

GENETIC REASSORTMENT ANTARA VIRUS INFLUENZA (AVIAN INFLUENZA, HUMAN INFLUENZA DAN SWINE INFLUENZA) PADA BABI

DYAH AYU HEWAJULI dan N.L.P.I. DHARMAYANTI

*Balai Besar Penelitian Veteriner
Jl. R.E. Martadinata No. 30, Bogor 16114
dhewajuli@yahoo.com*

(Makalah masuk 31 Juli 2012 – Diterima 10 Oktober 2012)

ABSTRAK

Virus influenza A merupakan virus yang berbahaya dan mengganggu saluran pernafasan. Virus ini menginfeksi unggas, babi, kuda, anjing, mamalia dan manusia. Babi merupakan inang yang penting dalam ekologi virus influenza karena mereka memiliki dua reseptor, yaitu *NeuAc 2,3Gal* dan *NeuAc 2,6Gal* sehingga peka terhadap infeksi virus influenza dari unggas maupun manusia dan *genetic reassortment* dapat terjadi. Virus *classical swine* H1N1 bersirkulasi pada babi di Amerika Utara dan negara lainnya selama 80 tahun. Pada tahun 1998, virus *triple reassortant swine influenza* H3N2 yang mengandung gen virus influenza A manusia (H3N2), babi (H1N1) dan unggas dilaporkan sebagai penyebab wabah pada babi di Amerika Utara. Sirkulasi *triple reassortant swine influenza* H3N2 ini selanjutnya menghasilkan virus *reassortant swine influenza* H1N1 dan *reassortant swine influenza* H1N2 yang menyebabkan infeksi pada manusia. Manusia yang terinfeksi virus *triple reassortant swine influenza* A (H1N1) biasanya berhubungan langsung dengan babi. Meskipun tanpa gejala klinis, babi yang terinfeksi virus *triple reassortant swine influenza* A (H1N1) dapat menularkan infeksi tersebut ke manusia di sekitarnya. Pada Juni 2009, WHO mengumumkan pandemik influenza *reassortant influenza* A H1N1 (novel H1N1) sudah sampai ke fase 6. Di Indonesia, terdapat 1005 orang terinfeksi Influenza A H1N1 dengan lima orang meninggal dunia sampai dengan tahun 2009. Virus novel H1N1 dan H5N1 telah bersirkulasi pada manusia dan babi di Indonesia. Virus *reassortant* H5N1 dan virus H1N1 atau virus *seasonal flu* kemungkinan dapat muncul pada babi karena adanya *genetic reassortment* antara influenza unggas dan influenza manusia yang menginfeksi bersama-sama.

Kata kunci: Virus influenza, babi, *genetic reassortment*

ABSTRACT

GENETIC REASSORTMENT AMONG THE INFLUENZA VIRUSES (AVIAN INFLUENZA, HUMAN INFLUENZA AND SWINE INFLUENZA) IN PIGS

Influenza A virus is a hazardous virus and harm to respiratory tract. The virus infects birds, pigs, horses, dogs, mammals and human. Pigs are important hosts in ecology of the influenza virus because they have two receptors, namely *NeuAc 2,3Gal* and *NeuAc 2,6Gal* which make the pigs are sensitive to infection of influenza virus from birds and human and genetic reassortment occurred. Classical swine influenza H1N1 viruses had been circulated in pigs in North America and other countries for 80 years. In 1998, triple reassortant H3N2 swine influenza viruses that contain genes of human influenza A virus (H3N2), swine influenza virus (H1N1) and avian influenza are reported as the cause of outbreak in pigs in North America. Furthermore, the circulation of triple reassortant H3N2 swine influenza virus resulting reassortant H1N1 swine influenza and reassortant H1N2 swine influenza viruses that cause infection in human. Human who were infected by triple reassortant swine influenza A virus (H1N1) usually after direct contact with pigs. Although without any clinical symptoms, pigs that are infected by triple reassortant swine influenza A (H1N1) can transmit infection to human around them. In June 2009, WHO declared that pandemik influenza of reassortant H1N1 influenza A virus (novel H1N1) has reached phase 6. In Indonesia up to 2009, 1005 people were infected by H1N1 influenza A and five of them died. Novel H1N1 and H5N1 viruses have been circulated in human and pigs in Indonesia. H5N1 reassortant and H1N1 viruses or the seasonal flu could arise in pigs because of genetic reassortment between avian influenza and human influenza viruses that infect simultaneously.

Key words: Influenza viruses, swine, genetic reassortment

PENDAHULUAN

Virus influenza A merupakan virus berbahaya yang mengganggu saluran pernafasan dan dapat menginfeksi beberapa spesies meliputi manusia, babi, kuda, mamalia dan unggas. Hubungan antara spesies tersebut memberikan potensi yang sangat tinggi terhadap penularan silang virus influenza A. Unggas air diketahui sebagai *reservoir* semua subtype virus influenza A terhadap spesies lain. Virus “novel” influenza atau influenza baru dapat muncul dari unggas dan menginfeksi spesies mamalia termasuk manusia. Babi merupakan inang yang penting dalam ekologi virus influenza karena babi memiliki dua reseptor yang lebih disukai yaitu *NeuAc 2,3Gal* virus influenza unggas untuk berikatan dengan sel inang dan *NeuAc 2,6Gal* virus influenza manusia untuk berikatan dengan sel inang sehingga babi peka terhadap infeksi virus influenza baik dari unggas maupun manusia (ITO *et al.*, 1998).

Virus *classical swine* H1N1 bersirkulasi pada babi di Amerika Utara dan negara lainnya, setidaknya selama 80 tahun. Pada tahun 1998, virus *triple reassortant swine influenza* H3N2 yang mengandung gen virus influenza A manusia (H3N2), babi (H1N1) dan unggas dilaporkan sebagai penyebab *wabah* pada babi di Amerika Utara dimana selanjutnya, virus ini endemis pada populasi babi (WEBBY *et al.*, 2000). Sirkulasi *triple reassortant swine influenza* H3N2 ini menghasilkan virus *reassortant* lainnya yaitu *reassortant swine influenza* H1N1 dan *reassortant swine influenza* H1N2 yang menyebabkan infeksi pada manusia (KARASIN *et al.*, 2000).

Infeksi zoonosis *triple reassortant swine influenza* A (H1N1) yang menyebabkan gangguan pernafasan pada manusia dilaporkan terjadi secara sporadik di Amerika Serikat selama tahun 2005. Investigasi epidemiologi menunjukkan bahwa manusia yang terinfeksi virus *triple reassortant swine influenza* A (H1N1) berhubungan langsung dengan babi dimana pada kasus yang dilaporkan ini kemungkinan sumber penularannya melalui saluran pernafasan babi yang terinfeksi virus *triple reassortant swine influenza* A (H1N1). Meskipun secara gejala klinis tanpa menunjukkan penyakit, babi yang terinfeksi virus *triple reassortant swine influenza* A (H1N1) dapat menularkan infeksi tersebut ke manusia yang ada di sekitarnya (NEWMAN *et al.*, 2008). Manusia yang mempunyai kontak langsung dengan babi mempunyai risiko terbesar untuk terinfeksi dengan virus *swine influenza*. GRAY *et al.* (2007) berhasil mengidentifikasi virus *reassortant swine influenza* A (H1N1) dari pekerja peternakan babi yang menunjukkan gejala klinis.

Virus *triple reassortant swine influenza* A (H1N1) yang mewabah di Amerika Utara dan Amerika Serikat sejak tahun 2009 dan telah menyebar luas ke tiga puluh

negara sehingga World Health Organization (WHO) mengumumkan status pandemik influenza dari fase 4 ke fase 5 pada April 2009 yang artinya telah terjadi penularan virus *triple reassortant swine influenza* A (H1N1) dari manusia ke manusia dan menyebabkan *wabah* setidaknya-tidaknya di dua negara dalam suatu wilayah regional WHO. Hal ini dilakukan karena WHO sudah melihat tanda-tanda pandemik semakin jelas dengan bukti jumlah kasus makin meningkat dan meluas ke berbagai negara (COKER, 2009). Selanjutnya, kasus infeksi virus *reassortant influenza* A H1N1 makin lama makin bertambah hingga mencapai 30.000 kasus dan terbanyak di Amerika Serikat, Kanada, Meksiko, kemudian menyebar ke seluruh dunia meliputi 53 negara termasuk Indonesia. Pada Juni 2009, WHO mengumumkan pandemik influenza *reassortant influenza* A H1N1 sudah sampai ke fase 6 yang artinya telah terjadi penyebaran virus *reassortant influenza* A H1N1 dari manusia ke manusia dan menyebabkan *wabah* lebih dari satu wilayah regional WHO (CDC, 2009). Di Indonesia, terdapat 1005 orang yang terinfeksi Influenza A H1N1 dengan 5 orang diantaranya meninggal dunia sampai dengan tahun 2009 (DEPKES, 2009). Virus novel H1N1 ini juga telah dideteksi pada babi dari salah satu peternakan di pulau Bulan pada tahun 2009 dan Rumah Potong Hewan (RPH) Kapuk pada akhir tahun 2010. Hal ini memperlihatkan bahwa virus novel H1N1 telah bersirkulasi selain pada manusia juga pada babi di Indonesia (DHARMAYANTI *et al.*, 2011). NIDOM *et al.* (2010) dalam penelitiannya selama tahun 2005 sampai 2009 menemukan virus influenza A H5N1 dari babi yang mempunyai kemampuan untuk mengenal reseptor pada manusia meskipun babi yang terinfeksi virus influenza A (H5N1) tersebut tidak menunjukkan gejala klinis yang khas. Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa virus influenza A (H5N1) dapat bereplikasi dalam tubuh babi dalam kurun waktu yang lama tanpa menunjukkan gejala klinis sehingga dapat memfasilitasi adaptasi virus unggas ke manusia. Babi berisiko untuk terinfeksi virus influenza A (H5N1) selama terjadi *wabah* virus influenza A (H5N1) dan sebagai inang perantara untuk virus unggas dapat beradaptasi ke manusia. Dengan diketemukannya virus influenza A H5N1 dan novel H1N1 pada babi di Indonesia, *reassortant* virus H5N1 dan virus H1N1 atau dengan virus *seasonal flu* lainnya kemungkinan dapat muncul dikarenakan *genetic reassortment* antara influenza unggas dan influenza manusia dapat terjadi ketika virus ini menginfeksi secara bersama-sama pada babi.

Dalam makalah ini akan dijelaskan apakah virus influenza manusia dan virus influenza unggas atau babi akan berkombinasi menciptakan suatu virus *reassortant* yang baru dalam penularan lebih lanjut dari manusia ke manusia. Kondisi selama 11 tahun terakhir ini sejak

terjadinya kasus AI di Hongkong pada tahun 1997 sampai sekarang memperlihatkan bahwa hubungan antara burung liar, itik peliharaan, ayam dan manusia sulit menyebabkan pandemik influenza secara cepat. Pandemik influenza ini kemungkinan dapat terjadi dalam waktu puluhan tahun, sebagai contoh mutasi virus influenza H5N1 yang terjadi dengan adaptasi di manusia. Babi berperan penting sebagai *mixing vessel* dalam proses evolusi virus influenza. Penularan virus influenza dari babi ke babi kemungkinan akan memperpanjang durasi infeksi virus influenza dalam populasi babi dimana kemungkinan adaptasi dan mutasi virus influenza A meningkat sehingga virus AI dapat bereplikasi lebih efisien pada manusia. Virus *Avian Influenza* (AI) yang ditularkan dari babi ke manusia mempunyai risiko yang signifikan dalam menciptakan pandemik influenza yang baru sebagaimana pandemik influenza pada manusia yang terjadi sekitar tahun 1918 – 1920 (H1N1 *Spanish Flu*).

MIXING VESSEL VIRUS INFLUENZA A PADA BABI

Virus influenza A adalah virus yang berselubung dengan genom terdiri atas 8 segmen gen RNA untai tunggal, berpolaritas negatif, mengkode 10 protein utama meliputi glikoprotein permukaan hemagglutinin (HA) dan neuraminidase (NA) sebagai faktor virulensi seperti faktor-faktor virulensi NS1 (melawan interferon inang) dan PB1-F2 (faktor proapoptosis). Protein HA memiliki peran penting dalam mengekspresikan patogenitas yang tinggi pada berbagai spesies hewan serta sebagai perantara penempelan virus dan membran endosom inang. Protein hemagglutinin (HA atau H) adalah glikoprotein besar yang dihubungkan-N menonjol dari permukaan selubung virus sebagai trimer. Pada saat virus akan menginfeksi sel inang, HA berikatan dengan reseptor yang mengandung asam sialat yang terdapat pada permukaan sel inang, kemudian terjadi fusi antara sel dan virus setelah HA dipotong secara proteolitik menjadi segmen HA1 dan HA2 (LAMB dan KRUG, 2001).

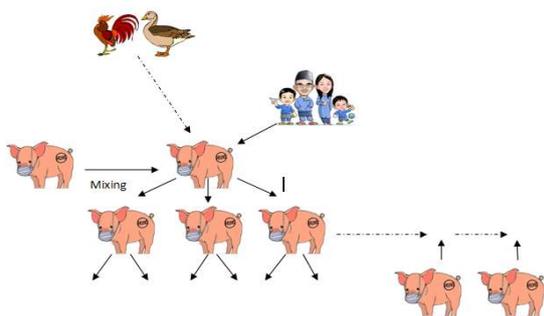
HA1 berbentuk kepala globuler protein besar dan mengandung situs pengikat reseptor, yang merupakan situs antigenik utama tempat menempelnya antibodi netralisasi dan ditemukan pada H3 dan H1 dari protein HA. Protein HA juga merupakan target utama sistem kekebalan pada manusia dan babi. Dua protein nonstruktural, NS1 dan NS2 termasuk dalam faktor yang mengatur siklus hidup virus. Membran protein M1 dan M2 berfungsi untuk keseimbangan pH dan pelepasan inti sel. Replikasi dan transkripsi virus RNA dilakukan oleh 3 subunit polymerase, yaitu PB1, PB2, PA dan nukleoprotein (NA). Protein NA memfasilitasi pelepasan virus dari sel yang terinfeksi dengan menghilangkan sialat dari membran sel dan protein HA

dan NA. Asam sialat adalah reseptor untuk hemagglutinin manusia yang mengekspresikan *sialyl-transferase* pada mukosa dan jaringan pernafasan sehingga *N-glycans* yang terkait dengan $\alpha 2,6$ *sialic acid*. Pada jaringan unggas, bentuk *terminal sialic acid* ditunjukkan dengan *N-glycans* terkait dengan $\alpha 2,3$ *sialic acid*. *Terminal sialic acid* memberikan spesifisitas ikatan virus terhadap inang, sebagai contoh virus unggas terutama berikatan dengan reseptor yang mengekspresikan jaringan unggas. Evolusi genom virus influenza A ditandai dengan interaksi yang kompleks dari mutasi, *reassortment* dan delesi. Pemicu signifikan keragaman mutasi dan seleksi imunologi adalah kemampuan *proofreading* yang kurang dari RNA polimerase virus influenza A, sebagaimana sifat alami yang dimiliki oleh virus RNA. Virus influenza A subtype H3N2 dan H1N1 menunjukkan dinamika evolusi virus yang berbeda dengan garis keturunan yang beragam dari sirkulasi virus influenza A H1N1 yang mengindikasikan *antigenic drift* lemah (RAMBAUT *et al.*, 2008).

Virus influenza A mengalami dua bentuk utama evolusi, yaitu *antigenic drift* dan *antigenic shift*. *Antigenic drift* mengacu pada akumulasi secara bertahap dari titik mutasi protein virus terutama HA dalam merespon tekanan kekebalan individu. *Antigenic drift* merupakan fenomena yang sering ditemukan diantara virus influenza manusia sehingga evaluasi vaksin influenza manusia perlu dilakukan setiap tahun dan penggantian vaksin virus dilakukan secara periodik sesuai dengan strain virus lapangan. *Antigenic shift* adalah bentuk perubahan genetik dan antigenik yang lebih ekstrim dimana subtype virus baru mulai bersirkulasi dalam populasi tertentu. *Antigenic shift* dapat terjadi karena transmisi virus antar spesies secara *in toto* atau melalui *genetic reassortment* antara virus yang bersirkulasi dalam suatu populasi dengan satu atau lebih virus baru. Dengan delapan segmen RNA yang berbeda, virus RNA berpeluang untuk memperoleh virus baru dengan 256 genotipe berbeda dari dua virus asal yang mengalami mekanisme *genetic reassortment* yang sangat kuat untuk menghasilkan keragaman genetik (MURPHY dan WEBSTER, 1996).

Mekanisme *genetic reassortment* tidak terjadi secara langsung dan terpisah dalam tubuh manusia ataupun unggas. Virus influenza unggas lebih suka menempel pada sel yang memiliki molekul reseptor dengan ikatan $\alpha 2,3$ antara asam sialat dan galaktosa (sebagian besar berada di sel saluran pencernaan unggas tetapi sebagian kecil ditemukan di sistem pernafasan manusia). Virus influenza manusia lebih suka berikatan dengan reseptor dengan ikatan $\alpha 2,6$ antara asam sialat dan galaktosa (sebagian besar di sel epitel trakea manusia tetapi hanya sebagian kecil di saluran pencernaan unggas). Virus influenza manusia tidak bereplikasi secara efisien di unggas sebaliknya

virus influenza unggas tidak dengan mudah bereplikasi di manusia. Kondisi ini terlihat berbeda pada babi dimana babi rentan terhadap infeksi virus influenza manusia dan unggas karena sel epitel trakea babi mengandung reseptor $\alpha 2,3$ dan $\alpha 2,6$. Dengan demikian, babi diperkirakan sebagai inang *mixing vessel* untuk *reassortment* virus influenza manusia dan unggas (ITO, 2000). Gambar 1. menunjukkan infeksi awal virus influenza A dalam populasi babi, salah satunya melalui perpindahan atau kontak babi yang terinfeksi dengan babi yang peka. Penularan dari manusia ke babi kadang-kadang terjadi, tetapi jarang terjadi pada spesies unggas. Ketika suatu populasi babi yang terinfeksi dengan virus yang berbeda dengan virus aslinya atau virus yang sudah bermutasi dan mampu bereplikasi, virus tetap bertahan melalui replikasi di tubuh babi muda yang peka dan populasi babi yang baru dimasukkan ke kandang sering menulari ke populasi babi disekitarnya menjadi infeksi endemis. Virus influenza A beradaptasi dengan baik dan bersifat patogen terhadap babi terutama pada populasi babi yang peka dengan gejala klinis dan menyebar dengan cepat. Penyebaran virus dari spesies lain ke babi akan menyebabkan terciptanya virus *strain* baru yang bersirkulasi di babi.



Gambar 1. *Mixing vessel* virus influenza A di babi

Sumber: Adaptasi dari BROWN (2000)

CLASSICAL SWINE INFLUENZA

Penyakit *swine influenza* adalah penyakit akut pada saluran pernafasan babi yang disebabkan oleh virus influenza A. Penyakit ini sering menyebabkan tingkat kesakitan yang tinggi tetapi tingkat kematian yang rendah pada babi. Walaupun demikian, penyakit ini dapat menyebabkan wabah yang berat pada peternakan babi. Virus influenza yang umumnya bersirkulasi di babi dinamakan virus *swine influenza* atau *swine flu*. Virus ini kadang-kadang menginfeksi babi dengan gejala klinis yang tidak parah atau tanpa gejala klinis. Peternakan babi yang tertular virus *swine influenza* biasanya ditularkan dari babi yang terinfeksi

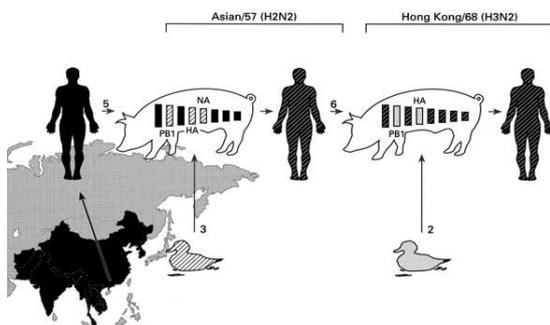
virus ini. Dalam suatu peternakan babi yang baru tertular virus *swine influenza*, tingkat kesakitan sampai 100% tetapi sebagian besar akan sembuh dalam waktu tiga sampai empat hari jika tidak ada infeksi sekunder bakteri atau mikroorganisme lain (HEINEN, 2003).

Seperti virus influenza pada unggas dan manusia, virus *swine influenza* ini juga terdiri dari sub tipe dan strain virus yang berbeda. Salah satu virus yang ditemukan di Amerika Utara adalah virus *classical swine influenza* H1N1. Virus ini adalah virus pertama yang diketahui sebagai virus yang menginfeksi babi dan menyebabkan wabah pada tahun 1918. Pada Januari tahun 1919, pandemik influenza kembali terjadi dan dikenal dengan "Spanish Flu". Pandemi ini diperkirakan menyebabkan tingkat kematian sampai 35% dengan jumlah kematian antara 40 sampai dengan 100 juta orang (JOHNSON *et al.*, 2002). Walaupun demikian, bagaimana virus ini dapat menyebabkan kematian belum bisa dipastikan penyebabnya. TAUBENBERGER (2003) menyatakan bahwa meskipun virus influenza H1N1 pandemik 1918 mempunyai kesamaan dengan virus influenza unggas pada level sekuens asam nukleat virus tetapi analisis filogenetik protein menunjukkan bahwa virus ini lebih berhubungan dengan virus influenza mamalia daripada virus influenza unggas. Penularan langsung dari unggas ke manusia masih belum jelas polanya, kemungkinan penularan ini memerlukan inang perantara (GLASER, 2005).

Virus H1N1 yang ditemukan dalam kurun waktu tahun 1918 sampai dengan 1919 menunjukkan tingkat kesamaan sekuens sampai 99%. Hal ini memberikan alasan bahwa virus H1N1 *strain* asli tahun 1918 hanya mengalami *reassortment* yang ringan sampai dengan wabah pandemik terjadi. Virus influenza unggas sub tipe H1 tidak ditemukan dalam *strain* virus pandemik tahun 1918. Hal ini membuktikan bahwa gen HA tidak diperoleh langsung dari *strain* virus influenza unggas. Pada kasus ini, peran inang perantara diperlukan dalam penularan virus H1N1 dimana babi diduga kuat sebagai inang perantara antara unggas dan manusia pada pandemik 1918 (WEBSTER *et al.*, 1992). Selama pandemik 1918, wabah virus influenza menyerang babi dan manusia. Penyakit *swine influenza* pertama kali dilaporkan pada babi di musim semi tahun 1918 kemudian menyebar ke manusia pada pandemik gelombang kedua. Virus *classical swine influenza* tidak menyebabkan penyakit *epizootic* pada babi sebelum tahun 1918. Virus tersebut bersirkulasi tidak hanya pada babi di Amerika Utara, tetapi juga pada populasi babi di Eropa dan Asia. Selama musim gugur dan dingin tahun 1918 – 1919, wabah penyakit dengan gejala klinis influenza berat ditemukan tidak hanya pada babi di Amerika Utara, tetapi juga di Eropa dan Cina (KUPRADINUN *et al.*, 1991).

REASSORTANT SWINE INFLUENZA

Setelah 40 tahun “Spanish Flu” terjadi, pandemik influenza kedua yang disebut dengan “Asian Flu” dilaporkan pertama kali di Cina kemudian menyebar ke hampir seluruh wilayah di Asia pada awal tahun 1957. *Strain* virus baru (H2N2) yang mempunyai perbedaan signifikan dengan virus influenza sebelumnya ditemukan dalam wabah “Asian Flu”. Dalam waktu 9 bulan, *strain* virus ini menyebar ke seluruh dunia. Namun demikian, dampak yang ditimbulkannya lebih kecil jika dibandingkan dengan pandemik influenza tahun 1918. Keseluruhan jumlah angka kematian diperkirakan mencapai 2 juta orang. Struktur genom virus influenza A H2N2 “Asian Flu” lebih kompleks bila dibandingkan dengan virus influenza A strain H1N1 dikarenakan virus influenza A H2N2 “Asian Flu” mengalami *genetic reassortment* dalam tubuh inang perantara. Virus influenza A mempunyai genom bersegmen sebanyak 8 segmen yang dapat menginfeksi unggas (virus unggas), manusia (virus manusia) dan inang yang lain termasuk babi. Babi adalah hewan yang unik secara biologimolekuler sejak mereka diketahui dapat terinfeksi virus manusia dan unggas. Di unggas, virus influenza A bersifat endemis, dan sebagian besar subtipe virus influenza A bersirkulasi dalam tubuh unggas liar dan peliharaan (FERGUSON *et al.*, 2003).



Gambar 2. Virus influenza Asia tahun 1957 dan virus influenza Hongkong tahun 1968 adalah virus *reassortant* dengan gen dari virus influenza manusia (5,6) dan virus *novel* influenza unggas (2,3) yang bersirkulasi di lingkungan.

Sumber: VAN REETH (2010)

Di Asia, masyarakat setempat mempunyai kebiasaan bertempat tinggal atau hidup berdampingan dengan unggas peliharaan dan babi dalam satu lingkungan tempat tinggal. Kondisi ini memberikan peluang yang sangat besar terjadi pencampuran genetik antara virus influenza manusia, unggas dan babi sehingga timbul sebuah asumsi bahwa virus influenza A H2N2 “Asian Flu” dihasilkan dari perubahan genetik (*genetic reassortment*) virus manusia dan unggas dalam tubuh babi. Mekanisme perubahan genetik yang terjadi pada pandemik influenza Hongkong H3N2 pada tahun

1968 mempunyai kemiripan dengan “Asian Flu” dimana terjadi *genetic reassortment* antara virus influenza manusia dan unggas. Pada tahun 1984, terdapat laporan yang menyatakan bahwa babi terinfeksi ulang virus influenza A manusia H1N1 dan virus influenza A unggas H2N2. Selama infeksi ini, beberapa sel inang terinfeksi ulang, dan segmen gen yang ditandai dua permukaan protein (H2 dan N2) disubstitusikan dengan segmen gen virus influenza manusia berikutnya, bersamaan dengan segmen gen ketiga yang ditandai dengan salah satu atau ketiga protein polimerase kompleks. *Reassortment* ini menghasilkan suatu virus baru yang diperoleh dari genetik virus influenza manusia (lima segmen gen berasal dari virus H1N1) dan permukaan glikoprotein baru. Virus ini beradaptasi selama berada dalam tubuh manusia dan menghasilkan virus pandemik baru (SCHOLTISSEK, 1994).

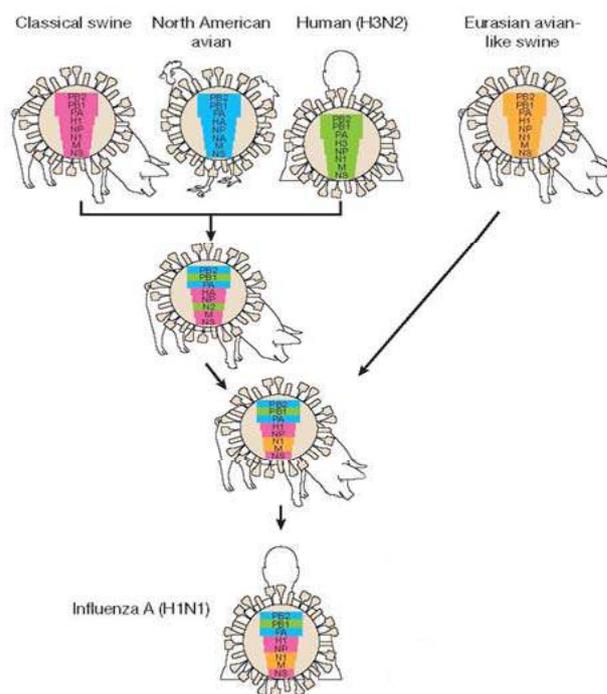
Virus *classical swine influenza* H1N1 tetap mendominasi sebagai virus *swine influenza* yang bersirkulasi di Amerika Utara sampai dengan tahun 1998 ketika virus *double reassortant* H3N2 (mengandung virus influenza manusia dan babi) dan *triple reassortant* H3N2, H1N2, H1N1, dan H3N1 (mengandung virus influenza manusia, babi dan unggas) diisolasi di Amerika Serikat dan Kanada. Analisis genetik virus *double reassortant* H3N2 menunjukkan bahwa virus ini mengandung segmen gen yang berhubungan dengan virus *classical swine influenza* (NS, NP, M, PB2, dan PA) dan virus influenza manusia (HA, NA dan PB1). Jika dibandingkan dengan virus *double reassortant swine influenza*, virus *triple reassortant swine influenza* menyebar lebih cepat dan luas pada peternakan babi di Amerika Serikat dan Kanada. Virus ini mempunyai HA, NA dan PB1 dari virus influenza manusia, gen NP, M, NS dari virus *classical swine influenza* dan gen PB2 dan PA dari virus unggas asal Amerika Utara. Tidak seperti *classical swine influenza* yang sebagian besar menyebabkan gangguan pernafasan ringan pada babi, virus *triple reassortant* mempunyai patogenitas yang berhubungan dengan keguguran dan kematian mendadak pada babi (ZHOU *et al.*, 1999). Berdasarkan sekuen gen HA, awalnya virus *triple reassortant* berhubungan dekat dengan virus influenza manusia yang bersirkulasi pada babi tahun 1995. Selanjutnya, virus *triple reassortant* H3N2 membentuk varian baru melalui *genetic drift* dan *genetic reassortment* dengan virus *classical swine influenza* H1N1. WEBBY *et al.* (2000) menyatakan bahwa kemungkinan ada dua mekanisme *genetic reassortment* yaitu pertama, virus influenza manusia H3N2 menyebar pada populasi babi sekitar tahun 1995, selanjutnya diperoleh segmen gen yang berhubungan dengan virus influenza babi dan unggas. Dalam kurun waktu beberapa tahun berikutnya, virus ini bersirkulasi dalam populasi babi

tanpa teridentifikasi. Sekitar tahun 1998, virus ini mengalami mutasi dan menyebabkan penyakit yang menyebar dengan cepat pada populasi babi di Amerika Utara. Mekanisme kedua adalah virus influenza manusia secara sendiri atau bersama-sama dengan gen virus influenza babi dan unggas bersirkulasi dengan level yang rendah pada populasi babi. Pada saat memperoleh komponen gen *reassortant* yang lengkap (babi, unggas atau keduanya), virus menjadi lebih mudah beradaptasi di babi dan menyebar dengan cepat.

Virus *swine influenza* yang terutama bersirkulasi di Amerika Serikat saat ini adalah *triple reassortant swine influenza* (tr) H1N1, trH3N2, trH1N2. Virus *triple reassortant swine influenza* H1N2 dan H3N2 yang memiliki gen virus influenza unggas, manusia dan babi tidak hanya ditemukan di Amerika Utara tetapi juga di Korea Selatan dan Hongkong. Penyebaran virus ini dihubungkan dengan transportasi atau perpindahan babi. Di Thailand, virus *swine influenza* H1N1, H3N2 dan H1N2 yang merupakan *genetic reassortment* antara virus *classical swine influenza*, virus *Eurasian avian like-swine influenza* dan virus influenza manusia ditemukan tahun 2000 – 2005. Penularan virus ini diduga dari manusia ke babi (TAKEMAE *et al.*, 2008). Berdasarkan analisis *phylogenetic*, gen HA virus *swine influenza* sub tipe H1N1 dari Thailand satu kluster dengan virus *classical swine influenza* H1 dan gen NA satu kluster dengan virus influenza unggas sedangkan gen HA dan NA virus *swine influenza* sub tipe H3N2 satu kluster dengan virus *human like- swine influenza* H3N2 tahun 1970an (SRETA *et al.*, 2009). Kemudian, virus *triple reassortant* H3N2 menghasilkan virus *novel reassortant* H1N2, H1N1, dan H3N1.

Pada Februari tahun 2009, suatu wabah penyakit yang menyebabkan gangguan pernafasan mirip dengan gejala influenza terjadi di Mexico. Virus *novel origin-swine influenza* A sub tipe H1N1 yang secara antigenik berbeda dengan virus influenza manusia H1N1 telah diisolasi dari beberapa orang yang menderita penyakit gangguan pernafasan ringan di California, Amerika Serikat pada pertengahan April 2009. Virus *novel origin-swine influenza* A sub tipe H1N1 yang diisolasi dari Mexico mempunyai kemiripan dengan virus yang diisolasi dari Amerika. Pada tanggal 27 April 2009, penularan virus *novel origin-swine influenza* A sub tipe H1N1 terjadi dengan cepat diantara manusia di dunia karena kemungkinan belum adanya kekebalan terhadap *strain* baru ini. Infeksi *strain* baru ini berpeluang menciptakan pandemik influenza fase 6 dimana telah terjadi penularan virus influenza *strain* baru dari manusia ke manusia dan menyebabkan wabah di lebih dari satu wilayah regional WHO. Virus H1N1 berdasarkan komposisi genetiknya mengindikasikan kemungkinan terbentuk dari virus influenza A babi (H1N1, H1N2 atau H3N2) yang diisolasi dari Amerika Utara dengan virus *Eurasian avian like-swine*

influenza. Virus *novel origin-swine influenza* yang diisolasi dari Amerika Utara adalah suatu virus *triple reassortant* yang mengandung virus influenza unggas Amerika Utara, virus *classical swine influenza* H1N1 dan virus influenza manusia H3N2. Gen PB2 dan PA dari virus influenza unggas Amerika Utara, gen PB1 dari virus influenza manusia H3N2, gen HA (H1), NP, NS dari virus *classical swine influenza* dan gen NA (N1) dari virus *Eurasian avian like-swine influenza* (NEUMANN *et al.*, 2009; SMITH *et al.*, 2009).



Gambar 3. Virus *novel origin-swine influenza* A sub tipe H1N1 yang diisolasi pada tahun 2009

Sumber: NEUMANN *et al.* (2009)

Gen-gen virus *novel origin-swine influenza* ini sebelumnya sudah ditemukan dalam virus *triple reassortant swine influenza* H3N2 atau H1N1 Amerika Utara dan Eropa selama beberapa tahun. Selanjutnya, kejadian *reassortment* yang kemungkinan besar dari dua atau lebih virus *swine influenza* (*triple reassortant* H1N2 atau H1N1 dan virus *swine influenza* H3N2 atau H1N1 Eropa) menurunkan virus *novel origin-swine influenza* H1N1 (CAMPITELLI *et al.*, 1997; SMITH *et al.*, 2009). Virus *novel origin-swine influenza* H1N1 tidak diturunkan langsung dari virus *classical swine influenza* H1N1 tetapi melalui *genetic reassortment*. Berdasarkan surveilen *swine influenza* yang dilakukan di seluruh dunia terutama di Amerika Utara dan Amerika Selatan, ikatan gen HA dengan reseptor spesifik *sialic acid* α 2,6 yang dimiliki manusia identik dengan virus *classical swine influenza* H1N1. Segmen gen M virus *novel origin-swine influenza* H1N1 dengan

virus *swine influenza* Eropa lainnya berhubungan dimana protein M2 yang mengandung penanda (S31N) yang resisten terhadap amantadine tetapi virus *novel origin-swine influenza* H1N1 tidak resisten terhadap antivirus jenis *neuraminidase inhibitor*. Homologi sekuens masing-masing segmen gen virus *novel origin-swine influenza* H1N1 tinggi yaitu 99,9% sehingga terdapat suatu asumsi bahwa penularan antar spesies terjadi akhir-akhir ini. Penularan antar spesies ini bisa terjadi secara tunggal atau multipel dari suatu kumpulan gen yang sama. analisis sekuens gen PB2, PB1-F1 dan NS isolat virus dari Meksiko dan Amerika Serikat tidak teridentifikasi hubungan virulensinya dengan virus pandemik 1918 dan virus HPAI H5N1 (GARTEN *et al.*, 2009).

Keberadaan virus influenza HPAI H5N1 yang telah menjadi endemis, terutama di Asia dan teridentifikasinya virus *novel origin-swine influenza* H1N1 di babi dan manusia memungkinkan terjadinya *reassortment* antara virus influenza H5N1 dan virus influenza lainnya termasuk virus *novel origin-swine influenza* H1N1 dalam menciptakan virus *reassortant-reassortant* baru. Babi dianggap sebagai inang perantara terjadinya *genetic reassortment* ini. Meskipun kepekaan babi terhadap infeksi virus influenza A H5N1 bersifat sporadis, babi yang berada di sekitar peternakan ayam yang mengalami wabah HPAI H5N1 harus tetap dievaluasi terhadap perannya sebagai inang perantara virus avian influenza untuk beradaptasi ke manusia (SHORTRIDGE *et al.*, 1998; LIPATOV *et al.*, 2008). Virus HPAI H5N1 yang menyebabkan wabah di Asia dan bersirkulasi di unggas ditemukan telah beradaptasi dalam populasi babi yang ada di Asia. Infeksi babi oleh virus H5N1 telah dilaporkan di Vietnam dan Cina (CHOI *et al.*, 2004; ZHU *et al.*, 2008).

Informasi tentang sirkulasi virus H5N1 dan novel H1N1 pada populasi babi di Indonesia masih terbatas. Namun demikian, NIDOM *et al.* (2010) telah melakukan surveilen selama tahun 2005 – 2009 untuk menentukan keberadaan potensi babi sebagai inang perantara adaptasi virus *avian influenza* ke manusia di Indonesia. Babi yang terinfeksi virus influenza A H5N1 tanpa menunjukkan gejala klinis influenza yang jelas. Beberapa virus influenza A H5N1 yang diisolasi dari babi yang berada dalam satu peternakan yang sama mempunyai gen yang sama. Di Indonesia, transportasi perdagangan babi dari satu provinsi ke provinsi lain memungkinkan penyebaran virus influenza A H5N1 dari babi ke babi. Penularan ini kemungkinan akan memperpanjang durasi infeksi virus influenza A H5N1 dalam populasi babi sehingga meningkatkan kemungkinan adaptasi dan munculnya varian baru virus influenza A H5N1 yang mampu bereplikasi secara efisien pada manusia. Virus Pessel/BPPVR/07 yang ditemukan oleh DHARMAYANTI (2009) dalam

penelitiannya mempunyai gen HA, NA dan M yang berada dalam kelompok virus H5N1 Indonesia tetapi gen NS1 berada dalam subkelompok virus Hongkong, yaitu HK/497/97 dan HK/498/97. Kedua virus Hongkong ini merupakan virus H3N2. Virus Pessel/BPPVR/07 dan virus H3N2 Hongkong mempunyai 8 asam amino yang sama pada posisi 22, 70, 81, 114, 127, 207, 215 dan 227. Asam amino tersebut hanya ditemukan pada virus Pessel/BPPVR/07 dan virus H3N2 Hongkong. Hasil ini menunjukkan bahwa virus Pessel/BPPVR/07 kemungkinan adalah virus *reassortant*.

Peluang terjadinya *genetic reassortment* virus influenza A H5N1 dengan virus lainnya semakin besar dengan teridentifikasinya virus novel H1N1 pada babi oleh DHARMAYANTI *et al.* (2011). Meskipun penelitian yang dilakukan DHARMAYANTI *et al.* (2011) menunjukkan sebagian besar sampel yang diperiksa memperlihatkan tidak teridentifikasi virus novel H1N1 pada babi selama bulan Mei 2009 sampai November 2010, virus novel H1N1 dapat dideteksi pada babi di Pulau Bulan dan RPH Kapuk, Jakarta yang dikoleksi sekitar Oktober – November 2010. Walaupun keberadaan virus novel H1N1 pada babi di Indonesia hanya ditemukan di daerah tertentu dalam jumlah kecil, penyebaran virus ini harus tetap diwaspadai. Hal ini dikarenakan situasi transportasi perdagangan babi dari provinsi ke provinsi menyebabkan penyebaran virus novel H1N1 dapat terjadi dengan cepat dan luas pada populasi babi di Indonesia.

PATOGENITAS SWINE INFLUENZA

Infeksi virus influenza pada babi memperlihatkan dua bentuk gejala klinis. Umumnya, sebagian besar infeksi menunjukkan penyakit pernafasan yang bersifat *epizootic* yang ditandai dengan demam, lemah, batuk, sesak nafas dan kadang-kadang keluar cairan dari hidung dan mata. Pada bentuk *epizootic* ini, perjalanan penyakit ini bersifat akut, babi mengalami sakit selama tiga sampai tujuh hari dan meningkat menjadi *wababs* dalam waktu dua sampai tiga minggu (EASTERDAY dan HINSHAW, 1992). Babi yang terinfeksi virus influenza menderita anorexia selama satu sampai dua minggu sehingga mempunyai dampak kerugian ekonomi bagi para peternak (JANKE, 1998). Infeksi virus influenza bentuk *epizootic* ini berkontribusi membuat kondisi babi yang terserang penyakit seperti *porcine complex*, *porcine reproductive and respiratory syndrome*, *Mycoplasma hyopneumonia*, dan bakteri penyebab *pneumonia* menjadi lebih parah (HALBUR, 1996).

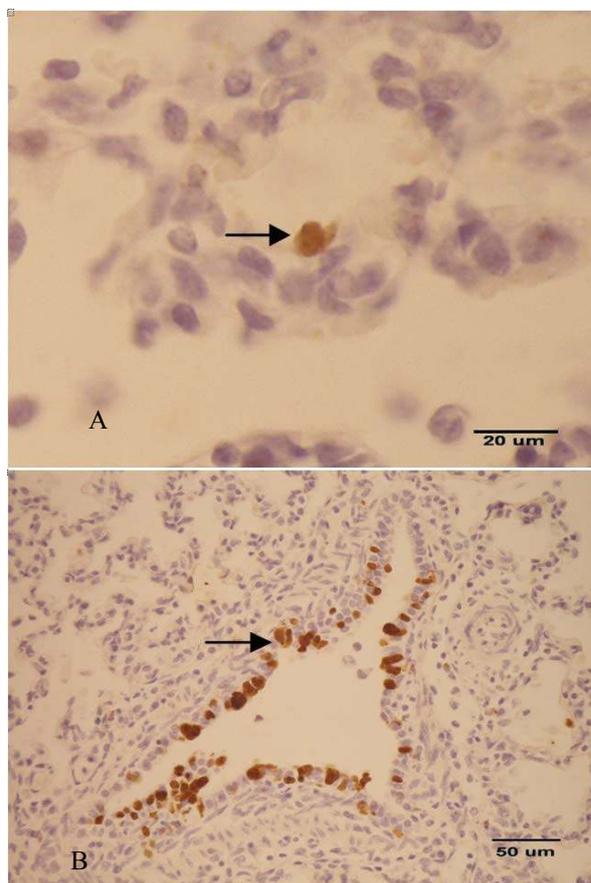
Gejala klinis seperti batuk, lemah, gemetar, tidak nafsu makan dan gejala lainnya seperti yang disebutkan di atas ditimbulkan karena umumnya virus *swine influenza* menginfeksi epitel saluran pernafasan. Lesi yang parah dapat diamati dari paru babi yang terinfeksi

virus *swine influenza*. Lesi ini ditandai dengan lesi *multifocal* berwarna merah keunguan di daerah *cranioventral* cuping paru yang diketahui sebagai pengontrol kerja organ paru secara keseluruhan. Pengamatan secara mikroskopik, virus *swine influenza* menginduksi gangguan dan matinya sel *bronchioli* yang akhirnya menjadi proliferasi *hyperplastic* dan *bronchiolitis*. *Peribronchiolar* dan infiltrasi limfosit perivaskuler ringan sampai sedang terjadi pada saluran udara paru-paru babi. Antigen virus dapat dideteksi pada epitel sel dan saluran udara paru-paru babi dengan *immunohistochemistry* (IHC) (TACKER *et al.*, 2001).

Penelitian untuk mengetahui patogenitas virus *swine influenza* H1N1 dan H3N2 isolat Thailand pada babi *Specific Pathogen Free* (SPF) umur 22 hari telah dilakukan SRETA *et al.* (2009). Penelitian ini menunjukkan bahwa semua babi yang diinfeksi virus *swine influenza* H1N1 dan H3N2 isolat Thailand menunjukkan gejala klinis influenza pada 1 – 4 hari pascainfeksi. Babi yang diinfeksi virus *swine influenza* H1N1 mempunyai skor lesi pada paru-paru lebih banyak daripada babi yang diinfeksi virus *swine influenza* H3N2. Lesi pada pengamatan histopatologi memperlihatkan kerusakan sel epitel paru-paru, gangguan saluran udara paru-paru, infiltrasi sel mononuklear *perivascular* dan *peribronchial* pada babi yang diinfeksi kedua virus tersebut. *Immunofluorescence* dan *immunohistochemistry* menggunakan antibodi monoklonal spesifik nukleoprotein mampu mendeteksi adanya antigen virus pada epitel sel babi yang diinfeksi kedua virus tersebut pada dua dan empat hari pascainfeksi.

Shedding virus dari babi yang diinfeksi virus *swine influenza* H1N1 dan H3N2 dideteksi pada dua hari pascainfeksi dengan metode *Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) dan isolasi virus. Namun demikian, virus influenza A H1N1 isolat Jerman yang diinfeksi pada babi melalui *intranasal* sudah dapat dideteksi pada satu hari pascainfeksi dan babi umumnya menunjukkan gejala klinis yang ringan meliputi demam, bersin, leleran dari hidung dan diare. Antibodi spesifik *haemagglutinin* H1 dan nukleoprotein dapat dideteksi dari plasma babi dengan metode *Enzym Link-Immunosorbent Assay* (ELISA) pada 7 hari pascainfeksi. Sel T CD4 akan segera aktif setelah infeksi dan populasi kedua sel T CD4 dan CD8 akan menjadi semakin banyak sejalan dengan timbulnya gejala klinis dari 3 sampai 7 hari pascainfeksi (LANGE *et al.*, 2009). Penelitian untuk mengevaluasi virulensi virus influenza A manusia dan unggas dengan menginfeksikannya pada babi telah dilakukan VAN HOEVEN *et al.* (2008) dan hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa *shedding* virus influenza A dengan titer tinggi masih dapat terdeteksi dari *nasal* dan paru babi sampai hari ke-5 pascainfeksi. Di Indonesia, penelitian yang dilakukan DHARMAYANTI *et*

al. (2011) menunjukkan hasil bahwa sel *Mardin Darbyn Canine Kidney* (MDCK) yang diinfeksi sampel positif virus novel H1N1 secara qRT-PCR memperlihatkan *Cytopathic Effect* yang menunjukkan adanya pertumbuhan virus. Hasil identifikasi ulang supernatan sel MDCK menunjukkan positif virus novel H1N1.



Gambar 4. Antigen virus *swine influenza* ditemukan positif pada sel epitel *alveolar* paru babi (A) Bar = 20 µm dan *bronchiolar* paru babi (B) Bar = 50 µm

Sumber: SRETA *et al.* (2009)

Analisis gen-gen virus *swine influenza* sangat penting untuk mengetahui peranan gen-gen ini terhadap patogenitas virus *swine influenza*. Gen NP, M dan NS berperan sebagai penentu spesifisitas inang virus *swine influenza* yang mengalami evolusi. Penelitian tentang pentingnya gen NS terhadap virulensi virus influenza pada babi telah dilakukan pada tikus dan babi akhir-akhir ini. Penelitian yang dilakukan ZHU *et al.* (2008) menunjukkan hasil bahwa dua isolat virus H5N1 dapat diisolasi dari babi di Cina pada tahun 2001 dan 2003. Secara genetik, kedua isolat virus ini mempunyai kemiripan meskipun gen NS dari salah satu isolat virus H5N1 mengalami delesi pada posisi 612 – 629. Salah satu isolat virus H5N1 bersifat patogen terhadap ayam

tetapi isolat lainnya bersifat tidak patogen pada ayam ketika diinfeksi melalui vena dan nasal. *Reverse genetic* dengan menciptakan suatu seri *single-gene recombinant* dari kedua isolat virus tersebut juga dilakukan dalam penelitian ini untuk memahami virulensi dari aras molekuler. Virus rekombinan yang mengandung gen NS virus tidak patogen terhadap ayam dimutasikan dalam virus patogen pada ayam memperlihatkan virus menjadi sangat patogen terhadap ayam tetapi tidak mampu melawan induksi protein interferon. Virus rekombinan yang mengandung gen NS virus patogen terhadap ayam tidak patogen terhadap hewan lainnya dan bersifat letal terhadap ayam dan mampu melawan protein interferon. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa gen NS1 kedua virus berbeda kestabilannya dalam sel inang serta kemampuannya dalam interaksi proses mRNA seluler ayam dan faktor spesifik polyadenylation. Hasil penelitian juga mengindikasikan bahwa delesi asam amino protein NS1 pada posisi 191 – 195 yang memutasikan virus tidak patogen terhadap ayam menjadi virus patogen terhadap ayam. Delesi ini juga berpengaruh terhadap kemampuan virus untuk melawan induksi interferon dalam sel inang.

Respon interferon merupakan komponen yang penting terhadap respon alami inang melawan virus dan komponen yang merangsang dan meningkatkan respon ini sudah tersedia penggunaannya secara klinis untuk sejumlah pengobatan infeksi virus (GARCIA-SASTRE *et al.*, 1998). Hasil-hasil penelitian menyatakan bahwa hubungan respon interferon terutama terhadap infeksi virus akan menjadi suatu strategi terapi yang berguna dalam pengendalian infeksi virus influenza. Pada infeksi alami, virus influenza A menginduksi respon interferon (IFN) α pada tikus dan manusia (ASSELIN-PATUREL, 2001; HAYMAN *et al.*, 2006). Penelitian untuk mengevaluasi pengobatan secara *intranasal* dengan *human alpha interferon* (α IFN) untuk menurunkan sekresi virus dari babi yang ditantang dengan virus pandemik H1N1 1918 dan virus H5N1 telah dilakukan VAN HOEVEN *et al.* (2008). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *human alpha interferon* (α IFN) mampu menghambat replikasi virus dan membatasi patologi dari induksi virus pandemik H1N1 1918 dan virus H5N1. Ekspresi protein Mx antivirus pada jaringan paru babi berhubungan dengan penurunan titer virus.

PENULARAN SWINE INFLUENZA KE MANUSIA DAN PENCEGAHANNYA

Swine influenza tidak umum menginfeksi manusia, tetapi infeksi virus *swine influenza* pada manusia telah terjadi secara sporadik. Virus *swine influenza* yang menginfeksi manusia disebut virus varian dimana biasanya disimbolkan dengan tanda “v”

di akhir penamaan subtype virus. Manusia yang terinfeksi virus H1N1v, H3N2v dan H1N2v telah dilaporkan di Amerika Serikat (CDC, 2012). *Swine influenza* ini tidak hanya menyebabkan penyakit pada babi tetapi dapat menginfeksi manusia dan biasanya para peternak atau pekerja kandang yang sering kontak dengan babi mempunyai faktor risiko yang tinggi terinfeksi penyakit ini (EASTERDAY, 2003). Namun demikian, data penelitian menunjukkan faktor risiko penularan virus *swine influenza* tidak hanya terbatas pada para peternak maupun pekerja kandang tetapi juga masyarakat sekitar juga mempunyai faktor risiko terhadap penularan penyakit ini (GRAY *et al.*, 2007).

Infeksi virus *swine influenza* pada manusia telah dilaporkan di Amerika Serikat, Kanada, Eropa dan Asia. Tidak ada gejala klinis yang khas untuk membedakan antara *swine influenza* dan influenza musiman pada manusia. Sejumlah kasus pasien mempunyai status kekebalan yang tergantung dengan kondisi pasien, pasien dengan kondisi yang sehat akan terhindar dari risiko penyakit dan kematian akibat *swine influenza*. Jumlah kematian yang tinggi pada kasus ini kemungkinan menggambarkan adanya faktor-faktor yang sangat kuat yang mempengaruhi patogenitas *swine influenza*. Sebagian besar pasien ini melaporkan terjadi kontak dengan babi, sejalan dengan hasil penelitian seroepidemiologi menyatakan bahwa rata-rata peningkatan infeksi virus *swine influenza* pada manusia terkait kontak langsung dengan babi (OLSEN *et al.*, 2002; RAMIREZ *et al.*, 2006; MYERS *et al.*, 2006). Manusia yang menderita *triple reassortant swine influenza A (H1)* akan menunjukkan gejala klinis demam (38,5 – 40,4°C), batuk, nyeri kepala, nyeri tenggorokan, diare, nyeri otot, muntah dan nafas pendek, konjungtivitis. Masa inkubasi penyakit ini pada manusia antara 3 – 9 hari (SHINDE *et al.*, 2009).

Pencegahan penularan virus *novel swine influenza* H1N1 dari babi ke manusia menjadi prioritas utama dalam upaya untuk menghindari peran babi dalam epidemiologi pandemik influenza. Sebagaimana yang telah direkomendasikan oleh *Organization Office de Epizootic* (OIE), instansi-instansi kesehatan hewan yang berada di masing-masing negara harus selalu memonitor populasi babi yang menunjukkan gejala klinis penyakit *swine influenza*. Para peternak, pekerja kandang harus selalu menjaga kebersihan dan mengikuti prosedur kesehatan hewan yang berlaku dengan ketat untuk menghindari penularan virus *swine influenza* dari babi. Pencegahan infeksi virus *reassortant* H1N1 pada manusia harus melibatkan pencegahan infeksi pada babi dan unggas. Para ahli menyarankan untuk melakukan vaksinasi pada babi terhadap infeksi virus influenza H1N1 sehingga jumlah virus yang beredar di babi berkurang dan penularan virus influenza H1N1 ke manusia berkurang (BOFFEY, 1976a; BOFFEY, 1976b). Penggunaan vaksin pada babi

yang direkomendasikan akhir-akhir ini yaitu vaksin yang melawan virus influenza H1 yang berbeda dan vaksin yang spesifik terhadap virus *novel influenza* H1N1. Evaluasi tentang kajian efektifitas kedua vaksin ini perlu dilakukan untuk mengetahui kemampuan vaksin dalam menimbulkan kekebalan, melindungi dari gejala klinis, dan menghambat terjadinya *shedding* virus *swine influenza* dari babi. Kajian ini diharapkan dapat membantu secara langsung program pengendalian infeksi penyakit *swine influenza* dan untuk meningkatkan pemahaman kita tentang faktor-faktor yang menentukan patogenitas dan penularan virus ini dalam populasi babi serta penularan langsung dari hewan ke manusia. Hal yang sama juga perlu dilakukan jika vaksinasi unggas dilakukan (LANGE *et al.*, 2009).

Vaksinasi pada manusia sangat penting dilakukan untuk mencegah dari infeksi virus *reassortant influenza* H1N1 tetapi vaksin tersebut belum ada sampai saat ini. Pemerintah Amerika Serikat sedang berusaha untuk membuat vaksin yang mengandung virus *reassortant influenza* H1N1. Vaksin virus influenza yang tersedia sekarang hanya mengandung virus influenza musiman pada sehingga tidak efektif terhadap infeksi virus *reassortant influenza* H1N1. Meskipun demikian, beberapa ahli menyatakan bahwa vaksin ini masih dapat digunakan untuk meringankan gejala penyakit, karena masih memiliki beberapa persamaan epitop antigenik pada protein H dan N (CDC, 2009a).

KESIMPULAN

Babi dapat bertindak sebagai inang *mixing vessel* untuk *reassortment* virus influenza unggas dan manusia karena sel epitel trakea babi mengandung reseptor *NeuAc a2,3Gal* dan *NeuAc a2,6Gal* sehingga rentan terhadap infeksi virus influenza unggas dan manusia. Virus *classical swine influenza* H1N1 merupakan virus yang bersirkulasi pada babi dan tidak menyebabkan *epizootic* sebelum tahun 1918. Virus *double reassortant* H3N2 (*avian influenza* dan *swine influenza*) dan *triple reassortant* H3N2, H1N2, H1N1, dan H3N1 (*avian influenza*, *swine influenza* dan *human influenza*) diisolasi di Amerika Serikat dan Kanada pada tahun 1918 dan menyebabkan pandemik influenza. Virus *novel swine influenza origin* yang mewabah pada tahun 2009 tidak diturunkan langsung dari virus *classical swine influenza* tetapi melalui *genetic reassortment* dua atau lebih virus *swine influenza*. Pencegahan infeksi virus *reassortant* pada manusia harus melibatkan pencegahan infeksi pada babi dan unggas. Evaluasi tentang kajian efektifitas vaksin perlu dilakukan untuk mengetahui kemampuan vaksin dalam menimbulkan kekebalan, melindungi dari gejala klinis, dan menghambat terjadinya *shedding* virus *swine influenza*.

DAFTAR PUSTAKA

- ASSELIN-PATUREL, C., A. BOONSTRA, M. DALOD, I. DURAND, N. YESSAAD, C. DEZUTTER- DAMBUYANT, A. VICARI, A.O. GARRA, C. BIRON, F. BRIERE and G. TRINCHIERI. 2001. Mouse type I IFN-producing cells are immature APCs with plasmacytoid morphology. *Nat. Immunol.* 2: 1144 – 1150.
- BOFFEY, P.M. 1976a. Swine flu campaign: Should we vaccinate the pigs? *Science* 192: 870 – 871.
- BOFFEY, P.M. 1976b. Swine flu vaccination campaign: The scientific controversy mounts. *Science* 193: 559 – 563.
- BROWN, I.H. 2000. The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs. *Vet. Microb.* 74: 29 – 46.
- CAMPITELLI, L., I. DONATELLI, E. FONI, M.R. CASTRUCCI, C. FABIANI, Y. KAWAOKA, S. KRAUSS and R.G. WEBSTER. 1997. Continued evolution of H1N1 and H3N2 influenza viruses in pigs in Italy. *Virol.* 232: 310 – 318.
- CDC. 2009. H1N1 flu/interim guidance on antiviral recommendation for patients. Conf. 6/27/2009. <http://www.CDC.gov> (10 Mei 2012).
- CDC. 2009. Novel H1N1 flu situation. <http://www.CDC.gov> (11 Juni 2012).
- CDC. 2012. Seasonal influenza (flu). Conf. 1/7/2012. <http://www.CDC.gov> (20 Mei 2012).
- CHOI, Y.K., T.D. NGUYEN, H. OZAKI, R.J. WEBBY, P. PUTHAVATHANA, C. BURANATHAL, A. CHAISINGH, P. AUEWARAKUL, N.T.H. HANH, S.K. MA, P.Y. HUI, Y. GUAN, J.S.M. PEIRIS and R.G. WEBSTER. 2004. Studies of H5N1 influenza virus infection of pigs by using viruses isolated in Vietnam and Thailand in 2004. *J. Virol.* 79(16): 10821 – 10825.
- COKER, R. 2009. Swine flu: Fragile health systems will make surveillance and mitigation a challenge. *Br. Med. J.* 338: 1087.
- DHARMAYANTI, N.L.P.I. 2009. Perubahan Genom dan Karakter Virus Avian Influenza Subtipe H5N1 pada Unggas di Indonesia. Disertasi. Sekolah Pascasarjana Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. 47 hlm.
- DHARMAYANTI, N.L.P.I., A. RATNAWATI dan D.A. HEWAJULI. 2011. Virus influenza novel H1N1 babi di Indonesia. *J. Biologi Indonesia* 7(2): 289 – 297.
- DEPKES. 2009. Seputar penanggulangan pandemik flu baru H1N1 oleh Departemen Kesehatan RI. www.depkes.go.id (13 Mei 2012).
- EASTERDAY, B.C and V. S. HINSHAW. 1992. Swine influenza. *In: Diseases of Swine*. LEMAN, A.D., B. E. STRAW, W. L. MENGELING, S.D. D'ALLAIRE and D.J. TAYLOR JR (Eds.). Iowa State Press, Ames, IA. pp. 349 – 357.

- EASTERDAY, B. 2003. Swine influenza: Historical perspectives. 4th International Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases. Rome, Italy. pp. 241 – 244.
- FERGUSON, N.M., A.P. GALVANI and R.M. BUSH. 2003. Ecological and immunological determinants of influenza evolution. *Nature* 422: 428 – 433.
- GARCIA-SASTRE, A., R.K. DURBIN, H. ZHENG, P. PALESE, R. GERTNER, D.E. LEVY and J.E. DURBIN. 1998. The role of interferon in influenza virus tissue tropism. *J. Virol.* 72 (11): 8550 – 8558.
- GARTEN, R.J., C.T. DAVIS, C.A. RUSSELL, B. SHU, S. LINDSTROM, A. BALISH, W.M. SESSIONS, X. XU, E. SKEPNER, V. DEYDE, M. OKOMO-ADHIAMBO, L. GUBAREVA, J. BARNES, C.B. SMITH, S.L. EMERY, M.J. HILLMAN, P. RIVAILLER, J. SMAGALA, M. DE GRAAF, D.F. BURKE, R.A. M. FOUCHIER, C. PAPPAS, C.M. ALPUCHE-ARANDA, H. LÓPEZ-GATELL, H. OLIVERA, I. LÓPEZ, C.A. MYERS, D. FAIX, P.J. BLAIR, C.YU, K.M. KEENE, P.D. DOTSON, D. BOXRUD, A.R. SAMBOL, S.H. ABID, K.S. GEORGE, T. BANNERMAN, A.L. MOORE, D.J. STRINGER, P. BLEVINS, G. J. DEMMLER-HARRISON, M. GINSBERG, P. KRINER, S. WATERMAN, S. SMOLE, H.F. GUEVARA, E.A. BELONGIA, P. A. CLARK, S.T. BEATRICE, R. DONIS, J. KATZ, L. FINELLI, C.B. BRIDGES, M. SHAW, D.B. JERNIGAN, T.M. UYEKI, D.J. SMITH, A.I. KLIMOV and N.J. COX. 2009. Antigenic and genetic characteristics of the early isolates of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 325(5937): 197 – 201.
- GLASER, L., J. STEVENS, D. ZAMARIN, I.A. WILSON, A. GARCIA-SASTRE, T.M. TUMPEY, C.F. BASLER, J.K. TAUBENBERGER and P. PALESE. 2005. A single amino acid substitution in 1918 influenza virus hemagglutinin changes receptor binding specificity. *J. Virol.* 79: 11533 – 11566.
- GRAY, G.C., T. MCCARTHY, A.W. CAPUANO, S.F. SETTERQUIST, C.W. OLSON, M.C. ALAVANJA and C.F. LYNCH. 2007. Swine workers and swine influenza virus infections. *Emerg Infect Dis.* 13:1871 – 1878.
- HALBUR, P.G. 1996. Defining the causes of PRDC. *Swine Consultant, Pfizer Animal Health Fall.* 4 – 15.
- HAYMAN, A., S. COMELY, A. LACKENBY, S. MURPHY, J. MCCAULEY, S. GOODBOURN and W. BARCLAY. 2006. Variation in the ability of human influenza A viruses to induce and inhibit the IFN-beta pathway. *Virology* 347: 52 – 64.
- HEINEN, P. 2003. Swine influenza: a zoonosis. *Vet Sci Tomorrow*. <http://www.vetscite.org/publish/articles/000041/print.html>. (20 Mei 2012).
- ITO, T., J. NELSON, S.S. COUCEIRO, S. KELM, L.G. BAUM, S. KRAUSS, M. R. CASTRUCCI, I. DONATELLI, H. KIDA, J.C. PAULSON, R.G. WEBSTER and Y. KAWAOKA. 1998. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J. Virol.* 72: 7367 – 7373.
- ITO, T. 2000. Interspecies transmission and receptor recognition of influenza A viruses. *Microbiol. Immunol.* 44: 423 – 430.
- JANKE, B.H. 1998. Classic swine influenza. *Large An. Pract.* 19: 24 – 29.
- JOHNSON, N.P. A.S and J. MUELLER. 2002. Updating the accounts: Global mortality of the 1918 – 1920 “Spanish” influenza epidemic. *Bull Hist Med.* 76: 105 – 115.
- KARASIN, A. I., M.M. SCHUTTEN, L.A. COOPER, C.B. SMITH, K. SUBBARAO, G.A. ANDERSON, C. SUZANNE and W.O. CHRISTOPHER. 2000. Genetic characterization of H3N2 influenza viruses isolated from pigs in North America, 1977 – 1999: Evidence for wholly human and reassortant virus genotypes. *Virus Res.* 68: 71 – 85.
- KUPRADINUN, S., P. PEANPIJT, C. BHODHIKOSOOM, Y. YOSHIOKA, A. ENDO and K. NEROME. 1991. The first isolation of swine H1N1 influenza viruses from pigs in Thailand. *Arch. Virol.* 118: 289 – 297.
- LAMB, R.A and R.M. KRUG. 2001. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. *In: Field Virology.* 4th Ed. KNIPE, D.M. and P.M. HOWLEY (Eds.). Lippincott, Williams, and Wilkins, Philadelphia. pp. 1487 – 1531.
- LANGE, E., D. KALTHOFF, U. BLOHM, J.P. TEIFKE, A. BREITHAUPT, C. MARESCH, E. STARICK, S. FEREDOUNI, B. HOFFMANN, T.C. METTENLEITER, M. BEER and T.W. VAHLENKAMP. 2009. Pathogenesis and transmission of the novel swine-origin influenza virus A/H1N1 after experimental infection of pigs. *J. Gen. Virol.* 90: 2119 – 2123.
- LIPATOV, A.S., Y.K. KWON, L.V. SARMENTO, K.M. LAGER, E. SPACKMAN, D.L. SUAREZ and D.E. SWAYNE. 2008. Domestic pigs have low susceptibility to H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses. *PLoS Pathol.* 4: e1000102.
- MYERS, K.P., C.W. OLSEN, S.F. SETTERQUIST, A.W. CAPUANO, K.J. DONHAM, E.L. THACKER, J.A. MERCHANT and G.C. GRAY. 2006. Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus? *Clin. Infect. Dis.* 42: 14 – 20.
- MURPHY, B.R. and R.G. WEBSTER. 1996. Orthomyxoviruses. *In: Field's Virology.* FIELDS, B.N., D.M. KNIPE, P.M. HOWLEY, R.M. CHANOCK, J.L. MELNICK, T.P. MONATH, B. ROIZMAN and S.E. STRAUS (Eds.). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA. pp. 1397 – 1445.
- NEWMAN, A.P., E. REISDORF, J. BEINEMANN, T.M. UYEKI, A. BALISH, B. SHU, S. LINDSTROM, J. ACHENBACH, C. SMITH and J.P. DAVIS. 2008. Human Case of Swine Influenza A (H1N1) Triple Reassortant Virus Infection, Wisconsin. *Emerg. Infect. Dis.* 14: 1470 – 1472.
- NEUMANN, G., T. NODA and Y. KAWAOKA. 2009. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 459(7249): 931 – 939.

- NIDOM, C.A., R. TAKANO, S. YAMADA, Y. SAKAI-TAGAWA, S. DAULAY, D. ASWADI, T. SUZUKI, Y. SUZUKI, K. SHINYA, K. IWATSUKI-HORIMOTO, Y. MURAMOTO and Y. KAWAOKA. 2010. Influenza A (H5N1) Viruses from Pigs, Indonesia. *Emerg. Infect. Dis.* 16: 1515 – 1523.
- OLSEN, C.W., L. BRAMMER, B.C. EASTERDAY, N. ARDEN, E. BELAY, I. BAKER and N.J. COX. 2002. Serologic evidence of H1 swine influenza virus infection in swine farm residents and employees. *Emerg Infect Dis.* 8: 814 – 819.
- RAMIREZ, A., A.W. CAPUANO, D.A. WELLMAN, K.A. LESHER, S.F. SETTERQUIST and G.C. GRAY. 2006. Preventing zoonotic influenza virus infection. *Emerg. Infect. Dis.* 12: 996 – 1000.
- RAMBAUT, A., O.G. PYBUS, M.I. NELSON, C. VIBOUD, J.K. TAUBENBERGER and E.C. HOLMES. 2008. The genomic and epidemiological dynamics of human influenza A virus. *Nature* 453(7195): 615 – 619.
- SCHOLTISSEK, C. 1994. Source for Influenza pandemics. *Eur. J. Epidemiol.* 10: 455 – 458.
- SHINDE, V., C.B. BRIDGES, T.M. UYEKI, B. SHU, A. BALISH, X. XU, S. LINDSTROM, L.V. GUBAREVA, V. DEYDE, R.J. GARTEN, M. HARRIS, S. GERBER, S. VAGASKY, F. SMITH, N. PASCOE, K. MARTIN, D. DUFFICY, K. RITGER, C. CONOVER, P. QUINLISK, A. KLIMOV, J. S. BRESEE and L. FINELLI. 2009. Triple-reassortment swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *N. Engl. J. Med.* 361: 1 – 10.
- SHORTRIDGE, K.F., N.N. ZHOU, Y. GUAN, P. GAO, T. ITO, Y. KAWAOKA, S. KODIHALLI, S. KRAUSS, D. MARKWELL, K. G. MURTI, M. NORWOOD, D. SENNE, L. SIMS, A. TAKADA and R.G. WEBSTER. 1998. Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hongkong: *Virol.* 252: 331 – 342.
- SMITH, G.J., D. VIJAYKRISHNA, J. BAHL, S.J. LYCETT, M. WROBAY, O.G. PYBUS, S.K. MA, C.L. CHEUNG and J. RAGHWANI. 2009. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature* 459: 1122 – 1126.
- SRETA, D., R. KEDKOVID, S. TUAMSANG, P. KITIKOON and R. THANAWONGNUWECH. 2009. Pathogenesis of swine influenza virus (Thai isolates) in weanling pigs: An experimental trial. *J. Virol.* 6: 1 – 11.
- THACKER, E.L., B.J. THACKER and B.H. JANKE. 2001. Interaction between *Mycoplasma hyopneumoniae* and Swine Influenza Virus. *J. Clin. Microbiol.* 39: 2525 – 2530.
- TAKEMAE, N., S. PARCHARIYANON, S. DAMRONGWATANAPOKIN, Y. UCHIDA, R. RUTTANAPUMMA, C. WATANABE, S. YAMAGUCHI and T. SAITO. 2008. Genetic diversity of swine influenza viruses isolated from pigs during 2000 to 2005 in Thailand. *Influenza Other Respi Viruses* 2: 181 – 189.
- TAUBENBERGER, J.K. 2003. Genetic characterization of the 1918 “Spanish” influenza virus. *In: Initial Genetic Characterization of the 1918 “Spanish” Influenza Virus.* PHILLIPS, H., J.K. TAUBENBERGER, A.H. REID, A.E. KRAFFT, K. E. BIJWAARD and T.G. FANNING. *Science* (1997) 275: 1793 – 1796.
- VAN HOEVEN, N., J.A. BELSER, K.J. SZRETTER, H. ZENG, P. STAEHELI, D.E. SWAYNE, J.M. KATZ and T.M. TUMPEY. 2008. Pathogenesis of 1918 pandemic and H5N1 influenza virus infections in a guinea pig model: Antiviral potential of exogenous alpha interferon to reduce virus shedding. *J. Virol.* 83: 2851 – 2861.
- VAN REETH, K. 2010. Pigs and pandemic influenza : thoughts from a swine flu virologist. Laboratory of Virologi, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University of Belgium. http://ec.europa.eu/health/conference/presentations/presentations_influenza/van_reeth.pdf (13 Juni 2012).
- WEBBY, R.J., S.L. SWENSON, S.L. KRAUSS, P.J. GERRISH, S.M. GOYAL and R.G. WEBSTER. 2000. Evolution of swine H3N2 influenza viruses in the United States. *J. Virol.* 74: 8243 – 8251.
- WEBSTER, R.G., W.J. BEAN, O.T. GORMAN, T.M. CHAMBERS and Y. KAWAOKA. 1992. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol. Rev.* 56: 152 – 179.
- ZHOU, N.N., D.A. SENNE, J.S. LANDGRAF, S.L. SWENSON, G. ERICKSON, K. ROSSOW, L. LIU, K. YOON, S. KRAUSS and R.G. WEBSTER. 1999. Genetic reassortment of avian, swine, and human influenza A viruses in American pigs. *J. Virol.* 73: 8851 – 8856.
- ZHU, Q., H. YANG, W. CHEN, W. CAO, G. ZHONG, P. JIAO, G. DENG, K. YU, C. YANG, Z. BU, Y. KAWAOKA and H. CHEN. 2008. A naturally occurring deletion in its NS gene contributes to the attenuation of an H5N1 swine influenza virus in chickens. *J. Virol.* 82: 220 – 228.