BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) merupakan salah satu penyebab utama kematian pada anak-anak serta berkontribusi terhadap sejumlah besar kematian pada orang dewasa di seluruh dunia (Tomczyk dkk., 2019). Menurut Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), di tahun 2021 terdapat lebih dari 4.5 juta kematian anak-anak di bawah usia 5 tahun dan 500.000 diantaranya disebabkan oleh infeksi saluran pernapasan bawah. Menurut data *World Health Statistics* 2024 yang dirilis oleh WHO, infeksi saluran pernapasan bawah termasuk ke dalam 10 penyebab utama kematian yang menempati posisi ke-4 di dunia dan ke-7 di ASEAN pada tahun 2021.

ISPA dapat menyerang anak-anak terlepas dari status ekonominya, namun tingkat mortalitasnya lebih tinggi di negara berkembang dibandingkan negara maju (Panda dkk., 2014). Di tahun 2024, infeksi saluran pernapasan bawah berkontribusi terhadap 2,5% kematian seluruh kalangan usia di Indonesia. Namun, angka kematian yang disebabkan oleh infeksi saluran pernapasan bawah pada balita mencapai 9,54% (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2025). Berdasarkan informasi terbaru yang disampaikan oleh WHO pada tanggal 7 Januari 2025, saat ini kasus ISPA sedang meningkat terutama di negara yang terletak di Belahan Bumi Utara. Hal ini umumnya disebabkan oleh epidemi musiman oleh patogen pernapasan seperti influenza, *respiratory syncytial virus* (RSV), dan virus lainnya, termasuk *human* metapneumovirus (HMPV) (WHO, 2025).

Tiongkok merupakan salah satu negara yang melaporkan adanya peningkatan kasus ISPA. Menurut data terbaru dari *Chinese Center for Disease Control and Prevention* (CDC), hingga 29 Desember 2024, terjadi peningkatan kasus ISPA, termasuk yang disebabkan oleh virus influenza musiman, RSV, dan

Esa Juniar, 2025
DESAIN IN SILICO KANDIDAT VAKSIN MULTI-EPITOP UNTUK HUMAN METAPNEUMOVIRUS (HMPV) BERBASIS ALEL HLA INDONESIA
Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

HMPV. Pada tahun 2024, CDC melakukan pengujian dari minggu ke-23 hingga 52 dan memperoleh data bahwa kasus positif influenza dan HMPV cenderung mengalami peningkatan (CDC, 2025). Walaupun CDC menyatakan bahwa patogen penyebab ISPA yang paling banyak ditemukan adalah influenza, perhatian dunia mengarah pada HMPV (Giovanetti dkk., 2025; Kumar dkk., 2025). Hal ini dikarenakan HMPV tergolong ke dalam tiga virus yang paling banyak ditemukan, baik pasien dengan gejala flu biasa (6,2%) maupun pasien rawat inap yang mengidap ISPA (5,4%) (CDC, 2025)).

