemagglutinin (HA) dan neuraminidase (NA) sebagai dua glikoprotein permukaan yang berperan penting sebagai target utama dari sistem imun pejamu. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pentingnya melakukan vaksinasi influenza rutin yang dibuktikan dari data evolusi virus H3N2 di Indonesia dengan melihat perubahan HA NA dan efeknya terhadap antigenisitas, di mana antigenisitas mempengaruhi kemampuan antibodi untuk mengenali virus influenza yang telah bermutasi. Terdapat 133 data HA dan 130 NA yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian yang dikumpulkan dari bank data GISAID, lalu diolah dengan metode *in silico* dengan pembuatan pohon filogenetik menggunakan software MEGA-X dan prediksi antigenisitas menggunakan server IEDB dan Vaxijen 2.0. Pada penelitian ini terdapat evolusi pada gen HA dan NA dari virus H3N2 di Indonesia dari tahun 2005 sampai 2019 yang mengakibatkan munculnya berbagai varian epitop yang berbeda dari epitop sekuens ancestor. Di mana terdapat penurunan antigenisitas pada data gen HA dan NA tahun 2019 jika dibandingkan dengan sekuens ancestor. Penelitian ini membuktikan bahwa penting untuk melakukan vaksinasi influenza secara berkala yang dibuktikan dari adanya evolusi virus H3N2 berdasarkan adanya perubahan pada HA dan NA yang mengakibatkan adanya penurunan antigenisitas, sehingga memungkinkan virus masih terus berevolusi.

Kata kunci: Vaksin, Influenza, H3N2, Evolusi, Hemagglutinin, Neuraminidase, Antigenisitas

Abstract

Abstracts are made in two languages, English and Bahasa Indonesia. Abstract more about background, purpose, up to, the results of research, and manai research. Abstract contains up to 250 words, single write spaces with italics (Italics) for English abstracts. Below the abstract are listed keywords consisting of six words, where the first word is again the forward. Abstract in Indonesian can be a translation of an English translation. Tiff editor for abstract syncing for reasons of abstract content.

| | |
|----------------------|---|
| How to cite: | Giovani Anggasta, Erick Sidarta (2023) Pentingnya Vaksinasi Influenza Rutin: Sebuah Pelajaran Dari Data Evolusi Virus H3n2 di Indonesia Tahun 2005-2019, (8) 2, http://dx.doi.org/10.36418/syntax-literate.v8i2.11387 |
| E-ISSN: | 2548-1398 |
| Published by: | Ridwan Institute |

Keywords: *At least 3 words and a maximum of 6 words, (first word; second word; third word)*

Pendahuluan

Virus influenza merupakan salah satu dari sekian banyak virus yang sangat infeksius (Syakhsiyah, 2021). Berdasarkan pernyataan dari (WHO, 2019), terdapat sekitar 250.000 hingga 500.000 kematian karena infeksi virus ini setiap tahunnya di seluruh dunia. Influenza juga menjadi masalah kesehatan yang cukup serius dikarenakan dapat menyebabkan epidemi tahunan ataupun berpotensi menimbulkan pandemi secara global (Rasmaniar et al., 2020).

Virus influenza terbagi menjadi tiga tipe, yaitu virus influenza A, virus influenza B dan virus influenza C, di mana yang paling banyak menimbulkan virulensi maupun manifestasi penyakit yang parah adalah virus influenza tipe A (Garjito, 2013). Hal ini dikarenakan virus influenza tipe A memiliki banyak subtipe yang dibedakan berdasarkan hemagglutinin (HA) dan neuraminidase (NA) sebagai glikoprotein permukaan pada virus ini, di mana kedua komponen tersebut merupakan antigen yang berperan penting dalam proses pengenalan terhadap sistem imun (Zoa, 2014).

Salah satu subtipe yang pernah menimbulkan terjadinya epidemi dan pandemi, yaitu subtipe H3N2 (Santoso & Sidarta, 2021). Sejak tahun 1968, subtipe ini mulai bersirkulasi pada populasi manusia, di mana virus ini terus melakukan evolusi untuk melarikan diri dari pengenalan sistem imun pejamu, sehingga dapat menjaga kemampuannya dalam berfungsi dan tetap hidup (Frisca & Yusriani, 2020). Evolusi virus tersebut terjadi melalui *antigenic shift* dan *antigenic drift* (Firmansyah et al., 2022).

Pada *antigenic shift*, terjadi perubahan skala besar dari virus, di mana hal tersebut terjadi ketika terdapat dua subtipe virus yang berbeda menginfeksi sel pejamu yang sama, sehingga terjadi *genetic re-assortment* yang memunculkan subtipe baru dari virus tersebut, di mana subtipe baru ini dapat mengakibatkan terjadinya pandemi. Sedangkan pada *antigenic drift*, virus mengalami perubahan secara progresif pada urutan nukleotidanya, sehingga terjadi perubahan pada protein permukaan virus (Srihanto, Asmara, & Wibowo, 2015). Baik *antigenic shift* maupun *antigenic drift*, keduanya menimbulkan dampak pada kemampuan antibodi dalam mengenali virus (Ni Luh Putu Indi Dharmayanti, Hartawan, & Hewajuli, 2016).

Vaksin virus influenza yang diberikan setiap tahunnya dapat mengurangi risiko terjadinya morbiditas dan mortalitas, namun hal tersebut tergantung seberapa cocok *strain* pada vaksin yang digunakan dengan *strain* virus yang sedang beredar (Tim Penulis, 2019). Hal ini mendasari pentingnya melakukan vaksin influenza secara rutin setiap tahunnya sesuai rekomendasi WHO (Astuti, 2020).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pentingnya melakukan vaksinasi influenza rutin yang dibuktikan dari data evolusi virus H3N2 di Indonesia dengan melihat perubahan HA dan NA serta efeknya terhadap antigenisitas, di mana antigenisitas mempengaruhi kemampuan antibodi dalam mengenali virus influenza yang telah

bermutasi (Susilo et al., 2022). Namun melakukan eksperimental mengenai hal tersebut dianggap sangat rumit, sehingga terdapat metode baru untuk memprediksi antigenisitas dengan cara yang dianggap lebih praktis, yaitu dengan metode analisa bioinformatika atau metode *in silico* (Afifudin, 2021).

Metode Penelitian

Pengumpulan Sampel

Sampel pada penelitian ini dikumpulkan dari bank data *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID) sebanyak 133 data HA dan 130 data NA, di mana kriteria inklusi untuk data sekunder tersebut yaitu sampel merupakan data genetik virus influenza A subtipe H3N2 berupa sekuens gen HA dan NA yang lengkap, berasal dari Indonesia dan berada pada rentang isolasi tahun 2005 sampai tahun 2019. Sedangkan kriteria eksklusi dari penelitian ini, yaitu sampel memiliki sekuens yang tidak lengkap atau parsial, berasal dari orang asing atau turis yang datang ke Indonesia dan tidak memiliki data tahun isolasi.

Analisa Evolusi

Hasil analisa evolusi sekuens HA dan NA dari virus H3N2 berupa pohon filogenetik yang dianalisa dengan *software Molecular Evolutionary Genetic Analysis* (MEGA-X), di mana dilakukan *alignment* terlebih dahulu dengan *ClustalW* dan *Muscle*. Pohon filogenetik dikonstruksi dengan algoritma *Maximum Likelihood* dengan model substitusi nukleotida *General Time Reversible* (GTR) dan *bootstrap* 1000 kali replikasi untuk menguji pohon yang dibentuk.

Prediksi Antigenisitas

Prediksi antigenisitas pada *predicted ancestor* sekuens HA dan NA dari virus H3N2 menggunakan *server Immune Epitope Database* (IEDB) dengan membandingkan empat algoritma pada server tersebut, yaitu *Bepipred linear epitope prediction analysis*, *Emini surface accessibility prediction*, *Chou and Fasman beta turn prediction* dan *Karplus and Schulz flexibility prediction*. Hasil yang *overlap* pada keempat algoritma tersebut diuji dengan *server Vaxijen 2.0* untuk menampilkan *antigenicity score* dari peptida *predicted antigen*, di mana *threshold* untuk *antigenicity score* virus adalah 0,4.

Hasil dan Pembahasan

Analisa Evolusi Sekuens HA dan NA dari Virus H3N2

Hasil analisa evolusi gen HA dan NA dari virus H3N2 berupa pohon filogenetik yang ditunjukkan pada Gambar 1 untuk gen HA dan pada Gambar 2 untuk gen NA. Kedua pohon tersebut bersifat *unrooted*, sehingga berdasarkan metode *outgroup rooting* diasumsikan bahwa data BM714/2008 merupakan *predicted ancestor* pada kedua gen tersebut.

Pada pohon filogenetik gen HA, kelompok yang dimulai dari tahun 2014 hingga 2019 diperkirakan masih mengalami evolusi. Sedangkan pada pohon filogenetik NA, yang diperkirakan masih mengalami evolusi adalah pada kelompok tahun 2010 sampai 2019. Hal ini membuktikan bahwa hingga tahun 2019, masih terjadi evolusi pada gen HA dan NA dari virus H3N2.

Prediksi Antigenisitas Sekuens HA dan NA dari Virus H3N2

Variasi gen HA dan NA dari virus H3N2 yang muncul akibat adanya mutasi terutama pada daerah epitop mengakibatkan perubahan pada antigenisitas yang ditunjukkan pada Tabel 1 untuk gen HA dan Tabel 2 untuk gen NA. Perubahan antigenisitas yang terjadi dideskripsikan berdasarkan peningkatan ataupun penurunan *antigenicity score* dari varian epitop yang dibandingkan dengan sekuens *ancestor*. Hasil prediksi antigenisitas hingga data tahun 2019, baik pada gen HA dan NA menunjukkan bahwa terdapat penurunan *antigenicity score*.

Tabel 1
Pengaruh Evolusi Virus H3N2 terhadap Perubahan HA dan Efeknya terhadap Antigenisitas

| Posisi | Epitop Ancestor (2008) | Antigen | Tahun Mutasi | Mutasi | Varian Epitop | Antigenicity Score | Antigenisitas |
|---------|------------------------|---------|--------------|---------------------|---------------|--------------------|---------------|
| 136-143 | FNNESFNW | | 2008 | 138 N-S | FNSESF NW | 1,2474 | Turun |
| | | | 2008 | 140 S-N | FNNEN FNW | 2,1947 | Naik |
| | | | 2017 | 137 N-K | FKNESF NW | 1,8857 | Naik |
| | | | 2017 | 138 N-D | FNDESF NW | 1,5809 | Naik |
| | | | 2017 | 137 N-K dan 138 N-D | FKDESF NW | 1,9891 | Naik |
| 221-227 | STKRSQQ | | 2009 | 227 Q-R | STKRS QR | 1,1009 | Naik |
| | | | 2009 | 225 S-I | STKRIQ Q | 0,1152 | Non Antigen |
| | | | 2010 | 225 S-N | STKRN QQ | 1,1106 | Naik |
| 401-408 | IGKTNEFK | | 2008 | 403 K-R | IGRTNE KF | 1,9368 | Naik |
| 473-480 | ENAEDMGN | | - | - | - | - | - |
| 496-505 | SIRNGTYDHD | | 2010 | 505 D-N | SIRNGT YDHN | 1,2695 | Naik |
| | | | 2010 | 499 N-M | SIRMGTYDHD | 1,2637 | Naik |
| | | | 2012 | 503 D-N | SIRNGTYNHD | 0,8429 | Turun |
| | | | 2017 | 500 G-E | SIRNET YDHD | 0,8487 | Turun |
| | | | 2017 | 500 G-E dan 505 D-N | SIRNET YDHN | 0,9287 | Turun |

Threshold = 0,4

Penelitian ini menjelaskan bahwa sejak tahun 2005 hingga tahun 2019 terjadi evolusi pada gen HA dan NA dari virus H3N2 yang ditunjukkan dari polimorfisme kedua gen HA dan NA dalam kurun waktu tersebut berupa *antigenic drift*. Pernyataan ini sesuai dengan penelitian yang diteliti oleh J.D. Allen dan T.M. Ross (2018) yang menyatakan bahwa evolusi pada gen HA dan NA dari virus H3N2 terjadi terus-menerus dengan tujuan untuk menghindar dari sistem imun pejamu dengan cara merubah antigenisitas dari HA dan NA secara berkala melalui *antigenic drift*.

Banyaknya variasi gen HA dan NA yang muncul pada penelitian ini disebabkan karena adanya mutasi pada basa nukleotida yang mengakibatkan substitusi asam amino yang menyusun gen HA dan NA. Pernyataan ini didukung oleh penelitian oleh Yunus (2017), di mana mutasi yang terjadi dapat mengakibatkan perubahan sifat pada gen HA dan NA. Namun berdasarkan penelitian oleh Miraj (2022), terdapat juga mutasi dari basa nukleotida yang tidak mengakibatkan perubahan pada asam amino. Hal ini bergantung pada variasi kodon yang menyusun asam amino, di mana pada umumnya satu jenis asam amino memiliki lebih dari satu variasi kodon, sehingga jika mutasi basa nukleotida yang terjadi masih menghasilkan susunan kodon yang ada pada golongan yang sama, maka asam amino tidak akan berubah (Cikita, 2016).

