BIODIVERSE: Jurnal Biodiversitas dan Bioteknologi
https://ejournal.umbandung.ac.id/index.php/biodiverse/index
ISSN: 3089-1671

Strategi Pencegahan Influenza Terhadap Resistensi dan Efektivitas Antiviral : Kajian Literatur

Preventive Strategies for Influenza Concerning Resistance and Antiviral Effectiveness: A Literature Review

Aulia Putri Salsabila[1*], Neva Afifah Putri Suharja[1], Nurul Fadillah[1], Wulan Pertiwi[1]

[1] Departemen Bioteknologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Muhammadiyah Bandung

[*]Corresponding author: Jalan Soekarno-Hatta No. 752 Kota Bandung, Provinsi Jawa Barat, 40614, Indonesia.
E-mail addresses: ssalsabillaulia24@gmail.com

2025 BIODIVERSE: Jurnal Biodiversitas dan Bioteknologi

Abstract

Influenza is a viral infection that can cause serious complications and spread rapidly. Antivirals such as oseltamivir, zanamivir, peramivir and baloxavir are effective at reducing the duration of illness if given within the first 48 hours. However, viral mutations can lead to resistance to antivirals, decreasing the effectiveness of treatment. This review analyzes antiviral resistance and effectiveness based on a literature review from various sources. Results show that resistance to oseltamivir and amantadine is a major challenge, and antiviral effectiveness is affected by the timing of administration, patient condition, and viral mutations. Several strategies, including antiviral combinations, new drug development, herbal plants, and vaccination, were developed to overcome resistance, but none have been fully effective. Monitoring viral resistance and developing adaptive treatment strategies are needed to improve influenza control.

Article info

Article history:
Received : 02 February 2025
Revised : 05 December 2025
Accepted : 13 December 2025
Available online : 31 December 2025

Keywords:
antivirals
influenza
therapeutic effectiveness
viral resistance

1. PENDAHULUAN

Influenza, atau yang lebih dikenal sebagai flu, adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dari keluarga Orthomyxoviridae. Virus ini memiliki kemampuan untuk menular dengan mudah dan mempengaruhi populasi dalam skala global. Virus Influenza berbentuk bulat atau filamen, dengan genom berupa RNA untai tunggal yang tersegmentasi, memiliki polaritas negatif, dan terbungkus oleh nukleoprotein yang membentuk kompleks dengan enzim RNA polymerase. Pada permukaan virus, terdapat dua glikoprotein utama yang berperan dalam patogenesis penyakit, yaitu hemagglutinin (HA) dan neuraminidase (NA). Selain menjadi antigen, kedua protein ini juga digunakan untuk mendefinisikan strain spesifik virus Influenza [1].

Berdasarkan karakteristik genetik dan antigeniknya, virus Influenza diklasifikasikan menjadi tiga tipe, yaitu tipe A, B, dan C. Gejala yang ditimbulkan oleh virus tipe B dan C cenderung ringan, sedangkan tipe A dapat menyebabkan ancaman serius bagi manusia karena kemampuannya untuk mengalami variasi antigenik yang tinggi dan potensinya untuk memicu pandemi. Penyebaran

Influenza terjadi melalui droplet pernapasan, kontak langsung, atau permukaan yang terkontaminasi virus. Infeksi ini dapat menyebabkan berbagai tingkat keparahan, mulai dari infeksi saluran pernapasan atas tanpa gejala hingga penyakit berat yang ditandai oleh demam tinggi, menggigil, nyeri otot, pneumonia, bahkan kematian [2].

Pandemi Influenza telah terjadi beberapa kali sepanjang sejarah, dengan dampak yang besar terhadap populasi manusia. Pandemi pertama yang tercatat adalah Spanish flu pada tahun 1918, yang disebabkan oleh virus Influenza A subtipe H1N1. Pandemi berikutnya adalah Asian flu pada tahun 1957 akibat virus H2N2, dan Hong Kong flu pada tahun 1968 yang disebabkan oleh virus H3N2. Lebih baru lagi, pada periode 2013–2020, sebanyak sembilan negara melaporkan 281 kasus infeksi manusia akibat virus Influenza burung A(H5). Pada tahun 2021, WHO melaporkan adanya tujuh kasus infeksi manusia oleh virus H5N8 di Rusia, yang menunjukkan risiko zoonosis dari virus ini.

Negara beriklim dingin dan wilayah tropis yang mengalami musim hujan, seperti Indonesia, memiliki risiko tinggi terjadinya wabah Influenza [3]. Setiap tahun, jutaan orang di seluruh dunia terjangkit Influenza, dengan ribuan hingga ratusan ribu kasus kematian akibat komplikasi seperti pneumonia atau gagal napas. Kelompok rentan, termasuk anak-anak, wanita hamil, lansia, dan penderita penyakit kronis, memiliki risiko yang jauh lebih tinggi terhadap infeksi berat [4]. Secara global, tingkat serangan Influenza tahunan diperkirakan mencapai 20%–30% pada populasi anak-anak dan sekitar 10% pada populasi dewasa. Berdasarkan data WHO pada tahun 2021 [5 ; 17], jumlah kematian akibat influenza diperkirakan antara 290.000 hingga 650.000 per tahun. Selain dampak kesehatan, Influenza juga memberikan tekanan ekonomi yang signifikan, baik karena biaya pengobatan maupun hilangnya produktivitas masyarakat. Dalam mengalami ancaman Influenza, antivirus memainkan peran kunci sebagai salah satu strategi utama pengobatan. Obat-obatan seperti oseltamivir, zanamivir, dan baloxavir telah dikembangkan untuk melawan virus ini dengan menghambat terjadinya replikasi dalam tubuh. Namun, seiring dengan perkembangan virus yang terus bermutasi tantangan seperti resistensi terhadap antivirus dan keterbatasan aksesibilitas menjadi hambatan yang memerlukan perhatian serius [6]. Maka dari itu, kajian ini dibuat bertujuan untuk memberikan tinjauan literatur mengenai antivirus untuk Influenza, mulai dari mekanisme kerja hingga efikasinya dalam menangani penyakit ini. Kajian ini juga akan mengeksplorasi tantangan dan peluang dalam pengembangan terapi masa depan. Dengan demikian, tulisan ini tidak hanya memberikan wawasan tetapi juga menjadi langkah kecil menuju pengendalian Influenza yang lebih baik.

2. METODE

Metode penulisan kajian literatur ini menggunakan penelusuran literatur berbasis online dengan sumber yang berasal dari Google Scholar, Web of Science PubMed, dan ScienceDirect. Kajian literatur ini akan mencakup artikel ilmiah, penelitian yang relevan, dan publikasi dari berbagai sumber untuk menjawab tujuan dari penelitian. Pemilihan sumber yang digunakan dipilih berdasarkan dengan relevansi topik, seperti Influenza, Antiviral, Resisten Antivirus, Pencegahan Influenza, Efektivitas Antiviral, Mekanisme resistensi, Strategi terapi Influenza, Obat antiviral, dan vaksin Influenza. Hasil dari kajian literatur yang diperoleh digunakan untuk menyimpulkan resistensi dan efektivitas antivirus Influenza.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Definisi Antivirus dan Jenis-jenis Antivirus

Antivirus merupakan senyawa dengan keunggulan untuk bisa memblokir proses replikasi virus. Antivirus pada dasarnya berasal dari bahan campuran atau sintetis, tetapi pada bahan sintetis ini dapat mengakibatkan adanya toksisitas dan ada virus yang resistensi hingga bermutasi [18]. Antivirus adalah suatu obat yang sudah disusun untuk memblokir siklus hidup virus, dengan cara preventif agar virus tidak bisa menerobos masuk ke dalam sel inang ataupun mengganggu proses bereplikasi virus tersebut, antivirus hanya bisa menangguhkan penyebaran virus tanpa membunuh virus tersebut. Antivirus dalam konteks kesehatan, merujuk pada kategori obat yang digunakan dalam memberantas infeksi virus [19]. Secara ringkasnya, antivirus ini merujuk pada kategori obat tersebut, berdasarkan dari beberapa penelitian literatur, jenis-jenis antivirus bisa dilihat dalam **Tabel 1.**

Tabel 1. Jenis-Jenis Antivirus Influenza

No.	Jenis Antivirus	Contoh	Fungsi	Sumber
1	Non-Nucleotide Inhibitors	Oseltamivir (Tamiflu)	Berikatan dengan enzim replikasi virus dan menghambat proses replikasi.	[20]
2	Neuraminidase Inhibitors	Zanamivir (Relenza), Oseltamivir (Tamiflu), Peramivir	Menghambat enzim neuraminidase sehingga mencegah pelepasan virus dari sel terinfeksi dan mencegah penyebaran infeksi.	[21], [22], [23], [24], [25]
3	Cap-Dependent Endonuclease Inhibitors	Baloxavir marboxil	Menghambat enzim endonuclease yang diperlukan untuk replikasi RNA yang bergantung pada cap.	[26], [27]
4	M2 Ion Channel Inhibitors (Adamantane)	Amantadine, Rimantadine	Menghambat saluran ion M2 pada virus Influenza dan mencegah replikasi virus.	[23], [28], [29], [24], [25]
5	Polymerase Inhibitors	Favipiravir	Menghambat enzim RNA polymerase virus dan mengganggu kemampuan virus untuk bereplikasi.	[30]

3.2 Mekanisme Obat Antivirus Influenza

Obat antivirus Influenza dirancang untuk mengganggu siklus hidup virus sehingga virus tidak dapat berkembang biak atau menyebar lebih jauh di dalam tubuh. Sama seperti virus lainnya, virus Influenza bergantung sepenuhnya pada sel inang untuk melakukan replikasi. Oleh karena itu, antivirus bekerja dengan menargetkan tahapan spesifik dalam siklus replikasi virus tanpa merusak sel inang. Secara keseluruhan, siklus hidup virus Influenza terdiri dari beberapa tahapan yang terstruktur.

Tahap pertama adalah *attachment*, yaitu ketika virus menempel pada sel epitel pernapasan melalui interaksi antara glikoprotein hemaglutinin (HA) dengan residu asam sialat yang terdapat di permukaan sel inang [7]. Setelah itu, virus memasuki sel melalui proses endositosis. Lingkungan asam dalam endosom kemudian memicu perubahan konformasi hemaglutinin (HA), yang memungkinkan terjadinya fusi antara membran virus dan membran endosom. Proses tersebut melibatkan protein M2 yang berperan sebagai saluran ion yang memungkinkan masuknya ion hidrogen (H^+) ke dalam partikel virus sehingga menciptakan lingkungan asam yang menyebabkan pemisahan kompleks ribonukleoprotein (vRNP) dari matriks virus sehingga vRNP dapat dilepaskan ke dalam sitoplasma. Setelah vRNP mencapai nukleus, RNA virus (vRNA) yang bersifat sense negatif ditranskripsi menjadi RNA sense positif (mRNA) oleh enzim RNA polimerase virus, yang terdiri dari tiga subunit utama: PA, PB1, dan PB2 [8]. mRNA virus kemudian diekspor ke sitoplasma untuk diterjemahkan menjadi berbagai protein virus, termasuk HA, NA, M1, dan M2. Pada saat yang sama, vRNA baru juga disintesis dalam nukleus untuk digunakan dalam pembentukan partikel virus baru. Protein M1 berperan dalam mengemas vRNA dan membantu perakitan virion baru di sisi dalam membran apikal sel inang. Sementara itu, protein HA, NA, dan M2 diangkut ke membran sel sebagai bagian dari perakitan virus yang matang. Setelah virion baru terbentuk, virus dilepaskan dari sel inang melalui proses budding. Enzim neuraminidase (NA) berperan dalam memutus ikatan antara hemaglutinin (HA) dan asam sialik pada permukaan sel inang. Hal ini memungkinkan virion baru untuk terlepas dari sel inang serta mencegah agregasi virus, sehingga virus dapat menyebar lebih efektif dan menginfeksi sel lainnya [9].

Pengobatan Influenza terdiri dari dua prinsip utama, yaitu terapi suportif dan terapi antivirus. Pengobatan suportif mencakup perawatan simptomatik, pemberian suplemen, serta istirahat yang cukup untuk membantu tubuh melawan infeksi. Sementara itu, terapi antivirus bekerja secara optimal jika diberikan dalam waktu 48 jam sejak munculnya gejala [10]. Terdapat empat golongan utama antivirus untuk Influenza, yaitu adamantane, inhibitor neuraminidase (NAI), inhibitor RNA polimerase bergantung RNA (*RNA-Dependent RNA Polymerase, RdRp inhibitor*), dan inhibitor endonuklease polimerase [11].

Adamantane merupakan senyawa organik dasar yang terdiri dari hidrokarbon siklik dengan tiga cincin sikloheksana yang menyatu dalam bentuk tetrahedral [12]. Senyawa ini menjadi dasar bagi berbagai turunan obat, termasuk amantadine dan rimantadine, yang

bekerja dengan menghambat protein M2. Protein M2 berfungsi sebagai saluran ion yang memungkinkan masuknya ion hidrogen (H+) ke dalam partikel virus, yang diperlukan untuk menurunkan pH internal virus agar kapsid virus dapat terdegradasi (*uncoating*). *Amantadine* dan *rimantadine* berikatan dengan saluran ion M2, sehingga mencegah masuknya ion hidrogen dan menghambat pelepasan nukleoprotein virus. Akibatnya, genom virus tidak dapat mencapai nukleus sel inang, sehingga replikasi virus terhenti. Tetapi, obat ini tidak efektif terhadap Influenza B dan C karena kedua virus tersebut tidak memiliki protein M2 [13].

Inhibitor neuraminidase (NAI) bekerja dengan menghambat enzim neuraminidase, yaitu glikoprotein penting pada permukaan virus Influenza yang berperan dalam pelepasan virus dari sel inang. Beberapa contoh obat dalam golongan ini adalah oseltamivir (Tamiflu), zanamivir (Relenza), dan peramivir. Obat ini bekerja dengan meniru substrat alami neuraminidase, yaitu asam sialik, sehingga dapat berikatan kuat dengan situs aktif enzim neuraminidase. Akibat penghambatan neuraminidase, virus yang telah matang tetap melekat pada permukaan sel inang dan tidak dapat menyebar ke sel lain. Dengan berkurangnya jumlah virus yang dapat menginfeksi sel baru, sistem imun lebih mudah mengendalikan dan membersihkan infeksi. Efektivitas inhibitor neuraminidase sangat bergantung pada pemberian yang cepat (dalam 48 jam pertama setelah munculnya gejala). Jika diberikan terlambat, jumlah virus yang telah menyebar dalam tubuh mungkin sudah terlalu banyak, sehingga efektivitas obat menurun [10].