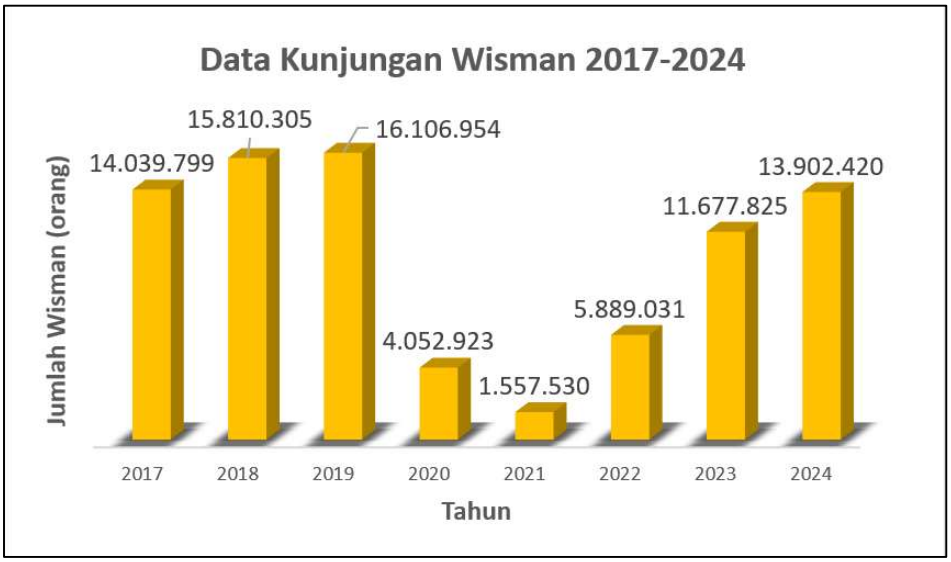
Virus HMPV tidak tergolong ke dalam jenis virus baru. HMPV merupakan salah satu jenis virus penyebab ISPA, baik pada anak-anak maupun orang dewasa (Howard dkk., 2018) yang diperkirakan sudah ada sejak 50-60 tahun yang lalu dan pertama kali teridentifikasi pada tahun 2001 di Belanda, namun virus ini kurang dikenali jika dibandingkan virus influenza dan RSV (Kumar dkk., 2025; Panda dkk., 2014; van den Hoogen dkk., 2001). Berdasarkan studi, kasus HMPV sudah terdeteksi di Indonesia, tepatnya di Bandung, pada balita pengidap ISPA sejak tahun 1999. Sebanyak 8,5% (30/352) anak-anak pengidap infeksi saluran pernapasan bawah akut dinyatakan positif HMPV (Soh, 2010).

Demam, batuk, sesak, dan bersin-bersin merupakan gejala utama infeksi HMPV, seperti gejala ISPA pada umumnya. Namun, HMPV juga dapat menyebabkan penyakit berat seperti pneumonia, bronkitis, dan eksaserbasi asma terutama pada pada bayi, orang dewasa, dan orang-orang dengan gangguan imunodefisiensi, seperti gejala ISPA pada umumnya (Akingbola dkk., 2025). Pada tahun 2022, sebanyak 910 penderita ISPA di bawah usia 14 tahun di Rumah Sakit Ibu dan Anak Provinsi Hubei, Wuhan, dilaporkan positif HMPV dan 79,7% diantaranya mengidap pneumonia (Wan dkk., 2023). Menurut WHO, di tahun 2021, pneumonia menyebabkan lebih dari 700.000 kematian balita di dunia dan 190.000 *diantaranya* terjadi pada bayi baru lahir (WHO, 2024). Di Indonesia, pneumonia berkontribusi terhadap 16% kematian anak pada tahun 2018 dan merupakan penyebab kematian pada balita tertinggi kedua di tahun

Esa Juniar, 2025
DESAIN IN SILICO KANDIDAT VAKSIN MULTI-EPITOP UNTUK HUMAN METAPNEUMOVIRUS (HMPV) BERBASIS ALEL HLA INDONESIA
Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

2017 (Unicef, 2020). Selain itu, terdapat faktor risiko yang berkaitan dengan infeksi HMPV berat, yaitu kelahiran prematur, usia muda, dan gangguan paru, jantung, atau saraf kronis (Panda dkk., 2014).

Peningkatan kasus HMPV masih tergolong normal, sesuai dengan pola musiman karena umumnya kasus HMPV meningkat pada musim salju hingga musim semi (Xie dkk., 2021). Walaupun demikian, HMPV memiliki potensi penyebaran yang cepat yang diakibatkan oleh tingginya angka urbanisasi dan perjalanan internasional (Akingbola dkk., 2025). Kunjungan wisatawan mancanegara ke Indonesia meningkat pesat setelah pandemi Covid-19 mereda dan mencapai lebih dari 13,9 juta wisatawan pada tahun 2024 (**Gambar 1. 1**). Mayoritas wisatawan berasal dari negara Malaysia, Singapura, Australia, dan Tiongkok (Badan Pusat Statistik Indonesia, 2025). Meskipun angka tersebut lebih kecil dibandingkan total wisatawan mancanegara yang datang ke Indonesia sebelum pandemi Covid-19, saat ini masyarakat Indonesia dibayang-bayangi oleh resiko paparan virus SARS-Cov-2.



