

Influenza in Tropical Regions: Epidemiology, Viral Evolution, and Control Challenges

Ni Kadek Andining Vidya*, Afra Ruchudinia Mufida, Shafira Adinda Putri, Lisra Naila Mangendara

Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : July 28th, 2026

Revised : August 10th, 2026

Accepted : August 18th, 2026

*Corresponding Author: **Ni Kadek Andining Vidya**, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;
Email: andiningvidya23@gmail.com

Abstract: Influenza in tropical regions circulates throughout the year, with seasonal peaks varying according to rainfall, temperature, humidity, population mobility, and local epidemiological conditions. This narrative review aims to examine influenza viral characteristics and evolution, epidemiological patterns in tropical regions, vaccination challenges, and post-COVID-19 prevention strategies. Literature was searched through PubMed, Scopus, ScienceDirect, SpringerLink, Google Scholar, and World Health Organization sources, with emphasis on publications from 2016 to 2026. Evidence indicates substantial heterogeneity in influenza seasonality across tropical settings, suggesting that vaccination timing and strain selection should be guided by local epidemiological and virological surveillance rather than a uniform Northern or Southern Hemisphere schedule. Antigenic drift remains a major challenge to vaccine-strain matching, while reassortment in influenza A viruses continues to pose a potential pandemic threat. Since March 2020, no confirmed detection of naturally circulating influenza B/Yamagata lineage viruses has been reported, supporting the transition from quadrivalent to trivalent seasonal influenza vaccines. Post-COVID-19 strategies should prioritize integrated virological and genomic surveillance, locally tailored vaccination policies, improved vaccine uptake, and strengthened human-animal surveillance in areas with zoonotic risk. Universal influenza vaccine platforms remain under development but could ultimately reduce reliance on frequent seasonal strain updates.

Keywords: Epidemiology; Genomic surveillance; One Health; Seasonal influenza; Tropical regions; Vaccine timing.

Pendahuluan

Influenza musiman (*seasonal influenza*) merupakan salah satu infeksi pernapasan yang memberikan beban kesehatan masyarakat global secara berulang. WHO memperkirakan influenza menyebabkan sekitar 1 miliar kasus setiap tahun, termasuk 3–5 juta kasus penyakit berat dan sekitar 290.000–650.000 kematian akibat penyakit pernapasan terkait influenza. Estimasi tersebut terutama mencakup mortalitas akibat komplikasi pernapasan sehingga belum menggambarkan seluruh kemungkinan kematian terkait influenza (WHO, 2025).

Beban influenza juga besar pada anak usia <5 tahun. Pada 2008 diperkirakan terdapat

sekitar 90 juta episode influenza dan 20 juta kasus *influenza-associated acute lower respiratory infection* (ALRI), termasuk sekitar 1 juta kasus ALRI berat dan 28.000–111.500 kematian (Nair *et al.*, 2011). Estimasi tahun 2018 menunjukkan sekitar 109,5 juta episode influenza, 870.000 rawat inap, dan hingga 34.800 kematian terkait influenza pada kelompok usia yang sama (Li *et al.*, 2020). Perbedaan estimasi tersebut menunjukkan bahwa beban influenza dipengaruhi oleh periode pengamatan, karakteristik populasi, pola sirkulasi virus, dan ketersediaan data epidemiologis.

Pola epidemiologi influenza berbeda menurut wilayah. Di daerah beriklim sedang (*temperate*), aktivitas influenza umumnya

lebih musiman dengan peningkatan terutama pada musim dingin, sedangkan di wilayah tropis dan subtropis virus dapat bersirkulasi sepanjang tahun dengan waktu dan intensitas puncak yang lebih bervariasi (Iuliano *et al.*, 2017). Aktivitas influenza di wilayah tropis sering berasosiasi dengan musim hujan atau monsun, tetapi hubungan tersebut tidak bersifat universal. Suhu, kelembapan, curah hujan, mobilitas penduduk, kalender sekolah, imunitas populasi, karakteristik virus, serta kondisi sosial dan geografis dapat berinteraksi dalam membentuk pola transmisi. Dengan demikian, wilayah tropis dapat menunjukkan transmisi sepanjang tahun, satu atau dua puncak musiman, maupun variasi antarlokasi.

Variabilitas tersebut juga berkaitan dengan kemampuan evolusioner virus. *Antigenic drift* terjadi melalui akumulasi perubahan genetik yang dapat mengubah karakter antigenik virus, sedangkan pada influenza A, *reassortment* dapat menghasilkan kombinasi genetik baru dan dalam kondisi tertentu menyebabkan *antigenic shift* yang berpotensi memunculkan virus dengan karakter antigenik baru (Guillebaud *et al.*, 2017; Mezhenkaya *et al.*, 2019). Perubahan antigenik tersebut menjadi salah satu alasan perlunya surveilans virologis dan pembaruan komposisi vaksin secara berkala.

Di wilayah tropis, strategi vaksinasi tidak selalu dapat ditentukan hanya berdasarkan kalender Belahan Bumi Utara dan Selatan. WHO melakukan konsultasi komposisi vaksin dua kali setiap tahun, tetapi waktu pemberian vaksin perlu disesuaikan dengan pola aktivitas influenza lokal. Dalam konteks ini, *antigenic/strain mismatch* perlu dibedakan dari *temporal mismatch*. *Strain mismatch* merupakan ketidaksesuaian antigen vaksin dengan virus yang beredar, sedangkan *temporal mismatch* merupakan ketidaksesuaian waktu vaksinasi dengan periode peningkatan aktivitas influenza. Kedua kondisi tersebut memiliki mekanisme dan implikasi kebijakan yang berbeda (Padhi *et al.*, 2025).

Pandemi COVID-19 juga mengubah epidemiologi influenza melalui berbagai intervensi kesehatan masyarakat, termasuk pembatasan mobilitas, penggunaan masker, penutupan sekolah, dan perubahan pola interaksi. Salah satu konsekuensinya adalah tidak adanya deteksi terkonfirmasi virus influenza B/Yamagata yang bersirkulasi secara

alami sejak Maret 2020. Namun, ketiadaan deteksi belum dapat dipastikan sebagai kepunahan definitif karena dapat dipengaruhi oleh perubahan intensitas dan cakupan surveilans (Gutierrez *et al.*, 2026). Kondisi tersebut kemudian mendorong perubahan kebijakan vaksin influenza menuju formulasi trivalen yang mencakup A(H1N1)pdm09, A(H3N2), dan B/Victoria tanpa komponen B/Yamagata (WHO, 2025; Bhattarai *et al.*, 2024).

Berdasarkan kompleksitas tersebut, pengendalian influenza di wilayah tropis memerlukan integrasi antara surveilans epidemiologi dan genomik, pemantauan faktor lingkungan dan populasi, serta strategi vaksinasi yang mempertimbangkan pola sirkulasi lokal. Penyesuaian waktu vaksinasi berdasarkan epidemiologi setempat, disertai pemantauan perubahan antigenik dan lineage virus, penting untuk meningkatkan efektivitas pencegahan dan kesiapsiagaan terhadap perubahan epidemiologi influenza.

Bahan dan Metode

Metode

Penelitian ini menggunakan desain *narrative literature review* untuk mensintesis bukti mengenai karakteristik dan evolusi virus influenza, epidemiologi di wilayah tropis, faktor transmisi, vaksinasi, surveilans, serta strategi pencegahan pascapandemi COVID-19. Penilaian kualitas dan transparansi sintesis dilakukan menggunakan *Scale for the Assessment of Narrative Review Articles* (SANRA) (Baethge *et al.*, 2019).

Literatur ditelusuri melalui PubMed/MEDLINE, Scopus, ScienceDirect, SpringerLink, Google Scholar, dan publikasi resmi World Health Organization (WHO). Pencarian menggunakan kombinasi kata kunci *seasonal influenza, influenza virus, tropical influenza, epidemiology, antigenic drift, antigenic shift, reassortment, influenza vaccine, vaccine mismatch, genomic surveillance, One Health, universal influenza vaccine*, dan *B/Yamagata* dengan operator Boolean AND/OR. Pencarian dibatasi pada publikasi tahun 2016–2026 dalam bahasa Inggris atau Indonesia, sedangkan dokumen WHO dapat digunakan tanpa pembatasan tahun apabila relevan dengan kebijakan atau rekomendasi terkini. Penelusuran referensi secara *backward citation searching* juga dilakukan untuk melengkapi sumber yang

relevan.

Literatur yang diikutsertakan meliputi penelitian primer, systematic review, meta-analysis, *narrative review* yang relevan, pedoman internasional, dan dokumen WHO yang membahas epidemiologi, seasonality, faktor transmisi, evolusi virus, vaksinasi, surveilans genomik, serta pengendalian influenza. Artikel duplikat, tidak relevan, tidak tersedia dalam teks lengkap, atau tidak memiliki informasi ilmiah yang memadai dikeluarkan. Prioritas bukti diberikan kepada studi berbasis populasi, systematic review/meta-analysis, surveilans nasional atau multinasional, studi efektivitas vaksin, analisis *whole-genome sequencing*, serta pedoman WHO untuk masing-masing aspek kajian.

Hasil dilakukan deduplikasi dan seleksi berdasarkan judul, abstrak, dan *full text*. Jumlah artikel pada setiap tahap dicatat dan dilaporkan melalui diagram alir yang diadaptasi dari PRISMA 2020. Data yang diekstraksi meliputi penulis, tahun, wilayah penelitian, desain studi, populasi, periode pengamatan, karakteristik virus, pola epidemiologi, faktor lingkungan, efektivitas dan kesesuaian vaksin, serta informasi surveilans genomik, termasuk jenis spesimen, cakupan geografis-temporal, *sequencing coverage*, *data-sharing*, dan *turnaround time* apabila tersedia.

Data dianalisis secara deskriptif dan disintesis secara tematik berdasarkan karakteristik dan evolusi virus, epidemiologi influenza tropis, faktor iklim dan sosial, vaksinasi dan *strain/temporal mismatch*, perubahan pascapandemi COVID-19 termasuk B/Yamagata, surveilans genomik, *One Health*, dan *universal influenza vaccine*. Kualitas sumber dinilai menggunakan SANRA yang mencakup tujuan kajian, strategi pencarian, kualitas dan relevansi referensi, tingkat bukti, serta penyajian data. Informasi genomik selanjutnya diinterpretasikan berdasarkan relevansinya terhadap deteksi perubahan lineage, pemantauan transmisi, identifikasi perubahan antigenik, respons wabah, dan pengambilan keputusan vaksinasi.

Hasil dan Pembahasan

Karakteristik dan Evolusi Virus Influenza

Karakteristik Virus Influenza

Virus influenza merupakan patogen pernapasan dari famili *Orthomyxoviridae* dengan genom RNA beruntai tunggal berpolaritas negatif yang bersegmen. Pada influenza tipe A dan B, genom terdiri atas delapan segmen genetik

yang mengode berbagai protein struktural dan nonstruktural yang berperan dalam siklus hidup virus (Mezhenskaya *et al.*, 2019). Dua glikoprotein permukaan utama, yaitu hemagglutinin (HA) dan neuraminidase (NA), merupakan determinan antigenik penting. HA berbentuk homotrimer dan berperan dalam pengikatan reseptor asam sialat serta fusi membran, dengan domain kepala yang imunodominan tetapi lebih variabel dan domain *stalk* yang relatif lebih terkonservasi. Sebaliknya, NA berbentuk homotetramer dan berfungsi memotong residu asam sialat sehingga memfasilitasi pelepasan virion progeni dari sel terinfeksi (Krammer and Palese, 2018; Wang *et al.*, 2025).

Protein matriks M1 mendukung struktur virion, sedangkan nukleoprotein (NP) berasosiasi dengan RNA virus. Protein M2 berfungsi sebagai saluran ion proton yang berperan dalam proses *uncoating*. Domain ekstraseluler M2 (M2e) memiliki urutan yang relatif terkonservasi pada influenza A sehingga menjadi salah satu target potensial dalam pengembangan vaksin influenza generasi berikutnya (Mezhenskaya *et al.*, 2019). Secara keseluruhan, kombinasi genom bersegmen dan variasi antigenik pada protein permukaan memberikan influenza kemampuan adaptasi yang tinggi serta menjadi tantangan utama bagi pengembangan vaksin dengan perlindungan jangka panjang.

Antigenic Drift dan Antigenic Shift

Evolusi influenza terutama berlangsung melalui *antigenic drift* dan *antigenic shift* (Alharbi and Kribs, 2021). *Antigenic drift* merupakan akumulasi perubahan genetik secara bertahap akibat tingginya tingkat kesalahan replikasi RNA polymerase influenza yang tidak memiliki mekanisme *proofreading* yang efektif (Guillebaud *et al.*, 2017). Mutasi pada epitop antigenik HA dan NA dapat mengubah pengenalan oleh antibodi yang terbentuk melalui infeksi atau vaksinasi sebelumnya, sehingga berkontribusi terhadap berkurangnya kesesuaian antigenik dan perlunya pembaruan vaksin secara berkala (Mezhenskaya *et al.*, 2019).

Sementara itu, *antigenic shift* merupakan perubahan antigenik yang lebih besar dan terutama berkaitan dengan influenza A. Karena genomnya terdiri atas delapan segmen, koinfeksi dua virus influenza yang berbeda memungkinkan terjadinya pertukaran segmen genom (*reassortment*) dan menghasilkan kombinasi

genetik baru (Guillebaud *et al.*, 2017). Proses tersebut dapat terjadi pada berbagai inang yang memungkinkan koinfeksi dan tidak terbatas pada babi. Apabila virus hasil *reassortment* memiliki karakteristik yang memungkinkan infeksi dan transmisi antarmanusia secara efisien, perubahan antigenik tersebut dapat berkontribusi terhadap munculnya pandemi karena sebagian besar populasi mungkin memiliki imunitas yang terbatas terhadap antigen baru (Nachbagauer *et al.*, 2020).

Dalam konteks wilayah tropis, karakteristik evolusioner tersebut memiliki implikasi penting karena influenza dapat

bersirkulasi sepanjang tahun dan menunjukkan pola epidemiologis yang heterogen. Sirkulasi yang berkelanjutan dapat meningkatkan kebutuhan pemantauan perubahan genetik dan antigenik, sedangkan interaksi manusia-hewan dan keberadaan reservoir influenza A meningkatkan pentingnya surveilans zoonotik. Oleh karena itu, pemahaman terhadap *antigenic drift*, *reassortment*, dan karakteristik antigenik HA/NA perlu diintegrasikan dengan surveilans epidemiologi dan genomik untuk mendukung pemilihan strain vaksin, deteksi varian, serta kesiapsiagaan terhadap ancaman influenza di wilayah tropis.

Tabel 1. Sintesis Karakteristik dan Evolusi Influenza

Tema	Jenis bukti	Wilayah/konteks	Temuan utama	Keterbatasan	Implikasi untuk wilayah tropis
Struktur dan genom virus	Studi virologi dan <i>review</i> (Mezhenskaya <i>et al.</i> , 2019; Wang <i>et al.</i> , 2025)	Global	Influenza A dan B memiliki delapan segmen RNA; HA dan NA merupakan determinan antigenik utama	Sebagian besar bukti bersifat virologis dan tidak secara khusus membandingkan wilayah tropis	Menjadi dasar karakterisasi virus dan pemantauan perubahan antigenik
HA dan NA	Studi imunologi dan virologi (Krammer and Palese, 2018; Wang <i>et al.</i> , 2025)	Global	HA berperan dalam masuknya virus, sedangkan NA mendukung pelepasan virion; HA memiliki domain yang sangat variabel dan domain <i>stalk</i> yang lebih konservatif	Variasi antigenik berbeda antar-subtipe dan lineage	Penting untuk pemantauan kesesuaian antigen vaksin dan pengembangan vaksin generasi baru
<i>Antigenic drift</i>	Studi evolusi dan surveilans (Guillebaud <i>et al.</i> , 2017; Mezhenskaya <i>et al.</i> , 2019)	Global	Mutasi bertahap pada HA/NA dapat mengubah antigenisitas dan memengaruhi perlindungan vaksin	Arah dan kecepatan evolusi berbeda menurut lineage dan lokasi	Membutuhkan surveilans antigenik dan genomik secara berkelanjutan
<i>Antigenic shift/reassortment</i>	Studi virologi dan evolusi (Guillebaud <i>et al.</i> , 2017; Nachbagauer <i>et al.</i> , 2020)	Influenza A dan reservoir hewan	Pertukaran segmen genom dapat menghasilkan kombinasi genetik baru dan berpotensi meningkatkan risiko pandemi	Tidak semua <i>reassortment</i> menghasilkan virus yang mampu menular antarmanusia	Memerlukan pendekatan surveilans <i>One Health</i> dan pemantauan reservoir hewan
Sirkulasi dan evolusi di wilayah tropis	Sintesis epidemiologi dan virologi	Tropis/subtropis	Sirkulasi sepanjang tahun dan heterogenitas epidemiologi meningkatkan kebutuhan pemantauan berkelanjutan	Ketersediaan data genomik dan surveilans tidak merata antarnegara	Surveilans tidak sebaiknya hanya berfokus pada periode puncak musiman
Implikasi vaksin	Sintesis virologi dan vaksinologi	Global dengan relevansi tropis	Perubahan antigenik dapat menyebabkan ketidaksesuaian antara virus beredar dan komponen vaksin	Perlindungan juga dipengaruhi waktu vaksinasi dan karakteristik populasi	Pemilihan strain dan waktu vaksinasi perlu didukung surveilans lokal

Dampak Evolusi Virus terhadap Variabilitas Strain

Interaksi antara evolusi virus influenza dan sistem imun pejamu membentuk fenomena yang awalnya dikenal sebagai *original antigenic sin* dan kini lebih banyak dibahas sebagai *immune imprinting*. Paparan awal influenza dapat membentuk sel B memori yang memengaruhi respons terhadap infeksi atau vaksinasi berikutnya. Ketika terpapar virus yang mengalami *antigenic drift*, respons imun sebelumnya dapat memberikan perlindungan silang, tetapi pada kondisi tertentu juga dapat membatasi pembentukan respons optimal terhadap antigen baru. Efek *immune imprinting* dipengaruhi oleh riwayat paparan, subtipe atau *lineage* virus, serta karakteristik respons imun individu (Reina and Iglesias, 2022). Hal ini membantu menjelaskan perbedaan respons imun antarindividu dan mengapa imunitas sebelumnya tidak selalu memberikan perlindungan optimal terhadap virus yang telah mengalami perubahan antigenik (Worobey et al., 2020).

Dinamika *strain* influenza juga berubah selama pandemi COVID-19. Salah satu temuan penting adalah tidak adanya deteksi terkonfirmasi virus influenza B/Yamagata yang bersirkulasi secara alami sejak Maret 2020. Penurunan transmisi influenza selama pandemi bertepatan dengan penerapan berbagai *non-pharmaceutical interventions* (NPI), seperti pembatasan mobilitas, penggunaan masker, dan penutupan sekolah. Kondisi tersebut diduga berkontribusi terhadap berkurangnya deteksi B/Yamagata, tetapi hubungan kausal belum dapat dipastikan karena perubahan cakupan dan intensitas surveilans juga dapat memengaruhi hasil deteksi (Paget et al., 2022).

Gutierrez et al. (2026) menunjukkan melalui pemodelan bahwa karakteristik transmisi B/Yamagata dapat berbeda dari B/Victoria dan influenza A, sehingga perubahan pola kontak selama pandemi mungkin memberikan dampak yang berbeda antar-*lineage*. Namun, hasil pemodelan perlu dibedakan dari bukti observasional mengenai tidak ditemukannya B/Yamagata. Dengan demikian, perubahan sirkulasi *lineage* ini kemungkinan merupakan hasil interaksi karakteristik biologis virus, perubahan pola kontak, imunitas populasi, dan sistem surveilans.

Ketiadaan deteksi B/Yamagata sejak 2020 turut mendukung perubahan formulasi vaksin influenza dari kuadrivalen menjadi trivalen. Meskipun demikian, surveilans epidemiologi,

virologi, dan genomik tetap diperlukan untuk memantau kemungkinan kemunculan kembali *lineage* tersebut serta membedakan perubahan sirkulasi virus dari keterbatasan deteksi.

Dinamika Epidemiologi Influenza di Wilayah Tropis

Pola Epidemiologi Influenza

Konsepsi ortodoks mengenai distribusi influenza secara historis bergantung pada epidemi tajam yang muncul secara eksklusif selama bulan-bulan musim dingin antara November dan Maret di Belahan Bumi Utara, dan Mei hingga September di Belahan Bumi Selatan. Di zona iklim sedang tersebut, ketika ekuinoks musim dingin usai, aktivitas virus akan meredup hingga ke level tidak terdeteksi. Akan tetapi, analisis komprehensif dari sistem *Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS) WHO secara tegas menyangkal model ini untuk lintang rendah (Kakoullis et al., 2023).

Di negara-negara ekuatorial, tropis, dan subtropis yang padat secara demografis, virus influenza bersirkulasi sepanjang tahun tanpa berhentinya rantai penularan (*year-round transmission*), dengan puncak musiman yang menunjukkan derajat variabilitas yang jauh lebih kompleks. Pola-pola ini menunjukkan heterogenitas geografis yang intens: beberapa negara menampilkan aktivitas endemik yang stabil tanpa puncak, sedangkan lainnya memperlihatkan distribusi bimodal (dua puncak infeksi setiap tahun), seperti yang teridentifikasi di Singapura dan Hong Kong. Lebih lanjut, rentang garis lintang suatu negara dapat membelah pola transmisinya. Tiongkok selatan dan Brasil utara mengalami wabah di musim panas yang sinkron dengan badai muson hujan, sementara bagian utara Tiongkok atau selatan Brasil dari negara yang sama mematuhi siklus temperata musim dingin konvensional (Stamper et al., 2026 ; Chen et al., 2024).

Di Indonesia, negara kepulauan beriklim tropis dengan keragaman kondisi geografis dan iklim, surveilans *influenza-like illness* (ILI) dan *severe acute respiratory infection* (SARI) menunjukkan bahwa influenza A dan B beredar secara persisten. Influenza A terutama didominasi oleh A(H1N1)pdm09 dan A(H3N2), dengan proporsi masing-masing virus yang dapat berubah menurut periode dan lokasi pengamatan. Meskipun influenza dapat ditemukan sepanjang tahun, aktivitasnya menunjukkan variasi musiman dan geografis. Pada sejumlah wilayah, peningkatan aktivitas influenza sering bertepatan

dengan periode curah hujan yang lebih tinggi, tetapi waktu dan intensitas puncak tidak selalu seragam antarwilayah (WHO, 2020; Bhattarai et al., 2024; Kakkar et al., 2026).

Analisis data *FluNet* perlu ditafsirkan berdasarkan periode, negara, jenis surveilans, dan *denominator* yang digunakan. Oleh karena itu, proporsi influenza A sebesar 75,5% dari 85.105 kasus laboratorium yang dilaporkan selama 2015–2023 hanya dapat dipertahankan apabila angka tersebut dihitung secara eksplisit dari data negara-negara yang termasuk dalam kawasan *South-East Asia Region* (SEAR) pada periode tersebut. Apabila angka tersebut berasal dari agregasi atau sumber sekunder, metode ekstraksi dan komposisi negara perlu dijelaskan agar dapat direplikasi. Selain itu, dominasi influenza A tidak secara langsung membuktikan bahwa *antigenic drift* menyebabkan rendahnya imunitas populasi, tetapi menunjukkan pentingnya surveilans berkelanjutan terhadap perubahan distribusi virus dan karakteristik antigeniknya (WHO, 2020; Bhattarai et al., 2024; Kakkar et al., 2026).

Faktor Lingkungan yang Memengaruhi Transmisi

Hubungan antara iklim dan transmisi influenza bersifat kompleks dan tidak dapat dijelaskan hanya berdasarkan satu variabel lingkungan. Pada wilayah beriklim sedang, beberapa penelitian menunjukkan bahwa suhu rendah dan kelembapan absolut yang rendah dapat meningkatkan stabilitas serta transmisi influenza melalui aerosol, sedangkan kondisi yang lebih hangat dan lembap dapat mengubah karakteristik kelangsungan hidup virus di lingkungan (Peci et al., 2019). Namun, temuan tersebut tidak dapat secara langsung digeneralisasikan sebagai ambang universal untuk seluruh wilayah tropis.

Di wilayah tropis, hubungan antara kondisi lingkungan dan aktivitas influenza dapat berbeda menurut lokasi, musim, subtipe virus, serta karakteristik populasi. Kelembapan relatif, kelembapan absolut, suhu, curah hujan, dan ventilasi dapat berinteraksi dengan faktor nonklimatik seperti kepadatan penduduk, mobilitas, perilaku kontak, kalender sekolah, dan tingkat imunitas populasi. Dengan demikian, kondisi lingkungan lebih tepat dipandang sebagai salah satu komponen dalam sistem multifaktor yang memengaruhi transmisi influenza, bukan sebagai determinan tunggal. Temuan dari studi iklim di wilayah temperate dapat memberikan

dasar mekanistik, tetapi validitas eksternalnya untuk wilayah tropis perlu dievaluasi berdasarkan data lokal.

Namun, kelembapan absolut setinggi itu jarang terlihat di ekuator, di mana kondisi "lembab-hujan" (humid-rainy) selalu dominan. Pada kajian metrik lingkungan terhadap 78 pusat populasi global yang dikalibrasi suhu lintas lintangnya, infeksi influenza kawasan ekuator secara mencolok memuncak bukan saat udara mendingin, melainkan pada kurva dengan presipitasi (curah hujan) total mencapai puncak maksimum dan sering melebihi margin presipitasi ekstensif sebesar 150 mm per bulan. Hal ini menunjukkan bahwa ketiadaan kondisi lingkungan aerosol yang optimal di wilayah tropis dikompensasi secara epidemiologis oleh faktor lain (Stamper et al., 2026).

Curah hujan tinggi di wilayah tropis dapat memengaruhi pola kontak dan aktivitas masyarakat, termasuk peningkatan waktu yang dihabiskan di dalam ruangan oleh anak sekolah dan kelompok masyarakat lainnya. Kondisi tersebut berpotensi meningkatkan kepadatan kontak dan mengurangi ventilasi, sehingga dapat memengaruhi risiko penularan influenza melalui kombinasi aerosol, droplet respiratori, dan kontak tidak langsung melalui permukaan yang terkontaminasi (*fomite*). Namun, kontribusi relatif masing-masing rute dapat berbeda menurut kondisi lingkungan, ventilasi, kepadatan individu, durasi kontak, serta karakteristik populasi, sehingga tidak tepat menetapkan satu jalur sebagai mekanisme dominan pada seluruh wilayah tropis.

Selain perubahan pola kontak, variasi suhu dan kelembapan selama periode hujan dapat berinteraksi dengan stabilitas virus dan kondisi fisiologis saluran pernapasan. Namun, bukti mengenai hubungan langsung antara penurunan suhu jangka pendek selama hujan dan *imunosupresi* saluran pernapasan masih terbatas serta tidak cukup untuk menjelaskan pola epidemiologi influenza secara tunggal. Oleh karena itu, peningkatan aktivitas influenza selama musim hujan lebih tepat dipahami sebagai hasil interaksi faktor meteorologis, ventilasi dan lingkungan dalam ruangan, pola mobilitas dan kontak manusia, serta imunitas populasi. Pendekatan multifaktor ini lebih sesuai untuk menjelaskan heterogenitas transmisi influenza di wilayah tropis dibandingkan menghubungkannya hanya dengan penurunan suhu atau satu mekanisme penularan tertentu (Yang et al., 2018).

Beban Penyakit Influenza di Wilayah Tropis

Kombinasi sirkulasi tahunan endemik, densitas demografis, dan infrastruktur akses layanan medis (terutama pada populasi berpenghasilan rendah) menghasilkan konversi morbiditas dan mortalitas yang parah. Kawasan Asia Tenggara mencatatkan perkiraan angka kematian terkait influenza musiman yang disesuaikan secara statistik sebagai yang tertinggi kedua di bumi, berkisar di angka 3,5 hingga 9,2 kematian per 100.000 penduduk. Skala ini secara ironis tidak mendapat banyak atensi publik tropis, di mana beban rumah sakit sering tertutupi oleh kewaspadaan pada endemik nyamuk vector-borne (dengue dan malaria) yang juga berkembang biak menyusul puncak hujan (Agustian et al., 2024).

Studi beban penyakit berjenjang di Jawa Barat, Indonesia (2009-2011) yang memperhitungkan rasio ketiadaan utilisasi pelayanan kesehatan (under-ascertainment multiplier) mengonfirmasi tingkat keparahan tinggi pada kelompok rentan. Insidensi tahunan kumulatif spesifik influenza A melonjak hingga 6,3 hingga 10,6 per 1.000 jiwa untuk anak balita (<5 tahun) dan murid sekolah dasar³⁸. Fakta bahwa 82% kematian rawat inap ALRI terkait influenza virus dilaporkan bermuara di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah (LMIC) menegaskan disparitas yang jelas dari beban kesehatan global; hal ini sebagian besar diakibatkan terlambatnya identifikasi virus, koinfeksi dengan tuberkulosis atau patogen endemik lainnya, serta struktur demografi wilayah tersebut yang memiliki rasio anak-anak lebih besar dan konfigurasi perumahan multigenerasi padat (Young and Chen., 2020).

Tantangan Pengendalian Influenza di Wilayah Tropis

Vaksin Influenza dan Efektivitasnya

Kalkulasi proteksi utama umat manusia bertumpu pada profilaksis: imunisasi¹⁴. Saat ini, landasan pasokan global dikuasai oleh Vaksin Influenza Inaktif (Inactivated Influenza Vaccine / IIV) serta beberapa turunan Vaksin Hidup yang Dilemahkan (*Live Attenuated Influenza Vaccine/LAIV*) (Alharbi and Kribs., 2021). Kinerja efektivitas vaksin (*Vaccine Effectiveness / VE*) ditakar melalui reaktivitas antigen terhadap galur tipe liar sirkulasi lapangan. Bila strain yang diramalkan meleset dari galur mutasi alam, maka vaksin yang telah diproduksi ratusan juta vial mengalami diskrepansi imunologis. Meta-

analisis global mendokumentasikan rentang efektivitas vaksin lintas tahun berfluktuasi tajam antara 19% hingga puncak protektif maksimal 60% (Spinardi et al., 2024).

Bagi negara-negara berpendapatan rendah dan menengah (*low- and middle-income countries*, LMIC) di wilayah tropis, pengendalian influenza menghadapi tantangan berupa keterbatasan pembiayaan, akses terhadap vaksin, kapasitas program imunisasi, serta perbedaan prioritas kesehatan masyarakat. Cakupan vaksin influenza di LMIC masih relatif rendah dan menunjukkan variasi yang besar antarnegara, wilayah, serta kelompok sasaran. Oleh karena itu, angka cakupan di bawah 10% tidak sebaiknya digunakan sebagai gambaran umum seluruh LMIC tanpa menyebutkan negara, periode, populasi, dan sumber datanya.

Efektivitas vaksin influenza (*vaccine effectiveness*, VE) juga bervariasi menurut usia, karakteristik populasi, virus yang beredar, kesesuaian antigenik, serta periode dan lokasi penelitian. Sintesis sebelumnya menunjukkan bahwa VE pada populasi lansia dapat berkisar antara 0–42%, sedangkan pada anak-anak sekitar 20–77% dan pada orang dewasa sekitar 50–59% dalam kondisi penelitian tertentu (Hirve et al., 2016). Rentang tersebut menunjukkan heterogenitas perlindungan dan tidak dapat diperlakukan sebagai nilai tetap untuk seluruh wilayah tropis. Dengan demikian, evaluasi manfaat vaksinasi perlu mempertimbangkan karakteristik epidemiologi dan populasi setempat.

Selain efektivitas biologis, pemilihan formulasi vaksin juga berkaitan dengan pertimbangan ekonomi dan programatik. Vaksin influenza kuadrivalen (*quadrivalent influenza vaccine*, IIV4) mencakup dua lineage influenza B, sedangkan vaksin trivalen (IIV3) hanya mencakup satu lineage B. Dalam konteks perubahan epidemiologi influenza B dan semakin tidak terdeteksinya B/Yamagata, penggunaan vaksin trivalen dapat memiliki implikasi terhadap biaya dan alokasi sumber daya. Namun, keputusan antara IIV3 dan IIV4 perlu didasarkan pada beban penyakit lokal, distribusi lineage, harga vaksin, efektivitas, serta analisis *cost-effectiveness*, bukan semata-mata pada asumsi bahwa vaksinasi influenza memiliki prioritas lebih rendah dibandingkan vaksin lain (Spinardi et al., 2024).

Vaccine Mismatch di Wilayah Tropis

Efektivitas program vaksinasi influenza di

wilayah tropis tidak hanya dipengaruhi oleh perubahan antigenik virus, tetapi juga oleh kesesuaian antara waktu vaksinasi dan periode aktivitas influenza. WHO melakukan konsultasi komposisi vaksin influenza dua kali setiap tahun untuk Belahan Bumi Utara dan Selatan. Rekomendasi tersebut didasarkan pada hasil surveilans virologis global dan digunakan untuk memberikan waktu yang cukup bagi proses produksi serta distribusi vaksin sebelum periode influenza yang diperkirakan (Padhi et al., 2025). Dengan demikian, jadwal rekomendasi komposisi vaksin, waktu produksi/distribusi, dan waktu pemberian vaksin merupakan tiga aspek yang berbeda dan tidak dapat disamakan sebagai satu bentuk *vaccine mismatch*.

Pada wilayah tropis, penentuan waktu vaksinasi lebih kompleks karena aktivitas influenza tidak selalu mengikuti pola musim dingin hemisfer. Beberapa wilayah menunjukkan peningkatan aktivitas selama musim hujan atau monsun, sementara wilayah lain dapat mengalami transmisi sepanjang tahun atau memiliki lebih dari satu puncak dalam setahun. Akibatnya, penggunaan vaksin yang mengikuti kalender NH atau SH secara otomatis tidak selalu menghasilkan waktu perlindungan yang optimal. Strategi vaksinasi perlu mempertimbangkan data surveilans lokal mengenai waktu dan intensitas aktivitas influenza, karakteristik virus yang beredar, serta waktu yang diperlukan untuk pengadaan dan distribusi vaksin (Padhi et al., 2025).

Ketidaksesuaian tersebut perlu dibedakan dari antigenic/strain mismatch, yaitu perbedaan antara antigen vaksin dan virus yang beredar, serta temporal mismatch, yaitu ketidaksesuaian antara waktu pemberian vaksin dan periode peningkatan risiko influenza. Kedua kondisi dapat mengurangi manfaat perlindungan, tetapi memiliki mekanisme dan solusi kebijakan yang berbeda. *Strain mismatch* terutama berkaitan dengan evolusi dan perubahan antigenik virus, sedangkan *temporal mismatch* berkaitan dengan epidemiologi lokal, waktu vaksinasi, dan durasi perlindungan setelah imunisasi.

Studi di Madagaskar menunjukkan bahwa kesesuaian antara virus influenza yang bersirkulasi secara lokal dan rekomendasi vaksin NH maupun SH dapat berbeda, dengan tingkat kesesuaian yang dilaporkan masing-masing sebesar 54% dan 44% (Alharbi and Kribs, 2021). Temuan tersebut memberikan ilustrasi bahwa rekomendasi hemisfer tidak selalu identik dengan pola virus lokal, tetapi tidak dapat

digeneralisasikan ke seluruh wilayah tropis karena pola seasonality, distribusi virus, dan kapasitas surveilans berbeda antarnegara. Oleh karena itu, bukti dari Madagaskar sebaiknya dipandang sebagai contoh heterogenitas tropis, bukan sebagai bukti bahwa seluruh negara ekuatorial mengalami *mismatch* yang sama.

Dalam konteks populasi dengan mobilitas internasional tinggi, seperti perjalanan dan kegiatan keagamaan massal, ketidaksesuaian antara strain vaksin dan virus yang beredar juga dapat memiliki implikasi epidemiologis. Namun, estimasi peningkatan infeksi dari model tertentu perlu dipahami sebagai skenario pemodelan, bukan sebagai besaran risiko yang berlaku secara universal (Alharbi and Kribs, 2021). Secara keseluruhan, penentuan waktu vaksinasi di wilayah tropis sebaiknya didasarkan pada kombinasi surveilans lokal, pola seasonality, kesesuaian antigenik, durasi perlindungan, serta waktu pengadaan dan distribusi vaksin, bukan semata-mata mengikuti kalender NH atau SH.

Pendekatan resolutif pragmatis yang diajukan para ahli meliputi manuver ketersediaan vaksin bergulir (*year-round supply*), di mana otoritas kesehatan terus merevisi inventaris dengan beralih (*alternating*) berturut-turut pada rilis ketersediaan vial NH kemudian SH setiap semesternya. Skenario ekstrem bahkan menyarankan relokasi pabrik perakitan biomedis langsung di garis tropis, tetapi rintangan regulasi lisensi berantai membuat pengawasan mutu operasional tak memungkinkan bagi sebagian besar jajaran kementerian LMIC (Lambach et al., 2016).

Tantangan Surveilans dan Implementasi Pengendalian

Respons terhadap perubahan epidemiologi influenza bergantung pada surveilans virologis yang berkelanjutan. Melalui *Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS), WHO mengoordinasikan pemantauan aktivitas influenza, karakteristik virus, dan perubahan antigenik. Namun, kapasitas surveilans berbeda antarnegara dalam cakupan spesimen, *sequencing*, kelengkapan data, dan kecepatan pelaporan. Oleh karena itu, penguatan surveilans di wilayah tropis perlu diarahkan pada peningkatan representativitas data, karakterisasi virus, dan ketepatan waktu pelaporan.

Salah satu perubahan penting pascapandemi COVID-19 adalah tidak adanya deteksi terkonfirmasi B/Yamagata yang bersirkulasi secara alami sejak Maret 2020.

Kondisi tersebut menjadi dasar evaluasi ulang kebutuhan lineage B/Yamagata dalam vaksin influenza. WHO dan regulator terkait kemudian mendukung penghilangan komponen tersebut sehingga vaksin trivalen yang terdiri atas A(H1N1)pdm09, A(H3N2), dan B/Victoria kembali digunakan (WHO, 2020; Bhattarai et al., 2024). Perubahan ini merupakan respons terhadap bukti surveilans dan pertimbangan regulatori, bukan semata-mata akibat penurunan sirkulasi B/Yamagata.

Penghilangan satu komponen antigen dapat memberikan fleksibilitas dalam proses produksi dan pengadaan vaksin, tetapi **peningkatan kapasitas produksi atau penurunan biaya tidak dapat diasumsikan tanpa bukti manufaktur dan analisis ekonomi**. Pada LMIC, manfaat ekonomi vaksin trivalen tetap dipengaruhi oleh harga vaksin, kapasitas produksi, biaya distribusi, mekanisme pengadaan, dan prioritas program imunisasi (Fisman et al., 2025).

Dari aspek keamanan, perubahan formulasi juga perlu mempertimbangkan jenis platform vaksin, termasuk *live attenuated influenza vaccine* (LAIV). Pertimbangan mengenai kemungkinan *reassortment* perlu menjadi bagian dari evaluasi regulatori, tetapi tidak dapat digunakan sebagai bukti bahwa B/Yamagata akan kembali bersirkulasi. Oleh karena itu, surveilans antigenik dan genomik tetap diperlukan untuk memantau kemungkinan kemunculan kembali lineage tersebut (Koesnoe and Kartasasmita, 2026). Secara keseluruhan, perubahan komposisi vaksin pascapandemi menegaskan pentingnya surveilans yang berkelanjutan dan terintegrasi dengan kebijakan vaksinasi. Di wilayah tropis, data lokal diperlukan untuk mendukung pemilihan strain, penentuan waktu vaksinasi, dan deteksi dini perubahan epidemiologi influenza.

Strategi Pengendalian Influenza di Masa Depan

Pendekatan One Health

Wilayah tropis, khususnya Asia Selatan dan Asia Tenggara, berperan penting dalam dinamika influenza karena tingginya mobilitas manusia, keragaman ekosistem, dan keberadaan berbagai inang virus. Analisis filogeografis menunjukkan bahwa beberapa wilayah tropis dapat berkontribusi terhadap pemeliharaan dan penyebaran *lineage* influenza, tetapi peran tersebut berbeda antarwilayah dan tidak dapat secara umum dianggap sebagai *source* atau

reservoir utama (Xue et al., 2018). Pola sirkulasi dipengaruhi oleh karakteristik virus, populasi, mobilitas, imunitas, serta cakupan surveilans.

Di Indonesia dan wilayah tropis lainnya, interaksi antara manusia, unggas, ternak, dan satwa liar meningkatkan peluang paparan terhadap influenza zoonotik. Namun, keberadaan berbagai inang tidak secara otomatis menjadikan suatu wilayah sebagai *mixing vessel*. Risiko *reassortment* dan *spillover* bergantung pada koinfeksi, kompatibilitas virus, karakteristik reseptor inang, intensitas kontak, dan kemampuan virus beradaptasi pada inang baru (Bhattarai et al., 2024; Mezhenkaya et al., 2019). Virus zoonotik seperti H5N1 dan H7N9 karena itu perlu dipandang sebagai risiko yang memerlukan surveilans berkelanjutan, bukan sebagai kejadian yang pasti terjadi.

Pendekatan *One Health* dapat memperkuat kesiapsiagaan melalui integrasi surveilans kesehatan manusia, hewan, satwa liar, dan lingkungan. Pertukaran data antar-sektor dapat mendukung deteksi dini perubahan distribusi virus, kejadian *spillover*, dan perubahan genetik yang berpotensi meningkatkan risiko pada manusia. Implementasinya perlu disesuaikan dengan kondisi ekologis, epidemiologis, dan kapasitas sistem kesehatan masing-masing wilayah (Bhattarai et al., 2024; Mezhenkaya et al., 2019).

Penguatan Surveilans Genomik

Penguatan surveilans genomik merupakan salah satu komponen penting untuk menerjemahkan pemantauan influenza menjadi respons kesehatan masyarakat. Berbeda dengan pemeriksaan RT-PCR yang terutama digunakan untuk mendeteksi keberadaan dan tipe virus, *whole-genome sequencing* (WGS) dapat memberikan informasi mengenai hubungan filogenetik, perubahan genetik, distribusi lineage, serta kemungkinan introduksi atau penyebaran virus. Integrasi data genomik dengan informasi epidemiologi dan spasial dapat membantu mengidentifikasi perubahan virus yang relevan secara lebih dini.

Namun, interpretasi data genomik harus mempertimbangkan cakupan geografis dan temporal sampel, *sequencing coverage*, kualitas metadata, serta keterwakilan populasi. Nomenklatur subklade influenza juga dapat berubah mengikuti perkembangan analisis filogenetik, sehingga penyebutan subklade tertentu, termasuk A(H3N2), harus diverifikasi berdasarkan sumber surveilans dan periode

pengamatan terbaru sebelum digunakan sebagai bukti dominansi epidemiologis. Data genomik juga tidak secara langsung menentukan waktu vaksinasi; keputusan tersebut tetap memerlukan integrasi dengan data aktivitas influenza, karakteristik antigenik virus, pola musiman lokal, dan pertimbangan program vaksinasi (Padhi et al., 2025).

Dengan demikian, penguatan WGS di wilayah tropis sebaiknya diarahkan pada surveilans representatif dan berkelanjutan, bukan sekadar peningkatan jumlah sekuens. Integrasi data genomik dengan surveilans ILI/SARI, informasi mobilitas, data lingkungan, serta surveilans hewan dapat meningkatkan kemampuan untuk mendeteksi perubahan lineage, memantau transmisi, mengidentifikasi potensi *spillover*, dan mendukung kesiapsiagaan terhadap wabah. Pendekatan ini juga lebih realistis untuk menentukan strategi vaksinasi berdasarkan pola epidemiologi lokal daripada menggunakan satu kalender vaksinasi yang seragam untuk seluruh wilayah tropis.

Pengembangan Universal Influenza Vaccine

Salah satu arah pengembangan untuk memutus rantai penularan influenza di masa depan bertumpu pada Vaksin Influenza Universal (UIV) yang dirancang untuk membidik area struktural virus yang tidak mudah bermutasi, melalui tiga platform bioteknologi utama. Pendekatan pertama adalah vaksin berbasis *Chimeric Hemagglutinin* (cHA) yang memadukan batang protein konvensional dengan kepala galur unggas eksotis untuk memanipulasi memori imun inang, sehingga memicu lonjakan antibodi IgG reaktif silang yang sangat terfokus menyerang bagian batang virus yang stabil. Pendekatan kedua menargetkan peptida ektoseluler matriks 2 (M2e) yang sangat stabil; karena sifat imunogeniknya yang lemah, target ini disematkan pada partikel serupa virus (VLP) atau cHA untuk menghancurkan virus melalui mekanisme sitotoksitas (ADCC) dan fagositosis makrofag. Terakhir, platform vaksin *Messenger RNA* (mRNA) multivalen memanfaatkan teknologi lipid nanopartikel (LNP) untuk menyandikan 20 subtipe antigen hemagglutinin sekaligus ke dalam tubuh inang, menciptakan kekebalan humoral dan seluler berspektrum luas yang bebas dari kelemahan mutasi inkubasi telur, sehingga menjanjikan lompatan besar dalam profilaksis dan kesiapsiagaan global menghadapi pandemi

(Nachbagauer et al., 2020 ; Krammer and Palese., 2018).

Kesimpulan

Tinjauan literatur ini menunjukkan bahwa influenza di wilayah tropis dapat bersirkulasi sepanjang tahun dengan pola musiman yang heterogen antarwilayah. Aktivitas influenza pada beberapa lokasi berasosiasi dengan musim hujan dan perubahan pola kontak masyarakat, termasuk peningkatan aktivitas di dalam ruangan, tetapi hubungan tersebut tidak bersifat universal dan dipengaruhi pula oleh faktor iklim, mobilitas, kepadatan penduduk, imunitas, serta karakteristik virus. Kondisi ini berkontribusi terhadap beban influenza yang tetap signifikan, terutama pada kelompok rentan di negara berpenghasilan rendah dan menengah (LMIC). Upaya pencegahan menghadapi dua tantangan yang perlu dibedakan, yaitu **antigenic/strain mismatch** akibat perubahan antigenik virus dan **temporal mismatch** antara waktu vaksinasi dengan periode peningkatan aktivitas influenza lokal. Tidak adanya deteksi B/Yamagata sejak Maret 2020 telah mendorong perubahan rekomendasi menuju vaksin trivalen, meskipun manfaat ekonomi bagi LMIC tetap bergantung pada harga, kapasitas produksi, kebijakan pengadaan, dan sistem distribusi masing-masing negara. Oleh karena itu, penguatan surveilans virologis dan genomik serta penyesuaian waktu vaksinasi berdasarkan epidemiologi lokal menjadi strategi penting untuk meningkatkan efektivitas pengendalian influenza di wilayah tropis.

Kedepannya, strategi pengendalian flu harus lebih adaptif. Solusi utamanya mencakup penerapan kerangka *One Health* untuk mencegah penularan dari hewan ke manusia (zoonosis) dan penguatan surveilans genomik secara *real-time* untuk pemetaan penyebaran yang lebih presisi. Selain itu, percepatan pengembangan Vaksin Influenza Universal (UIV) melalui platform seperti *chimeric HA* (cHA), M2e, dan mRNA multivalen menawarkan harapan definitif untuk mengatasi variasi mutasi *strain* secara jangka panjang, berpotensi mengubah flu dari ancaman endemik yang mematikan menjadi penyakit yang lebih baik dapat dikendalikan.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian artikel ini.

Referensi

- Agustian, D., Mutyara, K., Murad, C., Uyeki, T. M., Kartasasmita, C. B., & Simoes, E. A. (2024). Epidemiology and population-based incidence of influenza in two communities, Bandung district, West Java, Indonesia, 2008–2011. *Narra J*, 4(3), e981. <https://doi.org/10.52225/narra.v4i3.981>
- Alharbi, M. H., & Kribs, C. M. (2021). A Mathematical Modeling study: Assessing impact of mismatch between influenza vaccine strains and circulating strains in Hajj. *Bulletin of Mathematical Biology*, 83(1), 7. <https://doi.org/10.1007/s11538-020-00836-6>
- Bhattarai, S., Chee, H., Prasetya, A., Wiyarta, E., & Anderson, B. (2024). A Systematic Review of the Epidemiology of Human Respiratory Viruses in Indonesia. *Authorea*. <https://doi.org/10.22541/au.170670322.25933439/v1>
- Chen, X., Chen, H., Tao, F., Chen, Y., Zhou, Y., Cheng, J., & Wang, X. (2024). Global analysis of influenza epidemic characteristics in the first two seasons after lifting the nonpharmaceutical interventions for COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, 151, 107372. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107372>
- Fisman, D., Pérez-Rubio, A., Postma, M., Smith, D. S., & Mould-Quevedo, J. (2025). Maintaining the value of influenza vaccination – the shift from quadrivalent to trivalent vaccines: an expert review. *Expert Review of Vaccines*, 24(1), 499–508. <https://doi.org/10.1080/14760584.2025.2515597>
- Guillebaud, J., Héraud, J., Razanajatovo, N. H., Livinski, A. A., & Alonso, W. J. (2017). Both hemispheric influenza vaccine recommendations would have missed near half of the circulating viruses in Madagascar. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 11(6), 473–478. <https://doi.org/10.1111/irv.12517>
- Gutierrez, M. A., & Rohani, P. A. (2026). Identifying the viral and epidemiological factors behind the apparent global extinction of influenza B/Yamagata. *medRxiv*, 2026-07. <https://doi.org/10.64898/2026.07.22.26358639>
- Hirve, S., Lambach, P., Paget, J., Vandemaele, K., Fitzner, J., & Zhang, W. (2016). Seasonal influenza vaccine policy, use and effectiveness in the tropics and subtropics – a systematic literature review. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 10(4), 254–267. <https://doi.org/10.1111/irv.12374>
- Iuliano, A. D., Roguski, K. M., Chang, H. H., Muscatello, D. J., Palekar, R., Tempia, S., Cohen, C., Gran, J. M., Schanzer, D., Cowling, B. J., Wu, P., Kyncl, J., Ang, L. W., Park, M., Redlberger-Fritz, M., Yu, H., Espenhain, L., Krishnan, A., Emukule, G., . . . Mustaquim, D. (2017). Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *The Lancet*, 391(10127), 1285–1300. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)33293-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)33293-2)
- Kakkar, M., Sharma, D., Pal, M., Mohapatra, A., Sedai, T. R., Inbanathan, F. Y., Buddha, N., Salvador, E. C., & Wijesinghe, P. R. (2026). An analysis of WHO FluNet and FluID influenza surveillance data for South East Asia Region, 2015–2023. *PLoS ONE*, 21(2), e0341567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0341567>
- Kakoullis, L., Steffen, R., Osterhaus, A., Goeijenbier, M., Rao, S. R., Koiso, S., Hyle, E. P., Ryan, E. T., LaRocque, R. C., & Chen, L. H. (2023). Influenza: seasonality and travel-related considerations. *Journal of Travel Medicine*, 30(5). <https://doi.org/10.1093/jtm/taad102>
- Koesnoe, S., & Kartasasmita, C. (2026). Transition from Quadrivalent to Trivalent Influenza Vaccination Compared with Continued Quadrivalent Vaccination for Preventing Severe Influenza Outcomes in Populations in Indonesia: Implications from the 2025–2026 Epidemiological Landscape. *Acta Medica Indonesiana*, 58(2), 281–281. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42421374>

- Krammer, F., & Palese, P. (2018). Universal influenza virus vaccines that target the conserved hemagglutinin stalk and conserved sites in the head domain. *The Journal of Infectious Diseases*, 219(Supplement_1), S62–S67. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy711>
- Lambach, P., Alvarez, A. M. R., Hirve, S., Ortiz, J. R., Hombach, J., Verweij, M., Hendriks, J., Palkonyay, L., & Pflleiderer, M. (2016). Considerations of strategies to provide influenza vaccine year round. *Vaccine*, 33(47), 6493–6498. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.037>
- Mezhenskaya, D., Isakova-Sivak, I., & Rudenko, L. (2019). M2e-based universal influenza vaccines: a historical overview and new approaches to development. *Journal of Biomedical Science*, 26(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0572-3>
- Nachbagauer, R., Feser, J., Naficy, A., Bernstein, D. I., Guptill, J., Walter, E. B., Berlanda-Scorza, F., Stadlbauer, D., Wilson, P. C., Aydillo, T., Behzadi, M. A., Bhavsar, D., Bliss, C., Capuano, C., Carreño, J. M., Chromikova, V., Claeys, C., Coughlan, L., Freyn, A. W., . . . Krammer, F. (2020). A chimeric hemagglutinin-based universal influenza virus vaccine approach induces broad and long-lasting immunity in a randomized, placebo-controlled phase I trial. *Nature Medicine*, 27(1), 106–114. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1118-7>
- Padhi, A., Bhatt, P., Chauhan, J., Rajyaguru, B., Agarwal, S., Chaudhary, A., Bhise, M., & Agarwal, A. (2025). Seasonality of Influenza and Optimizing Timing of Vaccination: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 17(9), e93607. <https://doi.org/10.7759/cureus.93607>
- Paget, J., Caini, S., Del Riccio, M., Van Waarden, W., & Meijer, A. (2022). Has influenza B/Yamagata become extinct and what implications might this have for quadrivalent influenza vaccines? *Eurosurveillance*, 27(39). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2022.27.39.2200753>
- Peci, A., Winter, A., Li, Y., Gnaneshan, S., Liu, J., Mubareka, S., & Gubbay, J. B. (2019). Effects of absolute humidity, relative humidity, temperature, and wind speed on influenza activity in Toronto, Ontario, Canada. *Applied and Environmental Microbiology*, 85(6). <https://doi.org/10.1128/aem.02426-18>
- Reina, J., & Iglesias, C. (2022). The role of “original antigenic sin” on influenza vaccine response. *Vacunas (English Edition)*, 23(1), 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.vacune.2022.02.001>
- Spinardi, J. R., Thakkar, K. B., Welch, V. L., Jagun, O., & Kyaw, M. H. (2024). The need for novel influenza vaccines in low-and middle-income countries: A narrative review. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 29(1), 104465. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2024.104465>
- Stamper, A. R., Yang, W., Wagner, C. E., Mahmud, A. S., & Baker, R. E. (2026). Unified climate factors predict influenza outbreak seasonality across tropical and temperate regions. *PNAS Nexus*, 5(6), pgag160. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgag160>
- Wang, L., Xie, Q., Yu, P., Zhang, J., He, C., Huang, W., Wang, Y., & Zhao, C. (2025). Research progress of universal influenza vaccine. *Vaccines*, 13(8), 863. <https://doi.org/10.3390/vaccines13080863>
- WHO Members. (2020). Seasonal influenza surveillance (2009–2017) for pandemic preparedness in the WHO South-East Asia Region. *WHO South-East Asia Journal of Public Health*, 9(1), 55. <https://doi.org/10.4103/2224-3151.282999>
- Worobey, M., Plotkin, S., & Hensley, S. E. (2020). Influenza Vaccines Delivered in Early Childhood Could Turn Antigenic Sin into Antigenic Blessings. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 10(10), a038471. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038471>
- Xue, K. S., Moncla, L. H., Bedford, T., & Bloom, J. D. (2018). Within-Host evolution of human influenza virus. *Trends in Microbiology*, 26(9), 781–793. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.02.007>
- Yang, W., Cummings, M. J., Bakamutumaho, B., Kayiwa, J., Owor, N., Namagambo, B., Byaruhanga, T., Lutwama, J. J.,

O'Donnell, M. R., & Shaman, J. (2018). Dynamics of influenza in tropical Africa: Temperature, humidity, and co-circulating (sub)types. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 12(4), 446–456. <https://doi.org/10.1111/irv.12556>

Young, B. E., & Chen, M. (2020). Influenza in temperate and tropical Asia: a review of epidemiology and vaccinology. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 16(7), 1659–1667. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1703455>