Inhibitor RNA polimerase bergantung RNA (RdRp Inhibitor) bekerja dengan menghambat sintesis RNA virus, sehingga mengganggu proses replikasi virus. Salah satu contoh obat dalam golongan ini adalah favipiravir. Favipiravir menghambat *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) dengan memasuki rantai RNA yang sedang disintesis, menyebabkan pemutusan rantai dan gangguan dalam sintesis RNA virus. Karena RdRp virus Influenza memiliki fidelitas (akurasi) yang rendah dalam menyalin RNA, penggunaan favipiravir meningkatkan jumlah mutasi dalam RNA virus. Akumulasi mutasi ini berpotensi melemahkan virus atau bahkan membuatnya tidak dapat bertahan (lethal mutagenesis). Meskipun masih belum disetujui oleh FDA, favipiravir telah disetujui di Jepang pada tahun 2014 untuk pengobatan infeksi virus Influenza baru dan juga digunakan di Tiongkok sejak tahun 2016 [11].

Selain tiga golongan obat di atas, terdapat inhibitor endonuklease polimerase yang juga berperan dalam menghambat replikasi virus Influenza. *Baloxavir marboxil* (Xofluza) merupakan pengobatan baru yang menargetkan kompleks polimerase virus Influenza A dan B [14]. obat antivirus *Baloxavir marboxil* (Xofluza) sudah disetujui FDA untuk mengobati Influenza. FDA menyetujui obat ini pada tahun 2018. Obat ini memiliki mekanisme kerja yang berbeda dibandingkan oseltamivir, sehingga dapat digunakan pada pasien yang mungkin telah mengembangkan resistansi terhadap oseltamivir [15]. *Baloxavir marboxil* dikonversi menjadi bentuk aktifnya, yaitu *baloxavir acid* (BXA), setelah dikonsumsi. BXA bekerja dengan menghambat aktivitas endonuklease pada subunit asam polimerase (PA) dari RNA polimerase virus Influenza. Endonuklease berperan dalam proses *cap-snatching*, yaitu mekanisme di mana virus mencuri cap dari mRNA inang untuk digunakan dalam sintesis mRNA virus. Dengan terhambatnya endonuklease, maka proses *cap-snatching* tidak dapat berlangsung, sehingga virus tidak dapat menghasilkan mRNA fungsional. Akibatnya, translasi protein virus terganggu, menyebabkan kegagalan replikasi virus. Dalam waktu singkat, jumlah virus dalam tubuh menurun drastis, mempercepat penyembuhan dan mengurangi risiko komplikasi [14]. Studi menunjukkan bahwa dosis tunggal baloxavir menghasilkan waktu yang lebih singkat untuk meredakan gejala serta penurunan kadar virus yang lebih besar dalam satu hingga dua hari setelah pemberian [16].

3.3 Efektivitas Antivirus Influenza

Antivirus Influenza seperti oseltamivir, zanamivir, peramivir, dan baloxavir memiliki efektivitas yang bergantung pada berbagai faktor. Studi menunjukkan bahwa jika diberikan dalam 48 jam pertama setelah gejala muncul, antivirus ini dapat mempercepat pemulihan dan mengurangi risiko komplikasi. Misalnya, oseltamivir diketahui dapat mempersingkat durasi penyakit hingga 1-2 hari serta menurunkan kemungkinan terjadinya pneumonia. Selain waktu pemberian, efektivitas antivirus juga dipengaruhi oleh tingkat resistensi virus. Beberapa strain Influenza telah menunjukkan resistensi terhadap oseltamivir, meskipun masih dalam tingkat yang rendah. Resistensi ini dapat menurunkan efektivitas pengobatan dan menuntut pengembangan antivirus baru [37].

Kondisi kesehatan pasien juga menjadi faktor penentu keberhasilan terapi. Pasien

dengan sistem kekebalan yang lemah, seperti penderita HIV/AIDS atau mereka yang menjalani kemoterapi, mungkin membutuhkan durasi pengobatan lebih lama atau kombinasi antivirus untuk mencapai hasil optimal [38]. Kepatuhan dalam mengikuti dosis dan jadwal pengobatan juga berperan penting. Jika pasien menghentikan konsumsi antivirus sebelum waktunya, efektivitasnya bisa menurun, bahkan berisiko meningkatkan resistensi virus. Selain itu, interaksi dengan obat lain yang dikonsumsi pasien juga dapat mempengaruhi kinerja antivirus dalam tubuh [39].

Berbagai studi kasus menunjukkan bahwa antivirus sangat bermanfaat bagi kelompok berisiko tinggi. Misalnya, penelitian pada lansia yang menerima antivirus dalam 24 jam pertama setelah gejala muncul menunjukkan penurunan angka rawat inap hingga 40%. Di sisi lain, penelitian pada anak-anak menemukan bahwa pemberian antivirus lebih awal dapat mengurangi penyebaran virus dalam lingkungan keluarga hingga 60% [39]. Dengan adanya berbagai faktor yang mempengaruhi efektivitas antivirus Influenza, penting bagi tenaga medis untuk mempertimbangkan waktu pemberian, kondisi pasien, serta risiko resistensi sebelum meresepkan pengobatan. Untuk memahami lebih dalam mengenai efektivitas antivirus ini, diperlukan penelitian lebih lanjut serta pemantauan terhadap perkembangan virus [40].

3.4 Resistensi Terhadap Antivirus Influenza

Resistensi terhadap antivirus Influenza merupakan kondisi di mana virus mengalami mutasi genetik yang menyebabkan berkurangnya efektivitas obat dalam menghambat replikasi virus. Fenomena ini menjadi tantangan besar dalam pengobatan Influenza karena dapat memperpanjang durasi penyakit, meningkatkan risiko komplikasi, serta menyulitkan pengendalian wabah [41]. Virus Influenza memiliki tingkat mutasi yang tinggi, terutama melalui dua mekanisme utama, yaitu *antigenic drift* dan *antigenic shift*. *Antigenic drift* terjadi akibat akumulasi mutasi kecil secara bertahap dalam genom virus, terutama pada gen yang mengkode protein permukaan seperti hemaglutinin (HA) dan neuraminidase (NA). Mekanisme ini terjadi karena virus Influenza menggunakan enzim RNA-dependent RNA polymerase yang tidak memiliki kemampuan proofreading atau perbaikan kesalahan, sehingga kesalahan saat replikasi dapat terakumulasi dari waktu ke waktu. Jika mutasi ini terjadi pada gen yang menjadi target antivirus, seperti neuraminidase atau *polymerase acidic protein* (PA), maka virus dapat menjadi kurang sensitif terhadap obat. Selain itu, penggunaan antivirus dalam jangka panjang memberikan tekanan selektif, di mana hanya virus dengan mutasi yang menguntungkan bagi kelangsungan hidupnya yang dapat bertahan dan berkembang biak [42].

Di sisi lain, *antigenic shift* merupakan perubahan genetik besar yang terjadi akibat pertukaran segmen RNA antar dua virus Influenza yang berbeda dalam satu sel inang. Virus Influenza memiliki delapan segmen RNA, sehingga memungkinkan terjadinya *reassortment*, yaitu pencampuran segmen genetik saat dua strain virus menginfeksi sel yang sama. Jika salah satu virus dalam proses *reassortment* telah memiliki mutasi yang menyebabkan resistensi terhadap antivirus, maka strain baru yang terbentuk juga dapat mewarisi sifat resistensi tersebut. Mekanisme ini sering terjadi pada inang perantara seperti babi, yang dapat terinfeksi virus Influenza dari manusia, unggas, dan babi sekaligus, sehingga meningkatkan kemungkinan terbentuknya strain baru yang lebih resisten dan sulit diobati. Salah satu contoh nyata *antigenic shift* adalah pandemi Influenza H1N1 tahun 2009, yang merupakan hasil *reassortment* antara virus Influenza dari babi, unggas, dan manusia. Beberapa strain dari pandemi ini kemudian mengembangkan resistensi terhadap oseltamivir akibat mutasi yang terjadi melalui *antigenic drift* setelah penyebaran luas [43]. Dalam lima tahun terakhir, bukti ilmiah menunjukkan bahwa resistensi influenza mulai muncul walaupun masih dengan angka yang rendah. Jurnal Emerging Infectious Diseases (CDC) melaporkan bahwa mutasi H275Y pada influenza A(H1N1) pdm09 menyebabkan virus menjadi kurang sensitif terhadap oseltamivir, dan kasus ini ditemukan secara sporadis di beberapa negara [45]. Selain itu, penelitian dari salah satu jurnal menunjukkan bahwa mutasi I38T pada protein PA membuat virus memiliki resistensi terhadap baloxavir, dengan sebagian besar kasus ditemukan pada pasien anak [46]. Temuan ini menandakan bahwa virus influenza terus berkembang dan perlu dipantau secara berkala agar pengobatan tetap efektif.

Mutasi yang menyebabkan resistensi terhadap antivirus dapat terjadi pada berbagai protein virus, seperti neuraminidase (NA), *polymerase acidic protein* (PA), dan protein M2. Mutasi H275Y pada NA menyebabkan resistensi terhadap oseltamivir dengan mengubah

struktur enzim sehingga obat tidak lagi efektif dalam menghambat aktivitasnya. Sementara itu, mutasi I38T pada PA mengurangi efektivitas baloxavir marboxil dalam menghambat replikasi virus. Selain itu, resistensi juga ditemukan pada protein M2, yang merupakan target obat amantadine dan rimantadine. Mutasi S31N pada M2 telah menyebabkan hampir semua strain Influenza A saat ini menjadi resisten terhadap kedua obat tersebut, sehingga penggunaannya tidak lagi direkomendasikan dalam pengobatan Influenza [44].

Resistensi antivirus Influenza memiliki dampak yang signifikan, di antaranya pengurangan efektivitas pengobatan, peningkatan angka kesakitan dan kematian, serta meluasnya penyebaran virus resisten dalam populasi. Pasien yang terinfeksi virus resisten mungkin mengalami durasi penyakit yang lebih lama dan risiko komplikasi yang lebih besar, terutama pada kelompok rentan seperti lansia dan individu dengan penyakit kronis. Selain itu, penyebaran virus resisten dapat memperburuk wabah Influenza dan meningkatkan biaya perawatan kesehatan akibat perlunya terapi alternatif yang lebih mahal. Oleh karena itu, pemantauan terhadap mutasi virus serta pengembangan strategi pengobatan yang lebih adaptif sangat penting untuk mengatasi resistensi antivirus Influenza dan mencegah dampak yang lebih luas [40].

3.5 Strategi Untuk Mengatasi Antivirus Influenza

Strategi dalam mengatasi resistensi antivirus Influenza melibatkan beberapa pendekatan yang berbagai rupa, seperti dari pengobatan sampai dengan pengobatan dan pencegahan. Implementasi antivirus herbal, implementasi antivirus herbal bisa menjadi solusi untuk mengurangi resistensi terhadap obat antivirus yang konvensional [24]. Keunggulan dalam antivirus herbal adalah bisa menangguhkan virus dalam replikasi, inaktivasi virus, dan mengurangi beberapa resiko resistensi dengan dosis rendah dan efek samping yang aman. Dalam tanaman, ada beberapa tanaman yang memiliki ekstrak berkhasiat untuk menghambat replikasi virus Influenza [31]. Dalam **Tabel 2** terlihat beberapa tanaman yang memiliki khasiat dalam menghambat virus Influenza.

Tabel 2. Jenis Tanaman Yang Berkhasiat Menghambat Virus Influenza

Jenis Tanaman	Peranan	Sumber
Glycine max L.	Memblokir aktivitas enzim neuraminidase (NA) dengan nilai IC50 dan dapat memblokir replikasi virus Influenza.	[32]
Momordica charantia L.	Dapat menghentikan hemagglutinin (HA).	[25]
Ribes nigrum L.	Memblokir proses replikasi virus Influenza.	[33]
Cryptoporus volvatus	Memblokir proses replikasi virus dengan nilai EC50.	[34]
Jatropha curcas L.	Memblokir replikasi virus Influenza pada proses adsorpsi dan penetrasi virus dalam sel MDCK dan sel darah merah.	[35]

Selain dari implementasi virus herbal, ada pula *multicombination therapy,* yang dalam pengobatan ini dapat mengurangi resistensi virus. *Multicombination therapy* meliputi penggunaan neuraminidase inhibitors macam oseltamivir dan zanamivir, secara bersamaan dengan obat lainnya seperti adamantane atau beberapa obat baru yang masih dilakukan penelitian [36]. Pada obat yang masih dilakukan pengembangan, obat-obatan baru ini dapat memusatkan sasaran pada virus Influenza dengan cara yang lebih berbeda dari yang lainnya [27]. Selain itu, vaksinasi masih menjadi strategi utama dalam mencegah infeksi Influenza. Vaksinasi masih menjadi strategi utama dalam mencegah infeksi virus influenza karena mampu memberikan perlindungan sebelum infeksi terjadi serta terbukti menurunkan risiko penyakit berat dan rawat inap. Efektivitas ini didukung oleh meta-analisis yang menunjukkan bahwa vaksin influenza secara signifikan mengurangi kejadian rawat inap terkait influenza pada anak maupun dewasa [47]. Selain itu, penelitian kohort juga melaporkan bahwa individu yang divaksinasi memiliki risiko infeksi influenza yang lebih rendah dibandingkan individu yang tidak divaksinasi [48]. Dengan demikian, vaksinasi memberikan perlindungan populasi yang lebih luas dibandingkan *multicombination therapy*, yang hanya bekerja sebagai pengobatan setelah infeksi terjadi dan tidak dapat mencegah penyebaran virus secara efektif.Meskipun dalam hal vaksin tidak akan sepenuhnya menghambat infeksi, tapi akan mengurangi keparahan penyakit dan mencegah penyebaran virus Influenza [23].

4. KESIMPULAN

Berdasarkan kajian literatur yang sudah dilakukan, antivirus Influenza, seperti oseltamivir, zanamivir, peramivir, dan baloxavir, efektif mengurangi durasi penyakit dan risiko komplikasi jika diberikan dalam 48 jam pertama gejala muncul. Namun, efektivitasnya dipengaruhi oleh ketepatan waktu pemberian, kondisi pasien, dan tingkat resistensi virus terhadap obat tersebut. Resistensi akibat mutasi virus, terutama melalui mekanisme *antigenic drift* (oselatamivir) dan *antigenic shift* (amantadine), menjadi tantangan utama yang dapat mengurangi efektivitas pengobatan, terutama bagi kelompok rentan. Untuk mengatasinya, diperlukan strategi adaptif, seperti kombinasi antivirus, pengembangan obat baru, pemanfaatan tanaman herbal, dan vaksinasi. Pemantauan resistensi dan penelitian berkelanjutan penting untuk pengendalian influenza yang lebih efektif dan berkelanjutan.

5. DAFTAR REFERENSI

[1] McNicholl, I. R., & McNicholl, J. J. (2001). Neuraminidase inhibitors: zanamivir and oseltamivir. Annals of Pharmacotherapy, 35(1), 57-70.

[2] Keilman, L. J. (2019). Seasonal Influenza (Flu). The Nursing Clinics of North America, 54(2), 227- 243.

[3] Sarmin, S., Hijrawati, H., Pertiwi, R., Ningsi, C. N., Wulandari, W., & Tosepu, R. (2020). Hubungan Iklim Dengan Penyakit Influenza: Literatur Review. Jurnal Kesehatan Lingkungan: Jurnal dan Aplikasi Teknik Kesehatan Lingkungan, 17(1), 27-32.

[4] World Health Organization. Influenza (Seasonal) [Internet]. January 2023 [cited July 2023]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)

[5] WHO Estimate of Influenza Deaths Due to Respiratory Disease. [(accessed on 13 October 2021)]. Available online: https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-andmonitoring/burden-of-disease.

[6] Hewajuli, D. A., & Dharmayanti, N. I. (2019). Efikasi, Mekanisme dan Resistensi Antiviral Neuraminidase Inhibitor dan Adamantane pada Avian Influenza.

[7] Samji, T. (2009). Influenza A: understanding the viral life cycle. The Yale journal of biology and medicine, 82(4), 153.

[8] Bouvier, N. M., & Palese, P. (2008). The biology of influenza viruses. Vaccine, 26, D49-D53.

[9] McAuley, J. L., Gilbertson, B. P., Trifkovic, S., Brown, L. E., & McKimm-Breschkin, J. L. (2019). Influenza virus neuraminidase structure and functions. Frontiers in microbiology, 10, 39.

[10] Zeimet A, McBride DR, Basilan R, Roland WE, McCrary D, Hoonmo K. (2020). Infectious Diseases. Textbook of Family Medicine. 2011:207–47.

[11] Batool, S., Chokkakula, S., & Song, M. S. (2023). Influenza treatment: limitations of antiviral therapy and advantages of drug combination therapy. Microorganisms, 11(1), 183.

[12] Štimac, A., Šekutor, M., Mlinarić-Majerski, K., Frkanec, L., & Frkanec, R. (2017). Adamantane in drug delivery systems and surface recognition. Molecules, 22(2), 297.

[13] Okigbo, A. A., Helkowski, M. S., Royes, B. J., Bleimeister, I. H., Lam, T. R., Bao, G. C., ... & Kline, A. E. (2019). Dose-dependent neurorestorative effects of amantadine after cortical impact injury. Neuroscience letters, 694, 69-73.

[14] Ng, K. E. (2019). Xofluza (Baloxavir Marboxil) for the treatment of acute uncomplicated influenza. Pharmacy and Therapeutics, 44(1), 9.

[15] Wei, W., Huang, L., Bai, Y., Chang, E., & Liu, J. (2024). The real-world safety of oseltamivir and baloxavir marboxil in children: a disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. Frontiers in Pharmacology, 15, 1391003.

[16] Uyeki, T. M. (2018). A step forward in the treatment of influenza. The New England journal of medicine, 379(10), 975.

[17] WHO Human infection with avian influenza A (H5N8) - Russian Federation [(accessed on 26 january 2021)]. Available online: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreaknews/item/2021-DON313.

[18] Amanda, E. A., Oktiani, B. W., Panjaitan, F. U. (2019). Efektivitas Antibakteri Ekstrak Flavonoid Propo-listrigona sp (Tri-gona thorasica) Terhadap Pertumbuhan Bakteri Prophy-romonas gingivalis. Dentin.

[19] Shamaila, K., Fahad Said, K., M. Ishaq M. U. R., M. Akram., M. Riaz., Ghulam, R., Abdul Hamid, K., Iqra, S., Saba, S., and Aridf Malik. (2021). A Review : Mechanism Of Action Of Antiviral Drugs. Int J Immunopathol Pharmacol. doi: 10.1177/2058738421100262.

[20] Ian Chopra. (2010). Chapter 2 – Modes Of Action. Antibiotic And Chemotherapy. 9, p : 10-23. ISBN: 9780702040641. https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4064-1.00002-6.
[21] Acosta, P. E. (2018). Antiviral Agents (Non-Retroviral). In: Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., Knollmann, B. J. Editors: The Pharmacological Basis Of Therapeutics 13th Ed. New York: McGraw-Hill Education.
[22] Dou, D., Revol, R., Ostbye, H., Wang, H., and Daniels, R. (2018). Influenza A Virus Cell Entry, Replication, Virion Assembly And Movement. Front Immunol. 9(1), 581.
[23] Nugroho Nitiyoso. (2018). Antivirus Untuk Influenza. Continuing Medical Education. 45(4), 261- 264.
[24] Amelia Suci, P., dan Anas Subarnas. (2016). Efektivitas Lima Jenis Tanaman Obat Sebagai Antivirus Influenza A (H1N1) Secara In Vivo dan In Vitro: Artikel Review. Farmaka. 14(2), 359-368.
[25] Purwitasari, N., Herra, S., dan Kadek Rahmawati. (2015). Aktivitas Antivirus Influenza Dari Ekstrak Metanol Buah Momordica charantia. Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia. 2(2), 34-40.
[26] Frederick, G,. Hayden,. Norio, S., Nobuo, H., Nelson, L., Menno, D. de Jong., Aeron, C. Hurt., Tadashi, I., Hisakuni, S., Kota Yamada., Simon, P., Keiko., Takao, S., Masatsugu A., Kenji T., Takeki U., and Akira, W. (2018). Baloxavir Marboxil For Uncomplicated Influenza In Adults And Adolescents. The New England Journal Of Medicine. 379(10), p: 913-923. Med 2018;379:913-923. DOI: 10.1056/NEJMoa1716197.
[27] Henny. (2007). Resistensi Terapi Antiviral Dan Strategi Terapi Influenza Di Masa Mendatang. EBERS PAPYRUS. 13(4), 193-201.
[28] Stiver, G. (2003). The Treatment Of Influenza With Antiviral Drugs. CMAJ Can Med Assoc J. 168(1), 49-57.
[29] Deyde, V. M., Xu, X., Bright, R. A., Shaw, M., Smith, C. B., and Zhang, Y. (2007). Surveillance Of Resistance To Adamantanes Among Influenza A (H3N2) and A (H1N1) Viruses Isolated Worldwide. Journal Infect Dis. 196(2), 249-267.
[30] Bastomy, E. R., Steven, I., Rabbinu, R. P., and Marcellus, S. (2022). Efektivitas Efikasi Pemberian Antivirus Favipiravir Pada Pasien Covid-19: Evidence Based Case Report. Jurnal Kesehatan dan Kedokteran. 3(2), 100-107.
[31] Whitley, R. J., Boucher, C. A., Lina, B., Nguyen, V. T., Osterhaus, A., and Schutten, M. (2013). Global Assessment Of Resistance To Neuraminidase Inhibitors: 2008-2011. The Influenza Resistance Informations Study (IRIS). Clin Infect Dis. 56, 1197-1205.
[32] Wei, B., Se-Yeoun, C., Min, K., Young, J. K., Chang, W. C., and Young, K. R. (2015). Antiviral Activity Of Chongkukjang Extracts Against Influenza A Virus In Vitro And In Vivo. J Ethn Foods. 2, 47- 51.
[33] Haasbach, E., Carmen, H., Alice, H., Alicja, S., Ulrichm W., and Christina, E. (2014). Antiviral Activity Of Ladania067, An Extract From Wild Blackcurrant Leaves Against Influenza A Virus In Vitro And In Vivo. 5, 171.
[34] Gao, L., Sun, Y., Si J., Liu J., and Sun, G. (2014). Cryptoporus Volvatus Extract Inhibitrs Influenza Virus Replication In Vitro And In Vivo. PLoS ONE. 9(12).
[35] Patil, D., Soumen, R., Ritwik, D., Shreewardhan, R., Sweta, K., and Ranjana, D. (2013). Evaluation Of Jatropha curcas Linn. Leaf Extract For Its Cytotoxicity And Potential To Inhibit Hemagglutinin Protein Of Influenza Virus. Indian J Virol. 24(2), 220-226.
[36] Moscona, A. (2009). Global Transmission Of Oseltamivir-Resistant Influenza. N Engl J Med 2009. 360, 953-956.
[37] Hsu, J. S. N. (2019). Antiviralas For Treatment Of Influenza: A Systematic Review And MetaAnalysis Of Observational Studies. Ann Intern Med. 156(7), 512-524.
[38] Dobson, J. W. R. (2015). Oseltamivir Treatment For Influenza In Adults: A Meta-Analysis Of Randomised Controlled Trials. Lancet. 385(9979), 1729-1737.
[39] Efferson, T. J. M. (2014). Neuraminidase Inhibitors For Preventing And Treating Influenza In Healthy Adults And Children. Cochrane Database Syst Rev (4): CD008965.
[40] WHO. (2021). Influenza Antiviral Resistance: Global Surveillance And Implications For Treatment.
[41] Hurt, A. C. (2011). Epidemiology And Clinical Impact Of Antiviral Resistance In Influenza Viruses. Influenza And Other Respiratory Viruses. 5(2), 55-62.
[42] Govorkova, E. A. (2013). Antiviral Resistance In Influenza Viruses: Mechanisms And Strategies For Monitoring And Control. Current Opinion In Virology. 3(2), 221-231.
[43] Muthuri, S. G. V. S. (2014). Effectiveness Of Neuraminidase Inhibitors In Reducing Mortality In Patients Admitted To Hospital With Influenza A H1N1Pdm09 Virus Infection: A Meta-Analysis

Of Individual Participant Data. Lancet Respiratory Medical. 2(5), 395-404.
[44] Killbourne, E. D. (2006). Influenza Pandemics: History, Preparedness, And Response. New York : Springer.
[45] Mishin MC, Patel A, Chesnokov J, et al. Multicountry Spread of Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses with Reduced Oseltamivir Inhibition, May 2023–February 2024. Emerging Infectious Diseases. 2024.
[46] Hickerson BT, Dickensheets H, et al. Impact of Baloxavir Resistance–Associated Substitutions on Influenza Virus Growth and Drug Susceptibility. Journal of Virology. 2023.
[47] Putra, R. et al. (2023). Efektivitas Vaksin Influenza terhadap Kejadian Rawat Inap pada Anak: Suatu Meta-Analisis. Jurnal Ilmu Kedokteran Indonesia.
[48] Cowling, B. et al. (2025). Influenza Vaccine Effectiveness in Community Cohort Studies. Clinical Infectious Diseases.