Prediksi antigenisitas pada sekuens *ancestor* gen HA dan NA dari virus H3N2 pada penelitian ini mereferensi pada metode yang digunakan pada penelitian oleh M. Hasan dalam mendesain vaksin virus influenza A subtipe H7N9. Di mana pada penelitian ini hasilnya adalah masing-masing lima peptida pada gen HA dan NA yang diprediksi sebagai antigen ataupun daerah epitope (Hasan et al., 2019).

Penelitian ini menjelaskan bahwa perubahan pada HA dan NA memberikan pengaruh terhadap perubahan antigenisitas. Hal ini juga tertulis pada penelitian oleh Y. Suzuki bahwa variasi gen HA dan NA dari virus H3N2 yang muncul akibat adanya mutasi terutama pada daerah epitop dapat mengakibatkan perubahan pada antigenisitas (NLPI Dharmayanti, Diwyanto, & Bahri, 2012). Namun perubahan antigenisitas dapat memungkinkan terjadi dua efek yang saling bertolak belakang, di mana pada antigenisitas yang meningkat, antigen dari virus H3N2 dapat lebih mudah dikenali oleh sistem imun. Sedangkan pada mutasi yang mengakibatkan menurunnya antigenisitas atau merubah antigen menjadi non antigen akan membantu virus untuk melarikan diri dari sistem imun pejamu (Detty Afriyanti et al., 2022). Adanya penurunan antigenisitas yang terjadi pada gen HA dan NA pada data tahun 2019 dalam penelitian ini tidak menutupi kemungkinan dapat mengakibatkan terjadinya epidemi pada masa yang akan datang.

Penelitian ini berperan penting dalam bidang kesehatan karena diperoleh informasi mengenai virus H3N2 yang pernah menyebabkan pandemi, juga informasi mengenai evolusi dari virus tersebut, sehingga dapat menjadi bukti bahwa penting untuk melakukan vaksinasi influenza rutin setiap tahunnya. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa terdapat kesempatan untuk mempersiapkan vaksin atau terapi sebelum terjadi epidemi atau pandemi pada masa yang akan datang (Soegijanto, 2016).

Kesimpulan

Evolusi virus H3N2 mengakibatkan terjadinya polimorfisme hemagglutinin (HA) dan neuraminidase (NA) di Indonesia dari tahun 2005 hingga 2019. Hal ini disebabkan oleh adanya mutasi RNA atau basa nukleotida yang memberikan pengaruh terhadap perubahan asam amino yang menyusun komponen HA dan NA, di mana perubahan pada

HA dan NA menimbulkan efek pada antigenisitas, berupa antigenicity score yang meningkat, menurun ataupun berubah menjadi non antigen. Penurunan antigenisitas terjadi pada tahun 2019, baik pada gen HA dan gen NA.

BIBLIOGRAFI

- Afifudin, Fahmi Alief. (2021). *Pemetaan epitope sel t pengkode protein spike sars-cov-2 menggunakan pendekatan immunoinformatika sebagai kandidat vaksin self-amplifying rna (Sarana)*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Allen, James D., & Ross, Ted M. (2018). H3N2 influenza viruses in humans: Viral mechanisms, evolution, and evaluation. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 14(8), 1840–1847.
- Astuti, Astuti. (2020). Peran Aplikasi Seluler terhadap Peningkatan Informasi Imunisasi Anak Bagi Orang Tua: Studi Literatur. *JKEP*, 5(2), 101–113.
- Cikita, Pangerapan Meiranty. (2016). Analisis In Silico Variasi Sekuens Gen Non-Struktural 3 (Ns3) Virus Dengue Serotipe 2 di Indonesia. *PHARMACON*, 5(1).
- Detty Afriyanti, S., ST, S., Keb, M., Astuti, Wuri Widi, Yunola, Satra, ST, S., Anggraini, Helni, ST, S., Megawati, S., & Setyani, Rizka Ayu. (2022). *Buku Ajar Asuhan Kehamilan S1 Kebidanan Jilid I*. Mahakarya Citra Utama Group.
- Dharmayanti, Ni Luh Putu Indi, Hartawan, Risza, & Hewajuli, Dyah Ayu. (2016). Pengembangan sejumlah primer untuk reverse transcriptase polymerase chain reaction guna melacak virus flu burung di Indonesia. *Jurnal Veteriner Juni*, 17(2), 183–196.
- Dharmayanti, NLPI, Diwyanto, Kusuma, & Bahri, Sjamsul. (2012). Mewaspadai perkembangan Avian influenza (AI) dan Keragaman Genetik Virus AI/H5N1 di

Indonesia. *Pengembangan Inovasi Pertanian*, 5(2), 124–141.

- Firmansyah, Yohanes, Destra, Edwin, Martin, Juvenius, Kusumawati, Natasha Fiorentina, Michael, Michael, & Suwarna, Nancy. (2022). Virus: Evolusi, Genetika, Drift dan Shift Antigen. *Jurnal Riset Rumpun Ilmu Kedokteran (JURRIKE)*, 1(2), 94–105.
- Frisca, Dewi Yunadi, & Yusriani, Yusriani. (2020). *Masa-Masa Covid-19 Mengenal dan Penanganan dari berbagai Persepektif Kesehatan*. CV AA RIZKY.
- Garjito, Triwibowo Ambar. (2013). Virus Avian Influenza H5n1: Biologi Molekuler dan Potensi Penularannya ke Unggas dan Manusia. *Vektora: Jurnal Vektor Dan Reservoir Penyakit*, 5(2), 81–94.
- Hasan, Mahmudul, Ghosh, Progga Paromita, Azim, Kazi Faizul, Mukta, Shamsunnahar, Abir, Ruhshan Ahmed, Nahar, Jannatun, & Khan, Mohammad Mehedi Hasan. (2019). Reverse vaccinology approach to design a novel multi-epitope subunit vaccine against avian influenza A (H7N9) virus. *Microbial Pathogenesis*, 130, 19–37.
- Miraj, N. N., Sumantri, C., Murtini, S., & Ulupi, N. (2022). Keragaman Gen BG1 sebagai Kandidat Gen Penciri Ketahanan Penyakit pada Calon Galur Ayam IPB-D2. *Jurnal Ilmu Produksi Dan Teknologi Hasil Peternakan*, 10(3), 144–151.
- Rasmaniar, Rasmaniar, Mahawati, Eni, Laksmi, Puji, Trisnadewi, Ni Wayan, Unsunnidhal, Lalu, Siregar, Deborah, Pakpahan, Martina, Supinganto, Agus, & Sari, Mila. (2020). *Surveilans Kesehatan Masyarakat*. Yayasan Kita Menulis.
- Santoso, Alvian Rendy, & Sidarta, Erick. (2021). Pengaruh evolusi virus H3N2 pada perubahan hemagglutinin, neuraminidase dan efeknya terhadap Major Histocompatibility Complex (MHC) kelas II di Indonesia pada tahun 2005-2019. *Tarumanagara Medical Journal*, 3(2), 220–229.
- Soegijanto, Soegeng. (2016). Aspek Imunologi Imunisasi. *Kumpulan Makalah Penyakit Tropis Dan Infeksi Di Indonesia Jilid 6*, 6, 205.
- Srihanto, Eko Agus, Asmara, Widya, & Wibowo, Michael Haryadi. (2015). Analisis Molekuler Filogenetik Dan Struktur Antigenic Virus Avian Influenza Subtipe H5n1 Isolat Lampung Tahun 2008-2013. *Jurnal Kedokteran Hewan-Indonesian Journal of Veterinary Sciences*, 9(1).
- Susilo, Adityo, Jasirwan, Chyntia Olivia Maurine, Wafa, Syahidatul, Maria, Suzy, Rajabto, Wulyo, Muradi, Akhmadu, Fachriza, Ihza, Putri, Myranda Zahrah, & Gabriella, Stacy. (2022). Mutasi dan Varian Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 9(1), 59–81.
- Syakhsiyah, Ika Nurnaila. (2021). *Optimalisasi peran mahasiswa pendidikan dokter UIN Malang dalam upaya edukasi COVID-19 di Lawang*. Universitas Islam Negeri

Maulana Malik Ibrahim.

Tim Penulis, Prodi Sarjana Terapan Kebidanan. (2019). *Modul teori 2; asuhan kebidanan neonatus, bayi, balita dan anak pra sekolah*.

WHO. (2019). Antibiotic resistance threats in the United States. *Centers for Disease Control and Prevention*. <https://doi.org/CS239559-B>

Yunus, Ahmad, Hartati, Sri, & Brojokusumo, Raden Dirgori Kuneng. (2017). Performance of Mentik Wangi rice generation M1 from the results of gamma ray irradiation. *Agrosains: Jurnal Penelitian Agronomi*, 19(1), 6–14.

Zoa, Jurnal Hemera. (2014). Mikrobiologi dan Parasitologi (MP01-MP28). *Hemera Zoa*.

Copyright holder:

Nama Author (Tahun Terbit)

First publication right:

Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia

This article is licensed under:

