

Perkembangan Terbaru Pengobatan Flu Burung

Tjandra Yoga Aditama

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran UI / RS Persahabatan
Jakarta, Indonesia

Data menunjukkan bahwa baik bagi dunia maupun bagi kita di Indonesia, Flu Burung merupakan masalah kesehatan penting yang perlu dapat perhatian seksama, apalagi dengan adanya ancaman pandemi. Kendati pandemi sampai Februari 2006 belum terjadi, tetapi jumlah pasien memang terus meningkat dari waktu ke waktu. Di tahun 2004 lalu ada 46 pasien Flu burung di dunia, atau sekitar 4 pasien baru setiap bulannya. Angka ini melonjak menjadi rata-rata 8 pasien baru / bulan di tahun 2005 dengan total 95 kasus. Sementara itu, sampai 25 Februari 2006, sudah ada 28 pasien Flu Burung di dunia⁽¹⁾. Untuk Indonesia, awalnya jarak antara kasus pertama dan ke dua adalah 2 bulan lamanya. Di tahun 2006, dalam kurang dari 2 bulan sudah ada 11 kasus baru Flu Burung.

Data juga menunjukkan bahwa dengan segala modalitas terapi yang ada sekitar 50% pasien Flu burung akan meninggal dunia. Data Indonesia menunjukkan 20 dari 28 kasus meninggal dunia, artinya *case fatality rate* 71,43%. Salah satu faktor penting penanganan Flu Burung adalah pengobatan.

Berikut ini akan disampaikan perkembangan pengobatan Flu Burung dewasa ini.

MASALAH OSELTAMIVIR

Seperti diketahui, dalam hal obat saat ini kita bergantung pada golongan oseltamivir atau yang dikenal dengan nama Tamiflu[®]. Dosis yang dianjurkan WHO adalah 2 X 75 mg perhari untuk terapi dan 1X 75 mg per hari untuk profilaksis. Untuk mereka yang berusia di bawah 13 tahun, dosis disesuaikan dengan berat badan.⁽²⁻⁴⁾

Pada dasarnya ada dua jenis obat untuk mengatasi virus influenza, yaitu golongan *neuraminidase inhibitors* seperti oseltamivir dan zanamivir, serta golongan *M2 inhibitors* yaitu amantadin dan rimantadin. Hanya saja, data dari beberapa negara menunjukkan resistensi terhadap *M2 inhibitor*, kendati data Indonesia tidak demikian halnya; sehingga akhirnya secara internasional WHO menganjurkan penggunaan oseltamivir untuk menangani Flu Burung akibat H5N1.⁽²⁾

Perlu disadari bahwa obat ini punya banyak kelemahan, walau harus diakui bahwa saat ini oseltamivir lah satu-satunya obat antivirus yang diharapkan untuk mengatasi pandemi, sebelum ditemukan obat baru yang lebih ampuh.

Sedikitnya ada 8 (delapan) masalah dalam pengobatan Flu Burung dengan Oseltamivir (Tamiflu[®]).⁽⁵⁾ **Pertama**, ketersediannya di dunia masih terbatas, dan demikian juga di Indonesia. Kini tampaknya ada upaya penyediannya secara maksimal, yang semoga dapat segera terrealisir. **Ke dua**, obat ini baru punya efek maksimal bila diberikan dalam 48 jam pertama sakit, sementara pasien biasanya masuk rumah sakit sudah terlambat. Karena itu pemberian Oseltamivir di pelayanan primer di puskesmas mungkin merupakan keputusan yang baik, hanya harus diingat adanya kemungkinan *over-use* dan resistensi. **Ke tiga**, tidak semua pasien Flu Burung yang mendapat obat ini walau dalam 48 jam pertama akan sembuh; dan cukup banyak pula pasien Flu Burung yang dapat sembuh tanpa obat ini. Data dari 37 kasus di Vietnam dan Thailand bahkan menunjukkan bahwa pada mereka yang diberi Oseltamivir angka *survival* nya adalah 24%, sementara yang tidak diberi Oseltamivir angka *survival* nya bahkan bisa 25%.⁽³⁾ Tentu data ini masih bisa dikritisi, baik karena sedikitnya jumlah kasus dan juga tidak ada informasi apakah Oseltamivir diberikan dalam 48 jam setelah gejala timbul, seperti yang dianjurkan. **Ke empat**, meskipun obat ini bekerja baik, tampaknya perlu digabung dengan obat-obat lain dan **ke lima** ada pendapat ahli yang memperkirakan bahwa dosis yang kini dipakai adalah kurang dan perlu ditingkatkan.⁽³⁾ **Ke enam** adalah lamanya pengobatan, apakah cukup 5 hari atau barangkali harus lebih panjang.⁽³⁾ **Ke tujuh** adalah adanya laporan efek samping obat ini, khususnya di Jepang di mana obat ini telah dikonsumsi oleh 24,5 juta orang, 11,6 juta di antaranya anak-anak. Dari sejumlah itu dilaporkan 32 kasus dengan gangguan neuropsikiatrik seperti halusinasi, *confusion*, *suicide*, *seizure*. Selain itu juga ada laporan terjadinya insomnia, vertigo, diare, *dizziness* dan nyeri kepala. Tidak diketahui etiologi dan patofisiologi efek samping ini.⁽⁶⁾ Sementara itu, **ke delapan** dari oseltamivir (Tamiflu[®]) adalah mulai

ditemukannya virus Flu Burung yang resisten terhadap obat ini, antara lain dilaporkan dari Vietnam.⁽⁴⁾

OBAT BARU

Karena berbagai alasan di atas maka para ahli mulai memikirkan mencari obat baru untuk menangani Flu Burung dan atau meneliti untuk memberi Oseltamivir dalam dosis yang lebih besar dan atau waktu yang lebih lama. Selain itu, para ahli juga mencoba efektifitas obat-obat lain. *National Institute of Health (NIH)* Amerika Serikat sejak tahun 2005 meneliti kemungkinan penggunaan obat *Pegylated Interferon Gamma*. Obat lain yang juga kini sedang diteliti meliputi obat anti *tumor necrosis factor*, obat golongan statin dan *ACE inhibitor*.

Beberapa obat lain yang dalam penelitian antara lain⁽⁶⁾ :

- *Neuraminidase (NA) inhibitors*
 - *Peramivir (oral/iv), A-315675 (oral)*
 - *Zanamivir (iv)*
- *Long-acting NA inhibitors (LANI)*
 - *R-118958 (topical), Flunet® (topical)*
- *Conjugated sialidase*
 - *Fludase™ (topical)*
- *HA inhibitors- cyanovirin-N*
- *Polymerase inhibitors*
 - *siRNA; ribavirin (aerosol/iv/po)*
- *Protease inhibitors*
 - *Aprotinin*

Para ahli juga sedang meneliti kemungkinan memberikan gabungan / kombinasi dari beberapa obat yang telah dibahas di atas, termasuk juga dengan Oseltamivir. Di pihak lain, juga telah dicoba untuk menggabungkan obat antivirus dengan obat-obat yang dapat mempengaruhi imunologi (daya tahan) seseorang dan berfungsi sebagai *cytokine dysregulation* karena diduga pada Flu Burung terjadi *cytokine storm* atau badai sitokin yang dapat merusak tubuh secara parah.

PENCEGAHAN

Selain pengobatan maka unsur pencegahan tentu juga jadi perhatian amat penting.

Para ahli sedang mencoba membuat vaksin Flu Burung. Memang sampai awal 2006 ini belum berhasil, tetapi setidaknya telah ada beberapa kandidat yang diteliti, baik dalam bentuk *inactivated (whole and split virion)*, *virosomal* atau *live-attenuated*. Kandidat vaksin ini dicoba diberikan secara im, intradermal, intranasal. Sebagai ajuvan untuk bentuk *inactivated* digunakan bahan alum dan MF59. Sekarang ini substrat yang dipakai untuk pertumbuhan kandidat vaksin adalah telur, *Vero cells*, dan *primary monkey cells*.

Sementara menunggu adanya vaksin maka sekarang ini untuk pencegahan kita masih bergantung pada oseltamivir. Mereka yang kontak dengan unggas yang sakit Flu Burung, atau juga dengan pasien Flu Burung, diberi oseltamivir 1 X 75 mg selama 7 hari. Yang jadi masalah adalah tentu petugas kesehatan yang menangani pasien yang terus bergantian masuk RS. Tentu tidak mungkin dokter atau perawat hanya makan obat pencegahan 5 hari padahal terus menangani pasien, apalagi kalau pandemi benar datang kelak dan pasiennya terus

berdatangan. Untuk mereka maka obat pencegahan ini dapat diminum terus menerus sampai 6 minggu. Bagaimana kalau sudah lebih dari 6 minggu masih saja terus datang pasien yang harus diobati? Untuk menjawabnya kita masih perlu penelitian lebih lanjut.⁽⁶⁾

Obat lain yang juga diteliti untuk pencegahan adalah Zanamivir dalam bentuk inhalasi. Selain obat-obatan, kini dikenal konsep penting *mass geographical prophylaxis* atau pencegahan massal atau disebut juga *ring prophylaxis*. Konsep ini dijalankan dengan memberi profilaksis oseltamivir pada seluruh penduduk satu desa di mana ada kasus pasien Flu Burung. Thailand tampaknya sudah mulai mencoba konsep ini. Hanya saja memang ada beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam konsep ini.^(5,6)

Pertama, konsep ini baru "model", belum jelas apakah "layak laksana" dan benar-benar bermanfaat. Ke dua, hanya dapat dilaksanakan di daerah *rural* / pedesaan, bukan perkotaan. Ke tiga, obat pencegahan harus diberikan pada setidaknya 80-90% penduduk desa tersebut. Ke empat, yang cukup sulit pelaksanaannya, seluruh penduduk yang telah mendapat obat pencegahan tidak boleh keluar dari daerah tersebut, sekolah, kantor dan tempat umum harus ditutup, pokoknya mobilisasi amat dibatasi. Ke lima, konsep ini baru akan berjalan baik jika virusnya bersifat *low transmittable*.

Ke enam, khususnya pada masa pandemi, konsep ini harus dilakukan bila jumlah pasien masih kurang dari 20 orang dalam 1-3 minggu pertama sakit. Jika pasiennya sudah terlalu banyak maka sudah terlambat dan tidak bisa dicegah lagi. Bagaimanapun juga, teknik ini merupakan salah satu cara yang mungkin dapat dikaji di Indonesia.

PANDEMI

Sejalan dengan mulai munculnya kasus dan kematian akibat Flu Burung maka banyak dibicarakan tentang kemungkinan terjadinya Pandemi Influenza. Direktur Jenderal WHO mengatakan bahwa diskusi tentang Pandemi Influenza bukan lagi dalam konteks apakah akan terjadi atau tidak tetapi sudah dalam kapan akan terjadi, artinya WHO mengatakan bahwa pandemi memang akan kita hadapi.

Dunia sudah beberapa kali mengalami pandemi influenza di masa lalu. Pandemi *Spanish flu* yang terjadi tahun 1918 - 1919 disebabkan oleh virus influenza A (H1N1). Ketika itu timbul jenis virus influenza baru yang menyebar ke seluruh dunia dalam 4 sampai 6 bulan. Diperkirakan sampai sepertiga penduduk dunia (sekitar 500 juta orang) tertular influenza ketika itu dan sekitar 50 juta orang meninggal, bahkan ada yang menduga sampai 100 juta orang meninggal. Sekitar 50% penderita masih berusia muda dan sebelumnya sehat-sehat saja. Ketika itu pasien bahkan meninggal beberapa hari setelah terinfeksi.⁽⁷⁾ Gelombang Pandemi flu ke dua, *Asian flu* terjadi tahun 1957-1958, disebabkan oleh virus influenza A (H2N2) dan mengakibatkan sekitar 70.000 kematian di Amerika Serikat. Flu Asia ini pertama diidentifikasi di Cina akhir Februari 1957 kemudian menyebar ke Amerika pada Juni 1957. Sementara itu di tahun 1968-1969 terjadilah *Hong Kong flu* yang disebabkan oleh virus influenza A (H3N2) yang mengakibatkan sekitar 34.000 kematian di Amerika Serikat dan 1 jutaan di seluruh

dunia.⁽⁸⁾ Kini, H5N1 dipercaya sebagai salah satu kandidat utama penyebab pandemi. Bila dilakukan analisis situasi tentang pandemi Flu Burung, maka kini setidaknya ada enam hal yang patut jadi perhatian.^(5,8,9) Pertama, semua pihak harus menyadari bahwa memang ada risiko besar akan terjadi pandemi influenza. Hal ke dua adalah kenyataan bahwa ancaman pandemi ini ternyata menetap sejalan dengan penyebaran penyakit pada unggas di dunia. Ke tiga, kita tidak dapat secara pasti memprediksi pola mutasi pada virus influenza H5N1, dan juga jenis virus influenza lainnya. Apalagi infeksi tidak hanya terjadi di unggas, tetapi mungkin juga terjadi di binatang lain seperti babi, kucing, macan, ikan dan juga manusia.

Kenyataan ke empat adalah sulitnya membangun *early warning system*. Banyak faktor yang berperan, antara lain begitu banyaknya orang yang memelihara unggas dan tidak mungkin dibunuh semua ayam guna menghindari penyebaran. Pada manusia, diagnosis dini juga sulit dilakukan dan diagnosis pastipun butuh alat laboratorium canggih (kultur virus, PCR, serologi ketat dll).

Hal ke lima yang dihadapi adalah soal pencegahan, karena vaksin ampuh belum tersedia. Hal ke enam, jika pandemi betul-betul terjadi, maka dunia akan dihadapkan dengan keterbatasan kemampuan pelayanan kesehatan untuk menangani tambahan jutaan kasus pasien. Dalam keadaan "normal" seperti sekarang saja masih sering didengar berbagai keluhan tentang pelayanan kesehatan. Jika ada pandemi maka tentu kalangan kesehatan di dunia akan dapat tantangan kerja amat berat.

Untuk bersiap dan mencegah terjadinya pandemi, ada beberapa langkah strategik yang perlu dilakukan.^(5,8,9) Yang **pertama**, dan sangat penting, adalah harus terbina kerjasama antara kalangan kedokteran dan peternakan/kedokteran hewan. Langkah **ke dua** adalah harus dibinanya komunikasi yang intens ke masyarakat. Untuk perkotaan hal ini perlu untuk menghindari kepanikan publik.

Sementara itu, di daerah *rural* hal ini perlu terutama untuk menjangkau peternak skala menengah dan kecil yang jutaan orang jumlahnya. Hal **ke tiga** adalah meningkatkan ilmu virologi sehingga mampu mendeteksi perkembangan virus di masyarakat dan di lingkungan secara lebih mendalam. Langkah **ke empat** adalah upaya meningkatkan kemampuan mendeteksi dan mengobati kasus pada manusia.

Hal **ke lima** yang penting adalah prioritas politik untuk penyediaan obat dan alat kesehatan untuk pencegahan dan penanganan kasus.

Flu Burung adalah masalah kesehatan yang penting. Hanya dengan kerjasama semua pihaklah - pemerintah, profesional kesehatan, profesional peternakan dan masyarakat luas - kita dapat mengatasinya. Kepemimpinan dan koordinasi amat diperlukan, demikian juga kesadaran masyarakat berdasarkan pengetahuan yang benar.

KEPUSTAKAAN

1. WHO. Cumulative number of confirmed human cases, 20 February 2006. (Accessed February 25, 2006, http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_02_20/en/index.html)
2. WHO. Avian Influenza Frequently Asked Question, revised 5 December 2005 (Accessed February 25, 2006, http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/avian_faqs/en/index.html#drugs2)
3. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Current Concepts Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. *N Engl J Med* 2005;353:1374-85.
4. de Jong et al. Oseltamivir resistance during treatment of Influenza A (H5N1) Infection. *N Engl J Med* 2005;353: 2667-72
5. Tjandra Yoga Aditama. Flu Burung pada manusia. Jakarta : UI Press, 2005, hal 23-38
6. Hayden GF. Human H5N1 Infection. Disajikan pada Pertemuan Flu Burung, Jakarta 29 November, 2005
7. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics. *Emerg Inf Dis* 2006;12(1): 246-9
8. Communicable Disease Surveillance and Response Global Influenza Programme WHO. Responding to the avian influenza pandemic threat. Recommended strategic actions. Geneva : WHO 2005
9. WHO. Ten things you need to know about pandemic influenza. (Accessed February 25, 2006, <http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic10things/en/index.html>)

Setiap pasien dengan gejala ILI (*Influenza Like Illness*) seperti :
gejala demam (suhu > 38°C), sakit tenggorokan, beringsus, batuk, nyeri otot, sakit kepala, dan lemas dan mempunyai riwayat dalam satu minggu terakhir:

- a. kontak unggas sakit / mati mendadak atau
- b. kontak unggas (sehat atau sakit) atau
- c. mengalami leukopeni atau perburukan radiologik mendadak

Harap segera dirujuk ke rumah sakit rujukan Flu Burung terdekat