



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Antivirus untuk Influenza

Nugroho Nitiyoso

Departemen Medical PT Kalbe Farma Tbk., Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Influenza adalah salah satu penyakit infeksi saluran napas yang paling sering, menyebabkan 3 sampai 5 juta kasus berat dan 250.000 sampai 500.000 kematian setiap tahun (WHO). Vaksinasi influenza dapat mengurangi risiko influenza, sebaiknya dilakukan secara rutin setiap tahun. Pengobatan influenza biasanya simptomatik, suplementasi, dan istirahat. Ada beberapa obat antivirus untuk influenza, seperti *oseltamivir*, *zanamivir*, *amantadine*, dan *rimantadine*. Di Indonesia, antivirus untuk influenza relatif kurang dikenal karena distribusinya sepenuhnya dikendalikan oleh Departemen Kesehatan. Tenaga kesehatan seyogyanya lebih mengenal profil farmakodinamik dan farmakokinetik obat-obat antivirus ini.

Kata kunci: *Amantadine*, antivirus, influenza, *oseltamivir*, *rimantadine*, *zanamivir*.

ABSTRACT

Influenza is one of the most common respiratory tract infections, with 3 to 5 million severe cases, and 250.000 to 500.000 deaths yearly (WHO). Vaccination could reduce the risk of influenza, it should be done routinely every year. Influenza treatment usually involves symptomatic, supplementation, and rest. Internationally, several antivirus medications for influenza are *oseltamivir*, *zanamivir*, *amantadine*, and *rimantadine*. In Indonesia, distribution of antiviral for influenza is regulated by Ministry of Health. Health practitioners should get acquainted with the pharmacodynamic and pharmacokinetic of these antiviral medications. **Nugroho Nitiyoso. Antivirals for Influenza**

Keywords: *Amantadine*, antivirus, influenza, *oseltamivir*, *rimantadine*, *zanamivir*.

EPIDEMIOLOGI

Influenza adalah salah satu penyakit saluran napas yang paling sering; diperkirakan menyebabkan 3 sampai 5 juta kasus berat dan sekitar 250.000 sampai 500.000 kematian setiap tahun.¹ Lanjut usia, anak-anak, atau pasien dengan komorbiditas penyakit lain, memiliki risiko kematian lebih tinggi.¹ Pada negara-negara dengan 4 musim, influenza terutama terjadi pada musim dingin, sedangkan di negara khatulistiwa seperti Indonesia, influenza dapat terjadi sepanjang tahun.¹

Selain episode tahunan, influenza juga dapat menyebar dalam bentuk pandemi. Pandemi adalah penyebaran suatu penyakit baru ke seluruh dunia.² Pandemi influenza terjadi apabila muncul virus influenza yang baru dan sebagian besar pasien belum memiliki imunitas.² Tercatat ada beberapa pandemi influenza (Tabel 1).

ETIOLOGI

Virus influenza terdiri atas 3 genera, yaitu influenza A, influenza B, dan influenza C, ketiganya termasuk famili virus *orthomyxoviridae*.

Influenza A

Dalam genus ini hanya ada satu spesies, yaitu influenza A.⁵ Virus Influenza A dapat menginfeksi manusia, mamalia, dan burung. Ada beberapa serotipe influenza A yang dibedakan melalui antigen H (hemaglutinin) dan antigen A (neuraminidase) yang terdapat pada virus.⁶ Virus H5N1 artinya memiliki antigen H tipe 5 dan antigen N tipe 1.⁵ Sampai

saat ini telah diketahui ada 18 tipe antigen H dan 11 tipe antigen N.⁵

Influenza B

Dalam genus ini hanya ada satu spesies, yaitu influenza B.⁷ Tidak seperti influenza A, influenza B diketahui hanya menginfeksi manusia. Influenza B bermutasi lebih lambat dari influenza A, dan sampai saat ini diketahui hanya ada 2 tipe influenza B, yaitu B/Yamagata/16/88 dan B/Victoria/2/87.⁷

Influenza C

Dalam genus ini hanya ada satu spesies, yaitu influenza C.⁸ Influenza C diketahui

Tabel 1. Beberapa pandemi influenza^{3,4}

Nama Pandemi	Tahun	Kematian	Case Fatality Rate	Subtipe Influenza
Flu Spanyol	1918 – 1920	20 sampai 100 juta	2%	H1N1
Flu Asia	1957 – 1958	1 sampai 1,5 juta	0,13%	H2N2
Flu Hong Kong	1968 – 1969	0,75 sampai 1 juta	<0,1%	H3N2
Pandemi Flu 2009	2009 – 2010	18.000 sampai 284.500	0,03%	H1N1

Alamat Korespondensi email: nugnit@gmail.com



menginfeksi manusia dan babi.⁹ Episode influenza akibat infeksi virus influenza C relatif jarang dibandingkan dengan influenza A dan influenza B.⁸

GEJALA DAN TANDA

Sebanyak 33% orang yang terinfeksi influenza asimtomatik.¹⁰ Masa inkubasi virus influenza sekitar 2 hari.¹⁰ Gejala pertama adalah meriang diikuti demam. Temperatur demam sekitar 38°C – 39°C.¹⁰

Gejala-gejala influenza pada umumnya antara lain: Demam (dapat sampai menggigil), batuk, hidung tersumbat, muntah, bersin-bersin, hidung berair, nyeri sendi, lesu, nyeri kepala, mata berair, dan ruam.¹¹ Gejala influenza bisa cukup berat sehingga memaksa pasien *bed rest* beberapa hari, disertai nyeri di beberapa bagian tubuh, seperti punggung dan tungkai.¹¹

Meskipun sebagian besar episode influenza akan sembuh sendiri, pada sebagian kecil pasien, terutama lansia atau memiliki komorbiditas, dapat terjadi komplikasi.¹⁰ Beberapa komplikasi influenza yang mungkin fatal antara lain: pneumonia bakterial sekunder, pneumonia viral primer, dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).¹⁰

DIAGNOSIS

Gejala dan tanda influenza mungkin sulit dibedakan dari *common cold*, yaitu penyakit saluran napas yang disebabkan oleh Rhinovirus (genus *picornaviridae*)¹² tetapi lebih berat. Pada *common cold* biasanya tidak ada demam, sedangkan pada influenza ada demam, nyeri kepala, dan nyeri anggota tubuh.¹⁰

Konfirmasi diagnosis influenza hanya dapat ditegakkan melalui 2 pemeriksaan, yaitu: *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) atau kultur virus, menggunakan sampel yang berasal dari sekret nasofaring atau kerongkongan. Akan tetapi 2 tes ini relatif mahal, dan jarang.¹³

Untuk hasil yang lebih cepat, tersedia *rapid diagnostic test*. Tes menggunakan sampel dari *swab* nasal, dan dapat memberikan hasil dalam 10–30 menit. Meskipun tes ini memiliki spesifisitas tinggi (98%), sensitivitasnya masih relatif rendah (62%).¹⁴ Dengan kata lain, tes ini dapat menghasilkan banyak negatif-palsu.¹⁴

PENCEGAHAN

Langkah-langkah pencegahan infeksi influenza meliputi *hygiene* yang baik dan vaksinasi influenza. Tindakan *hygiene* yang sederhana seperti mencuci tangan dan mengenakan masker, dapat menurunkan risiko infeksi influenza.

Vaksinasi dapat bermanfaat untuk menurunkan risiko infeksi influenza, sebaiknya dilakukan rutin setiap tahun.¹⁵ Sebagian besar vaksin influenza yang dipasarkan saat ini adalah vaksin trivalent, yaitu vaksin yang mengandung antigen dari 2 serotipe influenza A dan 1 serotipe influenza B.¹⁶ Efikasi vaksin ini telah terbukti mengurangi risiko influenza.¹⁷ Baru-baru ini, mulai dipasarkan vaksin influenza quadrivalent, yaitu vaksin influenza yang mengandung antigen 2 serotipe influenza A dan 2 serotipe influenza B.¹⁸ Vaksin quadrivalent diharapkan dapat memberikan proteksi lebih, saat ini badan dunia masih merekomendasikan keduanya.¹⁸

PENGOBATAN

Ada 2 prinsip pengobatan influenza, yaitu suportif dan pengobatan antivirus. Pengobatan suportif meliputi simptomatik, *bed rest*, dan suplemen. Sedangkan pengobatan antivirus efektif bila diberikan dalam 48 jam sejak *onset* gejala.¹⁹

Ada 2 golongan utama pengobatan antivirus untuk influenza, yaitu: *adamantane* dan *neuraminidase inhibitor*.²⁰

Adamantane (M2 inhibitor)

Dua obat yang termasuk golongan *adamantane* adalah *amantadine* dan *rimantadine*.²⁰ *Amantadine* adalah obat yang awalnya untuk indikasi antiparkinson.²¹ Kemudian diketahui bahwa obat ini juga dapat menghambat replikasi virus influenza.²² Mekanisme kerja *amantadine* adalah dengan menghambat *channel M2* pada virus influenza.²²

Setelah virus masuk ke dalam sel melalui

endositosis, maka *channel M2* bekerja memompa proton ke dalam virus. Akibatnya, pH di dalam virus akan turun. Penurunan pH ini akan memicu replikasi virus. Dengan *amantadine* menghambat *channel M2*, maka replikasi virus akan dihambat.²⁰

Amantadine efektif menghambat replikasi influenza A, tetapi tidak untuk influenza B dan influenza C.²² Akan tetapi, akhir-akhir ini dilaporkan makin banyak resistensi influenza terhadap *amantadine*.²³ Dengan demikian, saat ini *amantadine* sudah tidak direkomendasikan lagi untuk pengobatan influenza.²⁴

Rimantadine adalah derivat *amantadine*. *Rimantadine* pertama kali mendapat *approval* FDA untuk pengobatan influenza pada tahun 1994.²⁵ Mekanisme kerja *rimantadine* serupa dengan *amantadine*, yaitu menghambat *channel M2*.²² Pada pandemi flu tahun 2009, diketahui sebagian besar dari virus influenza A telah resisten terhadap *rimantadine*.²⁶ Sejak saat itu *rimantadine* tidak direkomendasikan lagi untuk pengobatan influenza.²⁷

Neuraminidase Inhibitor

Beberapa obat antivirus yang termasuk *neuraminidase inhibitor*, yaitu: *oseltamivir* dan *zanamivir*.²⁰ Penghambat *neuraminidase* bekerja dengan cara menghambat enzim *neuraminidase* virus. Virus yang telah bereplikasi di dalam sel, akan menempel pada dinding dalam dari membran sel.²⁰ *Neuraminidase* diperlukan oleh virus yang telah terbentuk untuk dapat keluar dari sel. Karena *neuraminidase* dihambat, maka virus tidak dapat keluar dari sel.²⁰

OSELTAMIVIR

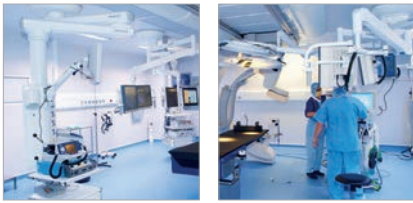
Ada 2 sediaan *oseltamivir*, yaitu kapsul 75 mg dan suspensi (12 mg/mL).²⁸

Indikasi:

Pengobatan: untuk penyakit akut tanpa komplikasi pada pasien berusia lebih dari 1 tahun yang sudah mengalami gejala tidak lebih dari 2 (dua) hari.

Tabel 2. Dosis suspensi oral *oseltamivir* untuk anak.

DOSIS SUSPENSİ ORAL OSELTAMIVIR		
Berat Badan (Kg)	Dosis yang direkomendasikan untuk 5 hari	Volume
≤15	30 mg dua kali sehari	2,5 mL (1/2 sdt)
>15 – 23	45 mg dua kali sehari	3,8 mL (3/4 sdt)
> 23 - 40	60 mg dua kali sehari	5 mL (1 sdt)
>40	75 mg dua kali sehari	6,2 mL (1 1/4 sdt)



Profilaksis: untuk dewasa dan anak lebih dari 13 tahun. *Oseltamivir* tidak digunakan sebagai pengganti vaksinasi.²⁸

Dosis dan Penggunaan

Oseltamivir dapat digunakan tanpa memperhatikan makanan. Jika digunakan bersamaan dengan makanan, toleransi dapat meningkat.²⁸

Pengobatan:

Dewasa dan anak lebih dari 13 tahun: Dosis oral yang direkomendasikan adalah 75 mg dua kali sehari selama 5 hari. Pengobatan dimulai dalam dua hari setelah timbul gejala influenza.²⁸

Anak – anak: Dosis oral suspensi yang direkomendasikan untuk anak di atas 1 tahun dan dewasa yang tidak dapat menelan kapsul (Tabel 2).²⁸

Bioavailabilitas oral *oseltamivir* adalah 80%, makanan tidak banyak berpengaruh. *Oseltamivir* dimetabolisme secara ekstensif di hati menjadi bentuk aktifnya.²⁸ Waktu paruh *oseltamivir* adalah 1 – 3 jam dan waktu paruh metabolit pertamanya adalah 6–10 jam. Lebih dari 90% dosis oral diekskresikan dalam bentuk utuh melalui urin.²⁸ *Oseltamivir* adalah obat neuraminidase yang pertama disetujui penggunaannya, saat ini telah diteliti resistensinya.²⁸ Sebuah penelitian observasional di USA (2010) menunjukkan bahwa resistensi *oseltamivir* adalah sekitar 1%;²⁹ di Jepang (2004) sebanyak 16,3% influenza A resisten terhadap *oseltamivir*.³⁰

ZANAMIVIR

Zanamivir adalah obat antivirus yang digunakan secara inhalasi dan tersedia dalam bentuk blister 5 mg.²⁸

Indikasi

Pengobatan: untuk penyakit akut tanpa komplikasi yang disebabkan oleh infeksi virus influenza A dan B pada pasien dewasa dan anak lebih dari 7 tahun yang sudah mengalami gejala tidak lebih dari 2 (dua) hari. *Zanamivir* tidak direkomendasikan untuk pasien penyakit saluran napas, seperti asma atau penyakit paru obstruktif kronik (PPOK).²⁸

Dosis dan Penggunaan

Zanamivir digunakan untuk saluran pernapasan melalui inhalasi oral menggunakan alat “diskhaler”. Pasien harus diberi penjelasan tentang cara penggunaan obat, jika mungkin disertai demonstrasi cara pemakaian obat. Jika *zanamivir* diresepkan untuk anak-anak, pemakaiannya harus dalam pengawasan dan instruksi orang dewasa yang telah diberi penjelasan tentang cara pemakaian obat.²⁸

Dosis *zanamivir* yang direkomendasikan untuk perawatan influenza pada pasien berusia lebih dari 7 tahun dan lebih adalah 2 inhalasi (per inhalasi adalah 5 mg blister, jadi dosis total adalah 10 mg) dua kali sehari (jarak pemakaian 12 jam), selama 5 hari.²⁸ Dua dosis ini harus digunakan pada pengobatan awal, jika mungkin jarak pemberian adalah 2 jam. Pada hari berikutnya, jarak pemberian adalah 12 jam (misalnya pada malam dan siang hari), waktu pemberian ini hendaknya sama setiap hari.²⁸ Tidak ada data tentang

keefektifan pengobatan *zanamivir* jika dimulai lebih dari dua hari setelah timbul tanda atau gejala. Pasien yang menggunakan bronkodilator bersamaan dengan *zanamivir*, harus menggunakan bronkodilator terlebih dahulu.²⁸

Zanamivir digunakan secara inhalasi. Setelah inhalasi, sebagian besar dosis terkonsentrasi pada paru dan orofaring, sebanyak 15% dosis diserap dan diekskresikan melalui urin. Resistensi *zanamivir* lebih jarang dari *oseltamivir*.²⁸ Pada sebuah penelitian di Australia tahun 2009 menemukan bahwa 2,3% dari influenza resisten terhadap *zanamivir*.²⁸

ANTISIPASI PANDEMI

Pedoman penanggulangan pandemi influenza di Indonesia diatur dalam keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 300/MENKES/SK/IV/2009. Dalam peraturan ini dibahas dengan sangat jelas mengenai mekanisme pelaporan, pengobatan, dan perujukan pasien influenza.³¹

SIMPULAN

Influenza adalah penyakit infeksi saluran napas yang banyak menyebabkan morbiditas dan mortalitas, bahkan pandemi. Di Indonesia, penggunaan obat-obatan antivirus influenza telah diatur dalam keputusan menteri kesehatan Republik Indonesia Nomor 300/MENKES/SK/IV/2009. Meskipun di Indonesia dokter tidak meresepkan obat-obatan antivirus untuk influenza, tetapi tenaga kesehatan sebaiknya tetap familiar dengan obat-obatan antivirus ini, sebagai persiapan apabila terjadi pandemi influenza.

DAFTAR PUSTAKA:

1. WHO. Influenza (seasonal) [Internet]. WHO. [cited 2017 Oct 23]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
2. WHO. What is a pandemic? [Internet]. WHO. [cited 2017 Oct 23]. Available from: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/en/
3. Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol*. 2001;91(4):572–9.
4. WHO. Ten things you need to know about pandemic influenza [Internet]. 2009 [cited 2017 Oct 23]. Available from: <https://web.archive.org/web/20090923231756/http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic10things/en/index.html>
5. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza type A viruses | Avian influenza (flu) [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/influenza-a-virus-subtypes.htm>
6. Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M, et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog*. 2013;9(10):e1003657.
7. Klimov AI, Garten R, Russell C, Barr IG, Besselaar TG, Daniels R, et al. WHO recommendations for the viruses to be used in the 2012 Southern Hemisphere influenza vaccine: epidemiology, antigenic and genetic characteristics of influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B influenza viruses collected from February to September 2011. *Vaccine*. 2012;30(45):6461–71.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Types of influenza viruses | Seasonal influenza (flu) | CDC [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
9. Guo YJ, Jin FG, Wang P, Wang M, Zhu JM. Isolation of influenza C virus from pigs and experimental infection of pigs with influenza C virus. *J Gen Virol*. 1983;64 (Pt 1):177–82.

CONTINUING MEDICAL EDUCATION



10. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(11):718–25.
11. Suzuki E, Ichihara K, Johnson AM. Natural course of fever during influenza virus infection in children. *Clin Pediatr (Phila).* 2007;46(1):76–9.
12. Palmenberg AC, Spiro D, Kuzmickas R, Wang S, Djikeng A, Rathe JA, et al. Sequencing and analyses of all known human rhinovirus genomes reveal structure and evolution. *Science.* 2009;324(5923):55–9.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for clinicians on the use of RT-PCR and other molecular assays for diagnosis of influenza virus infection | Seasonal influenza (flu) | CDC [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/molecular-assays.htm>
14. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: A meta-analysis [Internet]. [cited 2017 Oct 23]. Available from: <https://reference.medscape.com/medline/abstract/22371850>
15. CDC. Key facts about seasonal flu vaccine [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/protect/keyfacts.htm>
16. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza vaccination: A summary for clinicians | Seasonal influenza (flu) | CDC [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vax-summary.htm>
17. Lansbury LE, Smith S, Beyer W, Karamehic E, Pasic-Juhas E, Sikira H, et al. Effectiveness of 2009 pandemic influenza A(H1N1) vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2017;35(16):1996–2006.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent influenza vaccine | Seasonal influenza (flu) | CDC [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/quadrivalent.htm>
19. Medscape. Effectiveness of antiviral treatment in human influenza A(H5N1) infections: Analysis of a Global Patient Registry [Internet]. [cited 2017 Oct 23]. Available from: <https://reference.medscape.com/medline/abstract/20831384>
20. Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2003;168(1):49–57.
21. Drugs.com. Amantadine - FDA prescribing information, side effects and uses [Internet]. [cited 2017 Oct 23]. Available from: <https://www.drugs.com/pro/amantadine.html>
22. Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V, Rivetti D, Rudin M. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD001169.
23. Lee J, Song YJ, Park JH, Lee JH, Baek YH, Song M-S, et al. Emergence of amantadine-resistant H3N2 Avian influenza A virus in South Korea. *J Clin Microbiol.* 2008;46(11):3788–90.
24. Deyde VM, Xu X, Bright RA, Shaw M, Smith CB, Zhang Y, et al. Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide. *J Infect Dis.* 2007;196(2):249–57.
25. Govorkova EA, Fang HB, Tan M, Webster RG. Neuraminidase inhibitor-rimantadine combinations exert additive and synergistic anti-influenza virus effects in MDCK cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(12):4855–63.
26. CDC. Seasonal Influenza (Flu) - Weekly report: Influenza summary update [Internet]. [cited 2017 Oct 31]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/weeklyarchives2008-2009/weekly35.htm>
27. CDC. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza [Internet]. [cited 2017 Oct 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6001a1.htm>
28. Departemen Kesehatan. Pharmaceutical care untuk pasien flu burung. 2007.
29. Storms AD, Gubareva LV, Su S, Wheeling JT, Okomo-Adhiambo M, Pan CY, et al. Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 virus infections, United States, 2010–11. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(2):308–11.
30. Nitsch-Osuch A, Brydak LB. Influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors. *Acta Biochim Pol.* 2014;61(3):505–8.
31. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman penanggulangan episenter pandemi influenza, Keputusan Menteri Kesehatan RI No 300/MENKES/SK/IV/2009.