Gambar 1. 1 Data Kunjungan Wisatawan Mancanegara ke Indonesia Tahun 2017-2024 Menurut Badan Pusat Statistik Indonesia

Esa Juniar, 2025
DESAIN IN SILICO KANDIDAT VAKSIN MULTI-EPITOP UNTUK HUMAN METAPNEUMOVIRUS (HMPV) BERBASIS ALEL HLA INDONESIA
Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

Studi membuktikan bahwa HMPV dapat menyebabkan koinfeksi atau infeksi simultan bersama dengan virus atau bakteri lain, seperti RSV, influenza, rhinovirus (Gnanasekaran dkk., 2025), *Streptococcus pneumoniae*, *Haempphilus influenzae*, dan *Pseudomonas aeruginosa* (Wan dkk., 2023). Rumah Sakit Anak di Henan melaporkan terdapat 96 pasien pediatri positif HMPV, 74 pasien diantaranya mengalami koinfeksi dengan bakteri *Streptococcus pneumoniae* (Ji dkk., 2024), yaitu bakteri gram positif yang menyebabkan pneumonia, meningitis, dan sinusitis (Brooks & Mias, 2018). Koinfeksi dengan bakteri cenderung meningkatkan tingkat keparahan suatu penyakit serta angka kematian (Brooks & Mias, 2018). Koinfeksi HMPV dan RSV meningkatkan waktu rawat inap serta jumlah pasien ICU (Moe dkk., 2017; Semple dkk., 2005).

HMPV juga dilaporkan dapat menyebabkan infeksi simultan bersama dengan virus SARS-Cov-2. Pada 12 Maret 2020, pasien wanita berusia 57 tahun di Amerika Serikat, dengan keluhan batuk dan sesak nafas, dinyatakan positif HMPV dan SARS-Cov-2 (Touzard-Romo dkk., 2020). Pada bulan yang sama di Iran, tiga pasien di bawah usia 7 tahun terinfeksi SARS-Cov-2 dan HMPV di waktu bersamaan dan meninggal dalam kurun waktu dua hari setelah dirawat di ICU. Dua dari tiga pasien memiliki riwayat asma dan kasus ini hanya ditemukan pada anak di bawah usia 7 tahun (Hashemi dkk., 2021). Berdasarkan tes yang dilakukan pada bulan April hingga Mei 2020, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada (UGM) melaporkan terdapat satu kasus koinfeksi SARS-Cov-2 dengan HMPV dan hal tersebut terjadi pada anak balita (Arguni dkk., 2022).

Saat ini belum ada pengobatan antivirus yang dibuat khusus untuk HMPV. Pasien dengan gejala ringan umumnya disarankan untuk beristirahat, menjaga hidrasi, dan menggunakan obat yang dijual bebas untuk meringankan gejala infeksi HMPV. Obat antipiretik, seperti ibuprofen dan asetaminofen, juga diberikan pada pasien yang demam. Namun, pada pasien dengan gejala HMPV berat umumnya memerlukan suplementasi oksigen atau alat bantu pernapasan

Esa Juniar, 2025
DESAIN IN SILICO KANDIDAT VAKSIN MULTI-EPITOP UNTUK HUMAN METAPNEUMOVIRUS (HMPV) BERBASIS ALEL HLA INDONESIA
Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

bahkan hingga perawatan intensif (ICU) (Akingbola dkk., 2025; Vicente dkk., 2006). HMPV, flu, dan COVID-19 memiliki gejala infeksi yang hampir sama serta saat ini pengujian diagnostik yang membedakan HMPV dari patogen lain sangat terbatas mengakibatkan keterlambatan pasien dalam menerima perawatan yang tepat. Saat ini, *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) merupakan metode diagnosis yang diandalkan karena sensitivitasnya yang tinggi (Akingbola dkk., 2025). Namun, RT-PCR tidak dapat digunakan untuk diagnostik dalam jumlah besar (Teymouri dkk., 2021). Penggunaan set primer dan *probe* untuk mendeteksi beberapa virus secara simultan dapat mengurangi efisiensi amplifikasi (Akingbola dkk., 2025).

Salah satu cara efektif untuk mencegah terjadinya infeksi dan penyebaran HMPV di tengah tingginya angka urbanisasi dan perjalanan internasional adalah vaksinasi (Coccia, 2022). Vaksin terbukti memiliki tingkat kemanjuran yang tinggi dalam mencegah penyebaran penyakit infeksius setiap tahunnya (G. Zhang dkk., 2023). Vaksin mengandung imunogen serta adjuvan yang dapat meningkatkan respon imun yang menstimulasi sistem imun humoral dan seluler sehingga vaksin dapat mengurangi risiko infeksi seperti rawat inap dan kematian (Mahdi & Almukhtar, 2023). Namun, saat ini belum ada vaksin HMPV yang tersedia secara komersial. Satu-satunya kandidat vaksin HMPV yang telah memasuki uji klinis pertama adalah vaksin yang berasal dari virus yang dilemahkan (*live-attenuated*), namun vaksin ini belum dapat memberikan perlindungan yang cukup pada anak-anak yang belum pernah terinfeksi HMPV (Karron dkk., 2018).

Jenis vaksin *live-attenuated* menggunakan virus yang telah dilemahkan sebagai zat aktif yang dapat memicu respon imun. Virus yang dilemahkan masih memiliki kemampuan untuk bereplikasi sehingga terdapat risiko kembalinya virulensi virus (Vos dkk., 2014). Selain itu, jenis vaksin ini umumnya membutuhkan *booster* agar dapat memberikan imunitas yang cukup dan berjangka panjang terhadap suatu patogen (Carneiro dkk., 2022). Saat ini,

Esa Juniar, 2025
DESAIN IN SILICO KANDIDAT VAKSIN MULTI-EPITOP UNTUK HUMAN METAPNEUMOVIRUS (HMPV) BERBASIS ALEL HLA INDONESIA
Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

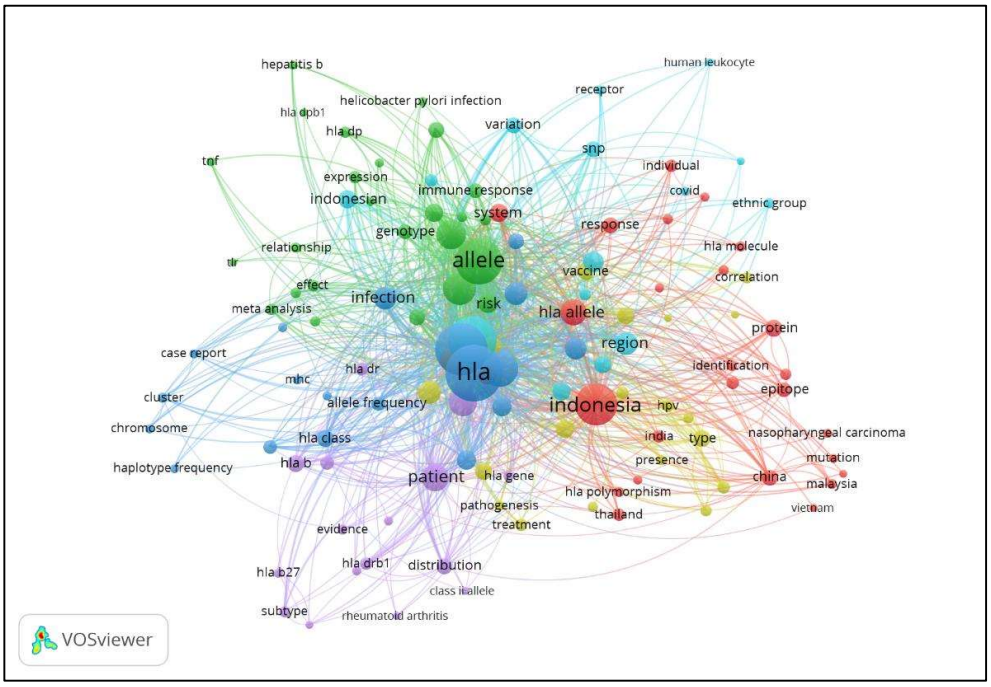
terdapat jenis vaksin alternatif, yaitu vaksin multi-epitop yang menggunakan bagian tertentu dari protein (antigen) yang dikenali oleh reseptor pada permukaan sel imun (Negahdaripour dkk., 2022). Vaksin multi-epitop dinilai memiliki kelebihan yang signifikan karena menggunakan komponen spesifik yang telah diseleksi secara hati-hati (Negahdaripour dkk., 2022) sehingga dapat mengurangi efek samping yang tidak diinginkan seperti yang diakibatkan oleh vaksin *live-attenuated* dan protein subunit (De Groot dkk., 2009).

Vaksin multi-epitop mengandung urutan peptida yang dapat memicu respon sel B dan sel CD4+ (sel T pembantu) serta CD8+ (sel T sitotoksik) sehingga dapat menimbulkan respon imun seluler dan humoral. Oleh karena itu, vaksin multi-epitop dapat memberikan respon imun yang cukup untuk melawan patogen dalam jangka panjang (Mortazavi dkk., 2024; Negahdaripour dkk., 2022). Walaupun demikian, vaksin yang mengandung epitop saja memiliki imunogen yang kurang baik karena ukurannya yang kecil. Untuk mengatasi hal tersebut, adjuvan harus ditambahkan ke dalam konstruksi vaksin agar dapat meningkatkan respon imun terhadap patogen (Negahdaripour dkk., 2022). Awal dari pengembangan vaksin multi-epitop merupakan pemilihan jenis antigen serta epitop yang bersifat imunodominan (L. Zhang, 2018). Namun, pemilihan antigen serta epitop secara *in vitro* atau *in vivo* sangat memakan waktu dan biaya (V. L. Chen dkk., 2013). Untuk mengatasi hal ini, pemodelan vaksin dapat dilakukan dengan pendekatan bioinformatika atau yang disebut *reverse vaccinology*. Aplikasi *reverse vaccinology* di negara berkembang, seperti Indonesia, merupakan jawaban atas segala keterbatasan dalam segi ekonomi dan teknologi.

Salah satu hal yang mempengaruhi efikasi vaksin, yaitu *Major Histocompatibility Complex* (MHC) atau *Human Leukocyte Antigen* (HLA) pada manusia karena jenis HLA mempengaruhi cara tubuh merespon vaksin (Yucesoy dkk., 2013). Suatu studi menunjukkan bahwa individu dengan alel HLA-B*15 dapat merespon vaksin SinoVac dan CanSino Ad5-nCoV

Esa Juniar, 2025
DESAIN IN SILICO KANDIDAT VAKSIN MULTI-EPITOP UNTUK HUMAN METAPNEUMOVIRUS (HMPV) BERBASIS ALEL HLA INDONESIA
Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

dibandingkan alel HLA lain, tapi lebih rentan terhadap infeksi SARS-Cov-2 varian Omicron BA.5.2 dan XBB1.16 (Meng dkk., 2024). Saat ini terdapat beberapa publikasi mengenai pemodelan vaksin HMPV berbasis multi-epitop, namun berdasarkan analisis bibliometrik (**Gambar 1. 2**) belum ada penelitian yang berfokus pada HLA (*Human Leukocyte Antigen*) orang Indonesia.



Gambar 1. 2 Analisis Bibliometrik dengan Kata Kunci *HLA Allele*, *HLA Polymorphism*, dan *Human Leukocyte Antigen* Indonesia

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk membuat model vaksin multi-epitop virus HMPV berdasarkan pendekatan bioinformatik. Pemilihan isolat HMPV, seleksi epitop, konstruksi vaksin, optimasi, prediksi struktur 3D vaksin, hingga pengujian kelayakan serta efektivitas model vaksin dilakukan secara *in silico*. Vaksin ini dikhususkan untuk masyarakat Indonesia sehingga pemilihan alel HLA (*Human Leukocyte Antigen*) didasarkan pada jenis yang umumnya terdapat pada orang Indonesia.

Esa Juniar, 2025
DESAIN IN SILICO KANDIDAT VAKSIN MULTI-EPITOP UNTUK HUMAN METAPNEUMOVIRUS (HMPV) BERBASIS ALEL HLA INDONESIA
Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana cara mengidentifikasi kandidat epitop dari protein antigenik HMPV yang bersifat *conserved*, imunogenik, non-toksik, dan non-alergenik berdasarkan analisis bioinformatika?
2. Bagaimana kekuatan interaksi kandidat epitop terpilih dengan molekul MHC kelas I dan II pada alel HLA dominan populasi Indonesia berdasarkan simulasi *molecular docking*?
3. Bagaimana menyusun konstruksi vaksin multi-epitop HMPV yang optimal melalui kombinasi epitop, adjuvan, dan *linker* yang mendukung stabilitas dan efektivitas imunogenik?
4. Bagaimana prediksi struktur 3D serta interaksi vaksin dengan reseptor imun (TLR2 dan TLR4) untuk menilai kelayakan dan efektivitas kandidat vaksin secara *in silico*?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, tujuan dari penelitian ini yaitu:

1. Mengidentifikasi kandidat epitop dari protein antigenik HMPV yang bersifat *conserved*, imunogenik, non-toksik, dan non-alergenik berdasarkan analisis bioinformatika.
2. Menganalisis kekuatan interaksi kandidat epitop terpilih dengan molekul MHC kelas I dan II pada alel HLA dominan populasi Indonesia berdasarkan simulasi *molecular docking*.
3. Menyusun konstruksi vaksin multi-epitop HMPV yang optimal melalui kombinasi epitop, adjuvan, dan *linker* yang mendukung stabilitas dan efektivitas imunogenik.
4. Memprediksi struktur 3D serta interaksi vaksin dengan reseptor imun (TLR2 dan TLR4) untuk menilai kelayakan dan efektivitas kandidat vaksin.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat-manfaat seperti:

Esa Juniar, 2025
DESAIN IN SILICO KANDIDAT VAKSIN MULTI-EPITOP UNTUK HUMAN METAPNEUMOVIRUS (HMPV) BERBASIS ALEL HLA INDONESIA
Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

1. Memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan vaksin multi-epitop berbasis bioinformatika terhadap Human Metapneumovirus (HMPV).
2. Menghasilkan kandidat vaksin yang disesuaikan dengan alel HLA dominan di Indonesia untuk meningkatkan efektivitas imunogenik.
3. Menawarkan pendekatan desain vaksin yang efisien, hemat biaya, dan relevan untuk populasi negara berkembang.
4. Menyediakan dasar awal untuk studi eksperimental lanjutan dalam pengembangan vaksin HMPV yang aman dan spesifik.

1.5 Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup utama penelitian meliputi:

1. Seleksi protein antigenik HMPV berdasarkan urutan yang konservatif dan relevan secara imunologis.
2. Prediksi dan validasi epitop sel T (CTL dan HTL) serta sel B menggunakan berbagai *web server* komputasional.
3. Pemodelan konstruksi vaksin multi-epitop, termasuk kombinasi *linker* dan adjuvan untuk memperoleh stabilitas dan efektivitas yang optimal.
4. Analisis sifat fisikokimia dan struktur 3D vaksin untuk menilai stabilitas dan kelayakan desain.
5. Evaluasi interaksi molekuler antara kandidat vaksin dengan alel HLA dominan populasi Indonesia serta reseptor imun (TLR2 dan TLR4) melalui stimulasi *molecular docking*.

Esa Juniar, 2025
DESAIN IN SILICO KANDIDAT VAKSIN MULTI-EPITOP UNTUK HUMAN METAPNEUMOVIRUS (HMPV) BERBASIS ALEL HLA INDONESIA
Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu