

VIRUS AVIAN INFLUENZA H5N1 : BIOLOGI MOLEKULER DAN POTENSI PENULARANNYA KE UNGGAS DAN MANUSIA

Triwibowo Ambar Garjito
Balai Besar Litbang Vektor dan Reservoir Penyakit (B2P2VRP)

AVIAN INFLUENZA VIRUS H5N1 : MOLECULAR BIOLOGY AND ITS TRANSMISSION POTENTIAL FROM POULTRY TO HUMAN

Abstrak

Dengan adanya kejadian luar biasa yang pertama virus avian influenza H5N1 tahun 1997, semakin jelas bahwa potensi virulensi virus H5N1 telah meluas ke manusia. Review ini disusun untuk memahami karakteristik virus, siklus replikasi virus, mekanisme virus masuk ke dalam hospes, peran hemagglutinin sebagai determinan patogenisitas, urutan basa hemagglutinin yang berperan dalam memicu peningkatan virulensi dan fungsi dari 6 segmen gen lainnya pada virus avian influenza. Review juga dibuat untuk memahami gambaran patologis dalam hubungannya dengan manifestasi klinis baik pada unggas maupun manusia. Identifikasi karakteristik molekuler avian influenza virus H5N1 sangat penting dilakukan untuk mengetahui penularan secara efisien dan replikasi virus avian influenza pada manusia, sehingga penularan selanjutnya dapat diantisipasi dengan baik. Kerja sama lintas sektor antara kementerian kesehatan, kementerian koordinator kesejahteraan rakyat, kementerian lain, universitas dan organisasi yang berkompeten sangat dibutuhkan untuk mendukung pencegahan penyebaran virus avian influenza H5N1 di Indonesia.

Kata kunci : Karakteristik molekuler, Avian Influenza virus, H5N1

Abstract

With the first documented outbreak of human case with highly pathogenic Avian influenza viruses H5N1 infection in 1997, It became clear that the virulence potential of these viruses extended to humans. Here I review current knowledge on the molecular characteristic of the viruses, the mechanism of viruses entering the host, replication cycle of the virus, hemagglutinin as a determinant of pathogenicity, sequence requirement for high hemagglutinin cleavability and virulence and possible function of others 6 segment genes of the virus. I also review pathologic illustration in its relation with clinical manifestation in both of poultry and human. It will be critical to identify the molecular characteristics of the avian influenza virus H5N1 that allow efficient transmission and replication of avian influenza viruses in humans, so that next transmission can be anticipated well. The inter-sectoral collaboration between Ministry of Health, Ministry of Agriculture , others ministry, universities and organization is needed to prevent the spread of avian influenza viruses H5N1 in Indonesia.

Key words : Molecular characteristics, Avian Influenza virus, H5N1

Submitted : 08 Mei 2013, Review 1 : 02 Juni 2013, Review 2 : 07 Juli 2013, Eligible article 10 September 2013

PENDAHULUAN

Suatu virus avian influenza berpatogenisitas tinggi subtipe H5N1 dilaporkan telah menginfeksi 18 orang di Hongkong dan menyebabkan 6 penderita

diantaranya meninggal dunia pada tahun 1997. Seluruh virus yang berhasil diisolasi dari pasien diketahui hanya mengandung gen virus avian influenza (VAI) dan tidak menunjukkan adanya percampuran dengan

virus manusia. Kasus ini telah membuktikan bahwa virus yang berpatogenisitas tinggi ini sudah mampu melintasi barier dan dapat beradaptasi terhadap hospes baru. Kasus tahun 1997 itu kasus pertama kali adanya penularan langsung virus avian influenza dari species unggas ke manusia yang berakibat fatal (Muramoto, *et. al.*, 2006; Maines, *et. al.*, 2005; Gabriel, *et. al.*, 2005; Mounst, *et. al.*, 1999; Peiris, *et. al.*, 2004; Subbarao, *et. al.*, 1998; Vines, *et. al.*, 1998).

Virus tersebut kemudian menyebar tidak hanya di kawasan Asia, akan tetapi juga di kawasan Eropa dan Afrika. Berdasarkan data dari WHO sampai 10 Desember 2013 total kasus avian influenza pada manusia berjumlah 648 kasus dengan 384 kematian yang keseluruhannya terjadi pada 15 negara. Sementara di Indonesia terdapat 195 kasus dengan 163 orang meninggal (WHO, 2013; Wong, *et al.*, 2008).

Review ini disusun untuk dapat menjelaskan peran biologi molekuler dalam mengidentifikasi karakteristik virus Avian Influenza H5N1 dalam tujuan untuk mengetahui potensi penularannya pada manusia dan untuk dapat memahami peran masing-masing gen penyusun virus, sehingga tindakan pencegahan dan penanganan terhadap infeksi virus yang dapat menimbulkan potensi pandemik ini dapat dilakukan dengan cepat dan tepat.

BAHAN DAN METODA

Dalam penyusunan review ini, koleksi data dilakukan dengan mengumpulkan berbagai jurnal, ulasan, presentasi dalam seminar ilmiah mengenai Avian influenza yang berasal dari berbagai sumber dari tahun 1997 sampai 2013. Seluruh data dikompilasi dan disusun secara sistematis deskriptis untuk memberikan gambaran secara menyeluruh mengenai virus Avian Influenza H5N1 dan potensi penularannya pada manusia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Genom Virus Avian Influenza

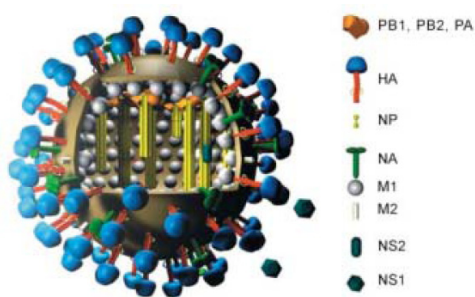
Virus influenza diklasifikasikan dalam tipe A, B atau C berdasarkan perbedaan sifat antigenik dari nukleoprotein dan matriks proteinnya. Pada virus influenza A dan B, faktor penentu antigenik terutama berupa glikoprotein transmembran hemagglutinin (HA) dan neuroaminidase (NA) yang mampu menimbulkan respons imun dan respons yang spesifik terhadap subtype virus. *Hemagglutinin* (HA) mempunyai aktifitas dalam pelekatan reseptor, sedangkan *neurominidase* (NA) mempunyai aktifitas *sialidase* yang dibutuhkan untuk melepas progeni virus dari permukaan sel (Gurtler, 2006; Pattnaik, *et. al.*, 2006; WHO, 2002; Muramoto, *et. al.*, 2006; UGM, 2005).

Virus avian influenza (VAI) merupakan virus influenza A terdiri atas 8 potongan RNA berpilin negatif dan termasuk dalam famili *Orthomyxoviridae*. Virus ini pada permukaannya diselubungi oleh sekitar 500 glikoprotein. Kedelapan potongan RNA virus tersebut berukuran 13,5 kilobasa (kb) yang diselubungi oleh protein nukleokapsid, dengan panjang segmen berkisar antara 890 sampai dengan 2341 nukleotida dan terdiri dari 20-45 nukleotida non coding pada ujung 3' dan 23-61 nukleotida pada ujung 5'. Tiap-tiap segmen yang ada akan mengkode suatu protein fungsional yang penting yang terdiri atas protein polimerase B2 (PB2), protein polimerase B1 (PB1), protein polimerase A (PA), Hemagglutinin (HA), Protein nukleokapsid, Neuraminidase (NA), Protein Matriks (M) dan protein non-struktural (NS). Dari seluruh komponen yang ada, kemudian bersama-sama akan membentuk ribonukleoprotein (RNP) (Werner & Harder, 2006; Gurtler, 2006; Ghedin, *et. al.*, 2005; WHO, 2002; Muramoto, *et. al.*, 2006; UGM, 2005).

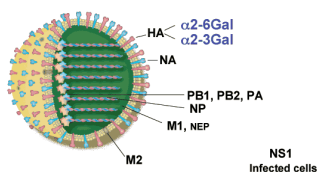
Tabel 1. Segmen, ukuran, gen dan protein virus influenza A H5N1

Segmen	Ukuran (nukleotida)	Poliipeptida	Fungsi
1	2341	PB2	Transkriptase : <i>cap binding</i>
2	2341	PB1	Transkriptase : <i>elongation</i>
3	2233	PA	Transkriptase : aktivitas protease
4	1778	HA	Hemagglutinin
5	1565	NP	Nukleoprotein: berikatan dengan RNA; bagian dari kompleks transkriptase; pemindahan vRNA ke nukleus/sitoplasma
6	1413	NA	Neuraminidase : pelepasan virus
7	1027	M1	Protein matriks : komponen utama virion
		M2	Menghubungkan protein membran dengan jalur ion
8	890	NS1	Non struktural : nukleus; berperan pada transport RNA, splicing, translasi, protein anti interferon
		NS2	Non struktural : diduga sebagai perantara pemindahan ribonukleoprotein baru dari nukleus

(Steinhauer & Skehel, 2002)



Influenza A virus
 *Family: Orthomyxoviridae
 *Negative sense single strand RNA genome



Gambar 1. Struktur virus influenza A (Sumber: Gurtler, 2006 atas ijin Dr. Markus Eickmann, Institute for Virology, Marbug, Germany)

Tiga segmen gen paling besar mengkode subunit polimerase virus yaitu PB2, PB1 dan PA. Polimerase ini berperan dalam transkripsi mRNA, sintesis untai positif antigenomik RNAs (cRNAs) dan untuk menerjemahkan cRNA menjadi segmen gen (vRNA) yang dirakit ke dalam calon virus baru. Segmen 4 mengkode glikoprotein hemagglutinin (HA) yang berperan dalam perlekatan virus dengan asam sialat, bagian dari reseptor permukaan sel hospes dan untuk penggabungan virus dengan membran sel hospes. HA ini juga merupakan target utama untuk menimbulkan antibodi pada sel hospes (Steinhauer & Skehel, 2002; Horimoto & Kawaoka, 2001).

Segmen 5 menghasilkan nukleoprotein (NP) yang menyelubungi cRNA dan vRNA agar dikenal sebagai cetakan oleh enzim polimerase. Segmen 6 mengkode neuraminidase yang berfungsi memecah asam sialat virus dan glikokonjugasi sel hospes pada akhir siklus hidup virus ketika virus matang akan dilepaskan dari sel hospes yang terinfeksi. Segmen 7 menghasilkan dua protein yaitu M1 dan M2. M1 membentuk komponen utama virion dan berperan penting pada pembentukan virus kembali. M2 merupakan protein transmembran berukuran kecil derivat dari sambungan mRNA. M2 mempunyai aktivitas pada pembongkaran virus selama fase awal infeksi.

Segmen 8 mengkode 2 protein yaitu NS1 dan NS2. Meskipun dikenal sebagai protein non struktural,

tetapi NS2 diketahui merupakan komponen virion. NS1 mempunyai berbagai macam fungsi antara lain mengatur sambungan dan translasi mRNA serta berperan penting terhadap respon interferon terhadap infeksi virus. Fungsi NS2 adalah sebagai perantara pemindahan ribonukleoprotein baru dari nukleus melalui interaksi dengan M1. NS2 dikenal juga sebagai *nuclear export protein (NEP)* (Steinhauer & Skehel, 2002; Horimoto & Kawaoka, 2001).

Sampai saat ini, 16 subtipe HA dan 9 subtipe NA telah diisolasi dari unggas air, reservoir alami dari virus influenza A. Meskipun demikian, adanya infeksi virus influenza A pada unggas air (virus avian influenza) seringkali tidak menunjukkan adanya gejala klinis, namun dalam keadaan tertentu virus avian influenza akan dapat melintas ke spesies hewan lainnya termasuk mamalia dan dapat menimbulkan wabah penyakit yang serius. Diantara subtype virus influenza A, subtype H5, H7 dan kadang-kadang H9 telah diketahui mempunyai patogenisitas yang tinggi (HPAI) dan sering menimbulkan penyakit serius pada ternak unggas (Alexander, 2000; Tumpey, *et. al.*, 2002; Fouchier, *et. al.*, 2005; Asmara, 2006; Pattnaik, *et. al.*, 2006).

B. Mekanisme Virus Avian Influenza Masuk ke dalam sel Hospes

1. Pelekatan virus pada permukaan sel

Virus influenza akan melekat dengan permukaan sel setelah terjadi pencampuran antara bagian ujung terluar HA dengan asam sialat dari suatu sel glikoprotein dan glikolipid. Asam sialat kemudian akan berikatan dengan galaktose α 2-3 (pada unggas) atau α 2-6 (pada manusia) untuk mendeterminasi spesifisitas hospes. Sejak diketahuinya asam sialat yang terkandung pada karbohidrat di beberapa sel organisme, kapasitas ikatan dari HA akan dapat menjelaskan mengapa berbagai tipe sel dalam suatu organisme dapat terinfeksi (Werner & Harder, 2006).

2. Masuknya Virus ke dalam sel hospes

Virion akan masuk dan menyatu ke dalam sebuah ruang endosom sel hospes melalui mekanisme yang tergantung dan tidak tergantung kepada *clathrin* setelah berhasil melekat pada reseptor yang sesuai (Rust, *et. al.*, 2004 *cit.* Werner & Herder, 2006). Dalam ruang ini virus tersebut mengalami degradasi dengan cara menyatukan membran virus dengan membran endosome. Proses ini dimediasi oleh pemindahan proton melalui terowongan protein dari matrix-2 (M2) virus, pada nilai pH di endosom sekitar 5,0. Selanjutnya akan terjadi serangkaian penataan ulang protein matrix-1

(M1) dan kompleks glikoprotein homotrimerik HA. Sebagai hasilnya, tersingkap ranah yang sangat lipofilik dan fusogenik dari setiap monomer HA yang masuk ke dalam membran endolisomal, dan dengan demikian mengawali terjadinya fusi antara membran virus dengan membran lisomal (Haque, *et. al.*, 2005 & Wagner, *et. al.*, 2005 *cit.* Werner & Herder, 2006).

3. Pelepasan Selubung Virus serta Sintesis RNA dan Protein Virus

Dalam proses ini, tahapan penting bagi keberhasilan virus hidup dalam hospes adalah pelepasan selubung virus dan kedelapan segmen RNA genomik dari virus, yang terbungkus dalam lapisan pelindung dari protein (ribonucleoprotein complex, RNP) nukleokapsid (N), dilepaskan ke dalam sitoplasma. Di sini mereka disalurkan ke nukleus untuk melakukan transkripsi mRNA virus dan replikasi RNA genomik melalui proses yang rumit yang secara cermat diatur oleh faktor virus dan faktor sel (Whittaker, *et. al.*, 1996 *cit.* Werner & Herder, 2006).

Polimerase bergantung RNA (RdRp) dibentuk oleh kompleks dari PB1, PB2 dan protein PA virus, dan memerlukan RNA (RNP) yang terbungkus. Ribonukleoprotein (RNPs) akan diangkut ke dalam nukleus, dimana kompleks polimerase berikatan dengan RNA virus, yang kemudian melalui aktivitas endonuklease, RNA virus akan terbelah dan secara simultan akan memicu terjadinya pemanjangan. Produksi RNA virus ini akan dibatasi oleh adanya nukleoprotein (NP) bagi mRNA (Rott, *et. al.*, 1979; Werner & Harder, 2006).

Keduanya kemudian diangkut ke dalam sitoplasma, dimana protein virus akan diproduksi pada ribosom. Bagian dari RNA virus ini kemudian dibelah oleh suatu enzim seluler, sehingga pada akhirnya protein virus, seperti M1 dan M2 akan dapat disintesis tanpa membutuhkan pemecahan lebih lanjut (Werner & Harder, 2006).

Beberapa protein virus yang baru saja disintesis kemudian diangkut ke dalam nukleus dimana mereka akan berikatan dengan RNA virus untuk membentuk RNPs. Protein virus hasil sintesis baru lainnya diproses di dalam retikulum endoplasma dan perangkat golgi dimana glikosilasi terjadi. Protein yang telah termodifikasi tersebut kemudian diangkut ke dalam membran sel dimana mereka akan melekat pada *lipid bilayer*. Ketika konsentrasi pada membran plasma telah mencapai konsentrasi tertentu, RNPs dan protein M1 akan mengelompok membentuk partikel virus, kemudian partikel ini akan dikeluarkan dari membran dan akan dibebaskan dengan bantuan aktivitas neurominidase (Werner & Harder, 2006).

4. Pelepasan virus

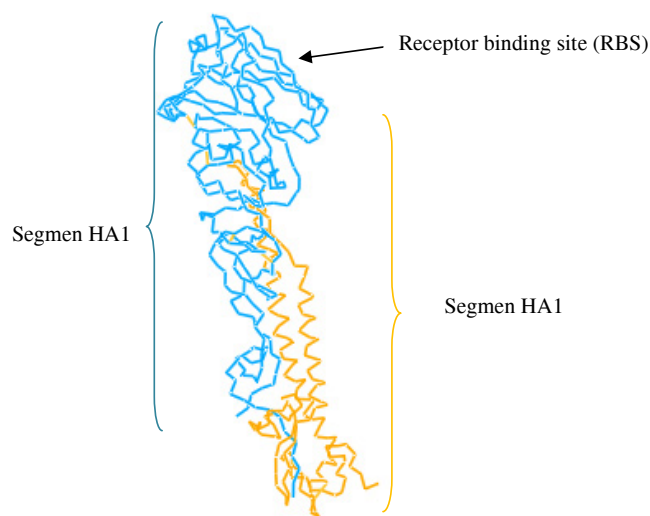
Sel yang menghasilkan *foci virus* berkelompok di dalam suatu lapisan mukosa dari saluran mukosa pada saluran pernapasan, pada usus, pada lapisan endotelium, miokardium dan otak. Melalui sekresi nasal, jutaan partikel virus tiap ml akan dilepas, dimana 0,1 μ l partikel aerosol mengandung lebih dari 100 partikel virus. Pada saat awal terjadinya infeksi virus influenza, virus juga dapat ditemukan di dalam darah dan cairan tubuh lainnya (Werner & Harder, 2006).

Infektifitas partikel virus dipengaruhi oleh suhu, pH, salinitas air dan radiasi ultra violet. Pada suhu 4°C waktu paruh infektivitasnya berkisar antara 2-3 minggu dalam air. Infektivitas partikel virus influenza secara mudah dapat diaktivasi menggunakan seluruh jenis alkohol sebagai desinfektan, krom dan aldehida. Temperatur diatas 70°C juga dikatakan dapat merusak infektivitas dalam waktu beberapa detik (Werner & Harder, 2006).

C. Hemagglutinin Virus Avian Influenza

1. Struktur Hemagglutinin

Hemagglutinin merupakan suatu glikoprotein membran yang berbentuk homotrimetrik, bersifat antigenik dan berperan untuk berikatan dengan reseptor sel hospes. Hemagglutinin dapat mengalami glikosilasi dan asilasi yang terdiri dari 562-566 asam amino yang terikat dalam sampul virus dengan berat molekul 76.000. Kepala membran distalnya berbentuk bulat, daerah eksternal berbentuk seperti tombol dan mempunyai kemampuan berikatan dengan reseptor sel serta terdiri dari oligosakarida yang menyalurkan derivat asam *neuroaminat* (Harder & Werner, 2006).



Gambar 2. Struktur Haemagglutinin Virus Avian Influenza H5N1 (diilustrasikan oleh Triwibowo A, Garjito dengan menggunakan data base protein 1 jsm)

2. Peran Hemagglutinin Virus Avian Influenza

Pada awal infeksi hemagglutinin VAI akan berikatan dengan reseptor sel dan melepaskan ribonukleoprotein. Hemagglutinin sebagai glikoprotein permukaan utama virus influenza ditranslasi sebagai protein tunggal, HA₀. HA₀ harus dibagi menjadi HA₁ dan HA₂ agar virus teraktivasi. Pengaktifan hemagglutinin dilakukan oleh enzim proteolitik *endoprotease serine* dari hospes di tempat spesifik yang secara normal dikode oleh asam amino dasar tunggal (biasanya arginin). Protein HA₁ akan berikatan dengan reseptor pada sel hospes dan merupakan target utama untuk respon imun. Sedangkan protein HA₂ dengan bagian fusigenik di ujung HA₂ akan memfasilitasi fusi antara amplop virus dengan membran endosomal hospes. Oleh karena itu, aktivasi proteolitik protein hemagglutinin merupakan faktor penting untuk infektivitas dan penyebaran virus ke seluruh tubuh. Perbedaan kepekaan protein HA VAI terhadap protease hospes akan berhubungan dengan tingkat virulensi (Shangguan et al, 1998; Callan et al 1997; Puthavathana, 2005).

Selain berperan dalam sifat antigenik dan tingkat patogenisitas virus, protein hemagglutinin juga berperan dalam spesifisitas hospes VAI. Salah satu faktor yang berperan dalam infeksi VAI ini adalah adanya kecocokan antara virus dengan reseptor pada permukaan sel hospes. Untuk terjadinya infeksi, maka virus avian influenza akan berikatan dengan glikoprotein atau glikolipid permukaan sel yang mengandung gugus terminal sialil-galactosa [Neu5Ac(a2-3)Gal] atau [Neu5Ac(a2-6)Gal]. Virus avian influenza isolat asal ayam cenderung berikatan dengan [Neu5Ac(a2-3)Gal] sedangkan virus avian influenza isolat asal manusia mempunyai spesifisitas terhadap Neu5Ac(a2-6)Gal]. Kondisi ikatan ini ikut berperanan dalam spesifisitas virus terhadap hospes (Harvey et al, 2004).

a. Receptor Binding Site

Kemampuan VAI menginfeksi sel hospes dipengaruhi oleh dua hal, yaitu: 1). melalui glikoprotein HA virus. Pelekatan tersebut didasarkan pada pengenalan asam sialat spesies (N-Asam asetilneuraminik (NeuAc) dan N-Asam glycolylneuramik (NeuGc)); 2). Tipe hubungan glikosidik ke galaktosa paling ujung (Aca2-3Gal atau Aca2-6Gal) dan susunan fragmen yang terletak lebih dalam dari sialil-oligosakarida yang terdapat di permukaan sel hospes (Roger & Paulson, 1983; Herrier, 1995; Gambaryan, 2005; Neumann & Kawaoka, 2006).

Sebuah varietas dari *sialil-oligosakarida* yang lain diekspresikan dengan pembatasan (restriksi) ke jaringan dan asal spesies di dalam hospes VAI lainnya. Adaptasi glikoprotein HA maupun NA virus ke jenis reseptor

yang spesifik dari spesies hospes tertentu merupakan prasyarat bagi terjadinya replikasi yang efisien (Ito, *et. al.*, 1999; Banks, *et. al.*, 2001; Mastrovich, *et. al.* 1999; 2001; Suzuki, *et. al.*, 2000; Gambaryan, *et. al.*, 2004).

Berdasarkan kondisi tersebut, terjadi perubahan bentuk unit pengikat dari protein HA setelah terjadi penularan antar spesies (Gambaryan 2006). Virus influenza unggas biasanya menunjukkan afinitas tinggi terhadap *sialic acids* yang terkait dengan α 2-3 karena unsur ini merupakan tipe reseptor yang paling dominan di jaringan epitel endodermik (usus, paru-paru) pada unggas yang menjadi sasaran virus-virus tersebut (Gambaryan, *et. al.*, 2005a; Kim, *et. al.*, 2005). Sebaliknya, virus influenza yang beradaptasi pada manusia terutama berikatan dengan residu terkait 2-6 yang mendominasi sel-sel epitel tanpa silia dalam saluran pernafasan manusia. Sifat-sifat dasar reseptor seperti ini menjelaskan sebagian dari sistem pertahanan suatu spesies, yang membuat penularan influenza unggas ke manusia tidak mudah terjadi (Suzuki, *et. al.*, 2000, Suzuki, *et. al.*, 2005).

Akhir-akhir ini ditemukan sejumlah sel epitel bersilia dalam manusia yang juga memiliki konjugat glikoprotein serupa reseptor unggas dengan densitas yang rendah (Matrosovich, *et. al.*, 2004b). Dijumpai pula adanya sel-sel ayam yang membawa reseptor sialil yang serupa dengan yang ada pada manusia dengan konsentrasi yang rendah (Kim, *et. al.*, 2005). Hal ini mungkin dapat menjelaskan mengapa manusia tidak sepenuhnya kebal terhadap infeksi virus influenza unggas strain tertentu (Beare and Webster, 1991). Pada babi dan juga burung balam, reseptor dijumpai dalam densitas yang lebih tinggi yang membuat kedua hewan ini mempunyai potensi untuk menjadi tempat pencampuran bagi strain virus unggas dan manusia (Kida, *et. al.*, 1994; Ito, *et. al.*, 1998; Scholtissek, *et. al.*, 1998; Peiris, *et. al.*, 2001; Perez, *et. al.*, 2003; Wan and Perez, 2005).

b. Cleavage site (Tempat pemotongan HA)

Pemecahan hemagglutinin virus avian influenza diperlukan untuk aktivitas penggabungan dan masuknya virus ke dalam sel hospes melalui endositosis yang diperantarai oleh reseptor. Selama virus masuk ke dalam sel, hemagglutinin mengubah bentuknya di dalam endosome yang mempunyai lingkungan asam (Callan et al, 1997).

Hemagglutinin sebagai glikoprotein fungsional utama bagi virus influenza dihasilkan oleh prekursor HA₀ yang memerlukan pemecahan setelah terjadi translasi oleh protease hospes. Pemecahan ini terjadi untuk

menghasilkan protein hemagglutinin yang fungsional dan partikel virus menjadi infeksi. Telah ditunjukkan bahwa prekursor protein HA₀ VAI yang mempunyai virulensi rendah di peternakan hanya terbatas dipecah oleh protease hospes seperti tripsin dan enzim mirip tripsin serta replikasi virus terbatas pada tempat-tempat di dalam hospes dimana enzim-enzim tersebut ditemukan misalnya dalam traktus respiratorius dan intestinalis. Hal ini berbeda dengan VAI yang virulen. Pada virus virulen, pemecahan hemagglutinin dilakukan oleh protease yang berada di berbagai tempat sel di dalam hospes, dimana furin sebagai kandidat (Alexander, 2000).

Pemecahan molekul prekursor HA dengan massa molekul 75 kDa (HA₀) oleh protease sel hospes menjadi sub unit HA₁ (massa molekul 55 kDa) dan HA₂ (massa molekul 25 kDa) yang terikat disulfida akan mengaktifkan infeksi virus dan berperan penting pada patogenisitas virus influenza pada manusia dan hospes avian (Puthavathana et al, 2005; Zhirnov et al, 2002). Tempat pemecahan HA₀ berada pada tempat yang spesifik dan secara normal dikode untuk asam amino dasar tunggal, biasanya arginin dan terletak antara domain HA₁ dan HA₂ (Taubenberger, 1998). Ujung N dari sub unit HA₂ yang baru saja terbentuk membawa peptida fusogenik, yang terdiri dari kawasan (domain) yang sangat lipofilik. Domain ini sangat vital diperlukan selama proses fusi antara membran virus dan membran lisosomal karena akan mengawali proses penetrasi segmen genomik virus ke dalam sitoplasma sel hospes (Harder and Werner, 2006).

D. Peran Neuraminidase Virus Avian Influenza

Neuraminidase berperan di dalam spesifisitas VAI terhadap hospes, yaitu berperan untuk menghidrolisis ikatan antara galaktosa dan *N-acetylneraminic* pada rantai ujung oligosakarida-glikoprotein. Fungsi NA ini harus berada dalam posisi seimbang dengan HA. Kondisi ini bertujuan agar aktivitas enzimatis dalam melepaskan *Sialic acid* dari sel yang terinfeksi tidak menyebabkan penurunan efisiensi infeksi sel berikutnya (Asmara, 2006).

Sialiloligosacharid yang terdapat pada mukosa di saluran respirasi mempunyai peran pada pembatasan hospes terhadap VAI. Neuraminidase VAI isolat asal ayam tidak dapat memecah 4-0-*acetyl Sialic acid*, sehingga *oligosacharida* ini dapat berperan sebagai inhibitor analog reseptor dalam saluran respirasi manusia. Oleh sebab itu, VAI isolat asal ayam tidak dapat dengan mudah menginfeksi saluran respirasi pada manusia. Fungsi lain dari NA adalah untuk melepaskan partikel virus yang sudah selesai bereplikasi di dalam sel, mencegah virion yang sudah terbentuk tersebut untuk

menempel kembali pada reseptor *Sialic acid* melalui tonjolan HA. Oleh karena itu, efisiensi replikasi VAI sangat tergantung pada kerjasama protein HA dan NA dari virus. Apabila ada 2 atau lebih strain VAI menginfeksi suatu sel secara bersama-sama, akan sangat memungkinkan terjadinya pengacakan segmen virus (*genetic reassortment*), termasuk gen penyandi NA dan HA, yang akan berakibat munculnya strain baru dengan kombinasi genom yang baru dan spesifisitas hospes yang berbeda dengan virus asalnya (Asmara, 2006).

E. Peran Protein Non Struktural Virus Avian

Influenza

Di dalam upaya mencegah terjadinya infeksi virus ke dalam tubuh, pada dasarnya terdapat 2 sistem pertahanan tubuh, yaitu *innate immune system* dan *adaptive immune response*. Diantara komponen *innate immune response* akibat infeksi virus pada manusia adalah IFN- α/β . Efek utama induksi IFN- α/β setelah berikatan dengan reseptor adalah signal STAT1 dan STAT2 yang akan berakibat pada aktivasi 2-5(A) *syntetase/RNase L* dan p68 *kinase*, yang akan menimbulkan *blocking* replikasi virus (Asmara, 2006).

Protein non-struktural dapat berperan di dalam resistensi terhadap anti viral tersebut. Resistensi ini diduga ditentukan oleh adanya asam amino 92 protein non struktural. Apabila posisi asam amino 92 protein non struktural berupa *glutamat*, maka akan dapat menyebabkan VAI tersebut resisten terhadap IFN dan TNF α , sedangkan apabila posisi 92 berupa asam aspartat VAI menjadi lebih sensitif terhadap IFN dan TNF α . Analisis protein NS dari beberapa isolat VAI di Indonesia menunjukkan adanya asam amino *glutamat* pada posisi 92 (Nidom, 2005 *cit* Asmara, 2006). Data tersebut memberikan indikasi adanya potensi virus yang perlu diwaspadai, meskipun variasi virulensi VAI tidak hanya ditentukan oleh protein non struktural saja (Asmara, 2006).

F. Peran Protein Matriks

Gen Matriks VAI menyandi 2 macam protein, yaitu protein M1 dan protein M2. Protein matriks ini mempunyai peran di dalam menyusun virion VAI. Bersamaan dengan protein HA dan NA, protein M2 menyusun struktur amplop virus dan berperan sebagai saluran ion. Protein M1 tidak hanya berperan sebagai komponen struktural virus saja, namun juga berperan pada awal infeksi dalam pemisahan protein M1 dari RNP untuk masuk ke dalam sitoplasma dan sel tropisme. Pemisahan ini dipicu oleh adanya pemindahan ion hidrogen melewati membran virus oleh protein M2.

Pada protein M1, ditemukan paling tidak adanya 2 domain yang *conserved*, yaitu antara asam amino 148 sampai 162 yang membentuk struktur *zinc finger motif* dan residu palindromik pada posisi 101 sampai 105. Protein M2 ini juga menjadi target kerja *Amantadine* (Asmara, 2006).

Zhou, *et. al.*, (1999) *cit.* Asmara (2006) melaporkan bahwa terdapat perbedaan beberapa asam amino protein M antara virus avian influenza H5N1 dengan human influenza H5N1. Pada kasus di Hongkong, protein M isolat asal manusia mempunyai asam amino *glycine*, *valine*, dan *fenilalanine* berturut-turut pada posisi 16, 28 dan 55. Penelitian pada protein M isolat asal Indonesia juga ditemukan susunan asam amino yang *conserved* untuk membentuk *zinc finger motif* dan *polindromic sequence* sebagai NLS. Namun demikian, menurut Nidom (2005) *cit.* Asmara (2006), posisi asam amino 16, 28 dan 55 berturut-turut diisi dengan *proline* dan *leucine* yang berbeda dengan susunan asam amino protein M isolat asal manusia di Hongkong. Sehubungan dengan informasi tersebut, VAI isolat asal ayam di Indonesia tidak berpotensi menimbulkan kefatalan pada manusia (Asmara, 2006).

G. Peran *Polymerase Basic*

Gen *Polymerase Basic* (PB) berperan di dalam menyandi *transcriptase*, diantaranya di dalam *cap-binding* dan *elongation*. Mutasi pada PB2 tepatnya pada kodon 667 menjadi *lysine* (667K) menyebabkan virus dapat bereplikasi pada suhu sekitar 36°C. Keadaan ini sangat memungkinkan bagi virus avian influenza untuk dapat bereplikasi di dalam tubuh manusia, atau memiliki kapabilitas untuk menginfeksi manusia (Asmara, 2006)

H. Variasi Antigenik Virus Avian Inflenza

Akibat aktivitas RdRp virus yang mudah mengalami kekeliruan, terjadi mutasi dengan kecepatan tinggi, yaitu $> 5 \times 10$ perubahan nukleotida per nukleotida dan juga terjadi percepatan siklus replikasi. Dengan demikian terjadi hampir satu pertukaran nukleotida per genom per replikasi di antara virus-virus influenza (Drake, *et. al.*, 1993 *cit.* Werner & Herder, 2006).

Kalau ada tekanan selektif (misalnya antibodi yang menetralkan, ikatan reseptor yang tidak optimal, atau obat antiviral) yang bekerja selama proses replikasi virus dalam penjamu atau dalam populasi, dapat terjadi ada mutan-mutan dengan keunggulan selektif (mis. lepas dari proses netralisasi, membentuk unit pengikat reseptor baru) dan kemudian menjadi varian yang dominan dalam quasi-spesies virus di dalam tubuh hospes atau dalam populasi. Pada virus avian influenza,

keadaan tersebut dapat terjadi melalui dua cara yaitu *shift* dan *drift*. *Antigenic Shift* dapat timbul akibat dari meluasnya wabah avian influenza yang bersifat epidemik dan hanya ditemukan pada virus influenza tipe A. Virus avian influenza A mampu mengubah konfigurasi genetiknya sehingga memungkinkan muncul strain baru yang memungkinkan manusia belum memiliki imunitas terhadap virus tersebut. Perubahan ini disebut *genetic reassortment*. Perubahan struktur virus yang terjadi pada glukoprotein eksternal, neuraminidase (NA) dan hemagglutinin (HA) menyebabkan mutasi genetik RNA (Monto, 2005; Fergusson, *et. al.*, 2003 *cit.* Werner & Herder, 2006).

Antigenic Shift merupakan suatu perubahan genetis yang ekstrim pada struktur virus. Proses ini mengandung *genetic reassortment* dimana segmen gen dari virus influenza tipe A dapat digantikan oleh segmen lain yang berasal dari tipe virus influenza berbeda yang dibawa oleh hospes lainnya. Virus baru yang terbentuk mengandung komponen yang berasal dari kedua virus asal dan dapat sangat virulen bagi manusia. Tipe dari variasi antigenetik ini lebih jarang dibandingkan *antigenic drift*, namun mempunyai potensi untuk menyebabkan pandemi influenza (Belshe, 2005).

Antigenic Drift merupakan suatu proses dimana terjadi perubahan kecil bertahap pada genetik virus influenza yang melibatkan secara acak tahapan mutasi pada segmen RNA dengan kode N dan H. Perubahan minor pada struktur protein virus ini menyebabkan perubahan antigenisitas yang samar namun dapat berpengaruh pada saat terjadi replikasi. *Antigenic Drift* berlangsung lambat, tetapi progresif dan cenderung menimbulkan penyakit yang terbatas pada suatu kawasan. Mutasi pada materi genetik dapat menimbulkan perubahan polipeptida virus yaitu sekitar 2-3 kali substitusi asam amino per tahun. Pada virus influenza tipe A dan B, *antigenic drift* dapat terjadi setiap tahun sehingga para ahli kesulitan mengontrol perkembangannya. Populasi manusia hanya mempunyai sedikit atau bahkan tidak memiliki kekebalan sama sekali terhadap strain baru tersebut. Terdapat 2 sub tipe virus influenza A yang sekarang berkembang yaitu H3N2 dan H1N1 (Monto, 2005).

Virus influenza pada unggas dilaporkan lebih jarang mengalami *Antigenic drift* dibandingkan virus influenza pada mammalia. Pengaturan kembali struktur genetik dari virus influenza pada unggas dan mammalia diperkirakan merupakan mekanisme timbulnya strain "baru" virus influenza pada manusia yang bersifat pandemik. Virus influenza pada unggas dapat berperan pada perubahan struktur genetik virus influenza pada manusia dengan menyumbangkan gen pada virus influenza galur manusia.

Telah terjadi pandemi influenza pada abad ke-20, yaitu :1). Pandemi tahun 1918 disebut “*Spanish Flu*” yang disebabkan virus sub tipe H1N1; 2). Pandemi tahun 1957 “*Asian influenza*” oleh virus sub tipe H2N2; 3). Pandemi tahun 1968 “*Hongkong influenza*” oleh virus sub tipe H3N2 (Monto, 2005; Belshe, 2005).

Spanish influenza telah menewaskan 20-40 juta orang dengan angka mortalitas 10.000/100.000 populasi. Pandemi tahun 1957 dan 1968 disebabkan virus sub tipe baru yang mempunyai komponen virus manusia yang sama banyak dengan komponen virus burung. Genom RNA virus influenza terdiri dari 8 segmen dan termasuk *strand negative*. Diduga telah terjadi *reassortment gen* virus influenza avian dan virus influenza manusia ketika terjadi koinfeksi dalam satu hospes oleh 2 virus yang berbeda dan menghasilkan virus influenza sub tipe baru yang menyebabkan pandemi influenza tahun 1957 dan 1968. Meskipun demikian, berdasar penelitian terkini virus penyebab pandemi influenza “Spanish flu” diduga bukan hasil dari *reassortment* tetapi berasal dari mutasi gen virus avian original (Hien et al, 2005; Klepmner et al, 2004; Monto, 2005; Belshe 2005).

I. Patogenesis Virus Avian Influenza

Patogenesis merupakan sifat umum virus dan dalam virus avian influenza merupakan bakat pilogenik yang sangat tergantung pada sebuah konstelasi gen yang optimal yang mempengaruhi tropisme (reaksi ke arah atau menjauhi stimulus) dari jaringan dan reservoir, efektifitas replikasi dan mekanisme penghindaran imunitas. Selain itu faktor spesifik untuk setiap species juga mempunyai peranan terhadap hasil suatu infeksi yang terjadi setelah penularan antar species sehingga akibat dari penularan tersebut tidak dapat diduga sebelumnya. Bentuk virus avian influenza yang sangat patogen sampai saat ini secara eksklusif ditimbulkan oleh subtipe H5 dan H7. Biasanya virus-virus H5 dan H7 bertahan stabil dalam hospes alamiahnya dalam bentuk berpatogenesis rendah. Dari hospes alamiahnya, virus avian influenza dapat ditularkan ke kawanan unggas ternak. Setelah mengalami masa sirkulasi yang bervariasi dan tidak pasti serta mengalami adaptasi dalam populasi unggas yang rentan, maka virus avian influenza tersebut dapat mengalami mutasi menjadi bentuk yang patogen (Harder and Werner, 2006).

Virus avian influenza dapat diklasifikasikan ke dalam dua kelompok yaitu *Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI)* dan *Low Pathogenic Avian Influenza (LPAI)*. Hemagglutinin HPAI dan LPAI berbeda kepekaannya terhadap protease hospes. Virus yang termasuk HPAI

mempunyai hemagglutinin yang sangat peka terhadap protease endogen seluler hospes dan dapat dipecah pada berbagai tipe sel yang perbedaannya sangat besar sehingga mempunyai kemampuan untuk menyebabkan infeksi sistemik yang mematikan di peternakan. Pemecahan hemagglutinin pada LPAI membutuhkan protease ekstra seluler aktif spesifik seperti tripsin dan dipecah hanya pada tipe sel tertentu sehingga virus hanya menyebabkan infeksi lokal di traktus respiratorius atau gastrointestinalis atau keduanya sehingga infeksi yang ditimbulkan bersifat sedang bahkan asimtomatis (Horimoto & Kawaoka, 2001).

Virus avian influenza yang mempunyai patogenesis tinggi dan rendah mempunyai perbedaan pada urutan asam amino pada tempat pemecahan hemagglutinin. Pada virus dengan patogenesis tinggi mempunyai *multiple basic amino acid residue* yang berdekatan dengan tempat pemecahan HA₁ dan HA₂ sedangkan pada virus dengan patogenesis rendah biasanya hanya mempunyai asam amino dasar tunggal (arginin/R) (Tumpey et al, 2002; Zambon, 2001). Suatu urutan pemecahan yang mengandung banyak asam amino dasar akan lebih siap diaktifkan oleh protease seluler pada berbagai jenis sel yang terdistribusi luas di dalam tubuh dibandingkan dengan suatu urutan pemecahan (*cleavage sequence*) yang hanya mengandung asam amino dasar tunggal yang hanya dapat dipecah oleh protease seluler yang terbatas. Hal ini menunjukkan bahwa virus influenza yang mengandung banyak asam amino dasar mempunyai banyak tempat untuk replikasi virus pada berbagai tipe sel sehingga menghasilkan infeksi yang lebih berat dengan mortalitas tinggi pada burung dan mammalia (Zambon, 2001).

Sebagian besar virus avian influenza mempunyai arginin (R) pada ujung karboksil HA₁ dan glisin (G) pada ujung amino HA₂, dan sebagian besar mempunyai lisine (K) pada posisi HA₁. Di antara glutamine (Q) dan glisin (G) terletak daerah yang dirancang untuk berhubungan dengan peptida (-P-Q-X-.....-X-R//G-, dimana // menunjukkan tempat pemecahan antara HA₁ dan HA₂ dan X merupakan beberapa asam amino yang tidak dasar (non basic). Urutan asam amino pada daerah ini bervariasi dan jumlah asam amino yang terkandung di dalam urutan tersebut tergantung pada strain virus. Semua isolat alamiah virus H5 avirulen mempunyai 4 asam amino pada ikatan peptida dan sebagian besar mempunyai R-E-T-R (sangat jarang K-Q-T-R, R-E-T-K, I-G-E-R dan R-E-A-R). Hemagglutinin tipe virulen mengandung B-X-B-R (dimana B merupakan berbagai asam amino dasar) dan tidak adanya rantai samping karbohidrat (Horimoto & Kawaoka, 2001)

Tabel 2. Urutan tempat pemecahan hemaglutinin isolat virus avian influenza

Isolat AIV (sub tipe H5)	susunan asam amino
LPAIV: - Umumnya	PQ ____ RETR*GL
- Isolat dari Amerika	PQ ____ RKTR*GL
- A/chicken/Pennsylvania/1/83 (H5N2)	PQ ____ KKTR*GL
HPAIV: - A/chicken/Scotland/59 (H5N1)	PQ ____ RKKR*GL
- A/Tern/S.Africa/61 (H5N3)	PQ R E T RRQKR*GL
- A/turkey/Ontario/66 (H5N9)	PQ __ (R)RRKKR*GL
- A/turkey/England/50-92/91 (H5N1)	PQ __ R RRKTR*GL
- A/chicken/HongKong/258/97 (H5N1)	PQ R E R RRKKR*GL
- A/HongKong/156/97 (H5N1)	PQ R E T RRKKR*GL

(Horimoto & Kawaoka, 2001)

J. Gambaran Patologis pada Unggas

1. LPAI (*Low Pathogenic Avian Influenza*)

Kerusakan jaringan (lesi) yang terjadi bervariasi tergantung kepada *strain* virus dan spesies serta umur penjamu. Pada umumnya, hanya kalkun dan ayam yang menunjukkan terjadinya perubahan mikroskopik yang besar terutama dengan *strain* yang sudah beradaptasi dengan penjamu ini (capua and Mutinelli 2001). Pada kalkun, terjadi sinusitis, trakheitis dan aisacculitis, meskipun kemungkinan ada juga peranan infeksi bakteri sekunder. Pernah juga dilaporkan terjadinya pankreatitis pada kalkun. Pada ayam, yang paling sering dijumpai adalah radang ringan di saluran pernafasan. Selain itu, lesi juga terjadi pada organ reproduktif (ovarium, saluran telur, peritonitis kuning telur) dari unggas petelur (Muhammad, 2006).

2. HPAI (*Highly Pathogenic Avian Influenza*)

Perubahan patologik dan histopatologik yang hebat pada HPAI menunjukkan ketergantungan yang serupa dengan yang nampak pada gambaran klinis. Ada empat kelas perubahan patologik yang dipostulasikan (Perkins and Swayne 2003). Yang pertaman adalah bentuk perakut (kematian terjadi dalam waktu 24-36 jam setelah infeksi, terutama terlihat pada beberapa spesies galliformis) dan akut dari penyakit ini tidak menunjukkan terjadinya perubahan patologik yang besar; terjadi hidroperikardium yang tidak jela, kongesti usus yang ringan dan adakalanya dijumpai perdarahan petekhial pada selaput serosa mesenteris dan perikardium meskipun tidak selalu (Mutinelli 2003a, Jones and Swayne 2004).

Ayam yang terinfeksi oleh H5N1 garis Asia kadang kala menunjukkan adanya bercak-bercak hemorragik dan dijumpai lendir di trakhea dalam jumlah yang signifikan (Elbers 2004). Dapat juga dijumpai pembengkakan serosa (*serous exudation*) dalam rongga-rongga tubuh dan paru-paru. Bintik-bintik perdarahan

di mukosa proventrikulus, yang sering disebut-sebut dalam buku teks di masa lalu, secara khusus dijumpai pada unggas yang terinfeksi H5N1 garis Asia (Elbers 2004).

Berbagai lesi histologik bersama-sama dengan antigen virus dapat dideteksi di berbagai organ (Mo 1997). Pertama-tama virus ditemukan di sel endotelial. Berikutnya sel-sel yang terinfeksi oleh virus dijumpai di miokardium, kelenjar adrenal dan pankreas. Neuron dan juga sel glia di otak juga terinfeksi. Secara patogenesis, diduga perjalanan penyakitnya serupa dengan infeksi virus endoteliotropik lainnya, ketika aktivasi leukosit dan endotel mengakibatkan pelepasan sitokin secara sistemik dan tidak terkoordinasi dan menjadi predisposisi kegagalan jantung-paru dan kegagalan multiorgan (Feldmann 2000, Klenk 2005).

Perubahan patologis pada hewan yang kedua adalah adanya gejala-gejala awal muncul yang sangat lambat dan penyakit berlangsung lama, gejala-gejala neurologik yang secara histologik menimbulkan terjadinya lesi non-suppuratif di otak (Perkins and Swayne 2002a, Kwon 2005). Perjalanan penyakit semacam ini pernah diuraikan terjadi pada angsa, bebek, emu dan spesies lain yang secara eksperimental diinfeksi dengan HPAI *strain* H5N1 garis Asia. Pada unggas petelur, peradangan dapat ditemukan di kandung telur, dan saluran telur. Setelah folikel pecah, terjadi peradangan yang disebut sebagai peritonitis kuning telur.

Perubahan patologis yang ketiga terjadi pada bebek, burung camar dan burung gereja teridentifikasi dijumpai replikasi virus yang terbatas. Pada unggas-unggas tersebut timbul adanya pneumonia interstitial yang ringan, radang kantung udara dan adakalanya miokarditis limfositik dan histiositik (Perkins and Swayne 2002a, 2003). Perubahan patologis yang keempat diidentifikasi dalam percobaan yang dilaporkan oleh Perkins dan Swayne (2003), yaitu burung dara dan walet terbukti kebal terhadap infeksi H5N1. Meskipun

demikian, Werner *et al* (belum dipublikasikan) berhasil membuktikan bahwa virus AI memicu terjadinya gangguan neurologik yang berkepanjangan akibat adanya ensefalitis non-suppuratif (Klopfleisch 2006), pada 5/16 burung dara dengan menggunakan isolat HPAI H5N1 baru dari Indonesia.

K. Patogenesis Virus pada manusia dan gejala

klinis yang ditimbulkannya

Pada manusia, infeksi penyakit ini dimulai dengan infeksi virus pada sel epitel saluran napas. Virus ini kemudian memperbanyak diri dengan sangat cepat, sehingga akan dapat mengakibatkan lisis sel epitel dan terjadi deskuamasi lapisan epitel saluran napas. Replikasi virus tersebut akan merangsang pembentukan *proinflammatory cytokine*, termasuk IL-2, IL-6 dan TNF α yang kemudian masuk ke sirkulasi sistemik dan pada gilirannya akan dapat menyebabkan gejala sistemik influenza seperti demam, malaise, myalgia, dll. Pada kondisi sistem imun yang menurun, virus akan dapat lolos dan masuk ke dalam sirkulasi darah dan ke organ tubuh lainnya (Giriputro, 2006).

Apabila virus subtype baru mempunyai tingkat virulensi ataupun pathogenisitas yang sangat tinggi seperti halnya virus H5, imunitas terhadap virus subtype baru tersebut sama sekali belum terbentuk dan dapat menyebabkan keadaan klinis yang lebih berat. Keadaan ini disebabkan sistem imunitas tubuh manusia belum memiliki *immunological memory* terhadap virus baru (Giriputro, 2006).

Pada infeksi virus influenza A H5N1, terjadi pembentukan sitokin yang berlebihan (*cytokine storm*) untuk menekan replikasi virus, tetapi justru hal ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan paru yang lebih luas dan berat. Pada tahap selanjutnya terjadi *pneumonia* virus berupa *pneumonitis interstitial*. Proses kemudian berlanjut dengan terjadinya eksudasi dan *edema intra alveolar*, mobilisasi sel-sel radang dan juga eritrosit dari kapiler sekitar, pembentukan membran *hyaline* dan juga *fibroblast*. Sel radang kemudian akan memproduksi banyak sel mediator peradangan, yang secara klinis keadaan ini disebut sebagai ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*). Difusi oksigen akan terganggu, terjadi hipoksia/anoksia yang dapat merusak organ lain (*anoxic multiorgan disfunction*). Proses ini biasanya terjadi secara cepat dan penderita akan dapat meninggal dalam waktu singkat oleh karena proses yang *irreversible* (Giriputro, 2006).

Gejala akibat infeksi virus influenza A H5N1 pada dasarnya sama dengan flu biasa lainnya, hanya cenderung lebih sering dan cepat menjadi parah. Masa

inkubasi antara mulai tertular dan timbul gejala adalah 3 hari; sementara itu masa infeksi pada manusia adalah sekitar 1 hari sebelum sampai 3-5 hari sesudah gejala timbul. Pada anak dapat sampai 21 hari (WHO, 2004, Santoso et al, 2005; Beigel et al, 2005).

Pada keadaan penyakit yang awal atau ringan, gejala sulit dibedakan dengan penyakit ISPA (infeksi saluran pernapasan akut) lainnya ataupun ILI (*Influenza Like Illness*), sedangkan pada keadaan berat sulit dibedakan dari Pneumonia tipikal/bakterial ataupun ARDS pada umumnya. Riwayat kontak dengan unggas yang sakit, spesimen maupun sumber penularan lainnya sangat penting untuk diketahui meskipun seringkali tidak dapat ditetapkan dengan jelas (Giriputro, 2006).

L. Upaya Preventif Dan Kuratif Terhadap Infeksi Virus Avian Influenza

Penularan virus ke manusia melalui kontak langsung maupun tidak langsung dengan unggas yang terinfeksi telah banyak dilaporkan, dengan resiko kematian yang relatif tinggi. Angka kematian yang masih sangat tinggi akibat infeksi VAI ini telah mendorong berbagai pihak untuk melakukan upaya baik pencegahan maupun pengobatan. Meskipun demikian, keberhasilan terapi umumnya masih jauh dari yang diharapkan (Dwiprahasto, 2006).

Di dalam perjalanannya, di tengah situasi yang tidak menentu mengenai efikasi dari berbagai pendekatan pengobatan, *Amantadine* dan *Oseltamivir* muncul sebagai terapi utama untuk mengatasi infeksi VAI ini. Meskipun demikian, dari berbagai obat yang termasuk di dalam golongan neuraminidase inhibitor, hanya *Oseltamivir* yang tampaknya memberikan efikasi yang memadai untuk VAI walaupun pertimbangan penetapan terapi ini umumnya didasarkan pada berbagai uji klinik *Oseltamivir* untuk mengatasi infeksi influenza A secara umum, tidak spesifik pada H5N1 (Dwiprahasto, 2006).

Berdasarkan gambaran farmakologi, mekanisme aksi, data in vivo maupun data klinik yang lain, pemberian *Oseltamivir* menjadi pilihan pertama saat ini hingga uji klinik acak terkendali yang lebih spesifik dilakukan. Pada dewasa, pemberian dosis 2 x 75 mg sehari selama 5 hari dikatakan cukup untuk mengatasi infeksi ringan H5N1. Dosis perlu digandakan untuk keadaan yang lebih berat dan lama terapi dapat diperpanjang hingga 7-10 hari (Dwiprahasto, 2006).

KESIMPULAN

1. Pengetahuan mengenai seluruh aspek virus Avian Influenza H5N1 perlu diketahui untuk dapat memahami mekanisme penularan sehingga upaya pence-

gahan, penanganan dan penanggulangan infeksi virus Avian Influenza dapat dilakukan dengan baik, efektif dan efisien.

2. Karakterisasi ke delapan segmen gen virus Avian Influenza H5N1 baik yang berasal dari manusia maupun unggas, terutama Hemagglutinin dan Neuraminidase perlu dilakukan secara cepat, terus-menerus dan berkelanjutan untuk dapat mengetahui karakteristik virus terkait mutasi gen yang memicu peningkatan potensi penularan antar manusia, resistensi terhadap obat Ozeltamivir dan pengembangan vaksin untuk mencegah penyebaran virus avian influenza secara lebih luas.

SARAN

1. Perlu dilakukan update informasi mengenai karakteristik virus Avian Influenza H5N1 secara cepat dan menyeluruh baik yang menginfeksi pada manusia maupun unggas untuk dapat dimanfaatkan baik oleh Kementerian Kesehatan, kementerian pertanian, kementerian lainnya, universitas maupun organisasi yang berkopoten di dalam pengendalian avian influenza lainnya untuk dapat digunakan dalam penyusunan rencana strategis baik jangka pendek maupun jangka panjang di dalam pencegahan, penanganan dan penanggulangan infeksi virus Avian Influenza.
2. Sosialisasi mengenai karakteristik virus avian influenza H5N1 dan potensi penularannya pada manusia dengan cara yang mudah dan mudah dipahami akan sangat membantu di dalam meningkatkan kepedulian masyarakat di dalam upaya pencegahan dan penanggulangan penularan virus Avian Influenza H5N1.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alexander, D.J., 2000. A Review of Avian Influenza in Defferent Bird Species. *Vet. Microbiol.* 74:3-13.
2. Asmara, W. 2006. Diversitas Genetik dan Potensi Penularan Virus Avian Influenza ke Manusia. Makalah yang disampaikan dalam Seminar Ilmiah Avian Influenza: A Global New Life Threating Disease tanggal 18 Juni 2006. BEM FK UGM.
3. Beare, A.S., Webster, R.G. 1991. Replication of Avian Influenza Viruses in Humans. *Arch. Virol.* 19: 37-42.
4. Chen, J., Lee, K.H., Steinhauer, D.A., Stevens, D.J., Skehel, J.J., Wiley, D.C., 1998. Structure of The Hemagglutinin Precursor Cleavage Site, A Determinant of Influenza Pathogenicity and The Origin of The Labile Conformation. *Cell* 95:409-417.
5. Dharmayanti, N.L.P.I., Damayanti, R., Indriani, R., Wiyono, A., Adjid, R.M.A., 2005. Karakterisasi Molekuler Virus Avian Influenza Isolat Indonesia. *JITV* 10(2): 127-133.
6. Depkes, RI., 2006. Satu Lagi Penderita Flu Burung Meninggal Dunia. Website Depkes, <http://www.depkes.go.id/index.php?option=news&task=viewarticle&sid=2258#>, di download tanggal 29 September 2006.
7. Fouchier, R.A., Schneeberger, P.M., Rozendaal, F.W., Broekman, J.M., Kemink, S.A., Munster, V., 2004. Avian Influenza A Virus (H7N7) Associated with Human Conjunctivitis and A Fatal Case of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101: 1356-1361.
8. Fouchier, R.A., Munster, V., Wallensten, A., 2005. Characterization of a Novel Influenza A Virus Hemagglutinin Subtype (H16) Obtained from Black-headed Gulls. *J Virol* 2005; 79: 2814-22.
9. Gabriel, G., Dauber, B., Wolff, T., Planz, O., Klenk, H.D., Stech, J., 2005. The Viral Polymerase Mediates Adaptation of An Avia Influenza Virus to A Mammalian Host. *PNAS* 102(51): 18590-18595.
10. Gambaryan, A., Tuzikov, A., Pazyninam G., Bovin, N., Balish, A., Klimov, A., 2006. Evolution of the Reseptor Binding Phenotype of Influenza A (H5) Viruses. *Virology* 344: 432-438.
11. Gambaryan, A., Yamnikova, S., Lvov, D., Tuzikov, A., Chinarev, A., Pazynina, G., Webster, R., Matrosovich, M., Bovin, N., 2005. Receptor Specificity of Influenza Viruses from Birds and Mammals: New Data on Involvement of The Inner Fragments of The Carbohydrate Chain. *Virology* 334: 276-283.
12. Ghedin, E., Sengamalay, N.A., Shumway, M., Zaborsky, J., Feldblyum, T., Subbu, V., Spiro, D.J., Sitz, J., Koo, H., Bolotov, P., Dernovoy, D., Tatesova, T., Bao, Y., George, K.S., Taylor, J., Lipman, D.J., Fraser, C.M., Taubenberger, J.K., Salzberg, S.L. 2005. Large-scale Sequencing of Human influenza Reveals The Dinamic Nature of Viral Genome Evolution. *Nature* Vol.437:1162-1166.
13. Gurtler, L. 2006. *Virology of Human Influenza in Kamps, B.S., Hoffmann, C., Preiser, W. (eds.) Influenza Report 2006*, Flying Publishers, Paris accessed at www.influenzareport.com.
14. Guzman, M.G., Kuori, G., 1996. Advances in Dengue Diagnosis. *Cln. Diagn. Lab. Immunology*; 3(6): 621-627.
15. Innis, M.A., Gelfand, D.H. 1990. Optimization of PCRs in Innis, M.A., Gelfand, D.H., Sninsky, J.J., White, T.J. (eds.): *PCR Protocols, A Guide to*

- Methods and Applications. Academic Press, Inc, Sand Diego.
16. Ito, T., Suzuki, Y., Takada, A., Kawamoto, A., Otsuki, K., Masuda, H., Yamada, M., Suzuki, T., Kida, H., Kawaoka, Y., 1997. Differences in Sialic Acids-Galactose linkages in The chicken Eggs Amnion and Allanois Influence Human Influenza Virus Receptor Specificity and Variant Selection. *J. Virol.* 71: 3357-3362.
 17. Ito, T., Couceiro, J.N., Kelm, S., Baum, G., Krauss, S., Castrucci, M.R., Donatelli, I., Kida, H., Paulson, J.C., Webster, R.G., Kawaoka, Y., 1998. Molecular Basis for The Generation in Pigs of Influenza a Viruses with Pandemic Potential. *J. Virol.* 72: 7367-7373.
 18. Kim, J.A., Ryu, S.Y., Seo, S.H., 2005. Cells in The Respiratory and Intestinal Tracts of Chicken Have Different Proportions of Both Human and Avian Influenza Virus Receptors. *J. Microbiol* 43: 366-369.
 19. Maines, T.R., Lu, X.H., Erb, S.M., Edwards, L., Guarner, J., Greer, P.W., Nguyenm D.C., Szretter, K.J., Chen, L.M., Thawatsupha, Chittaganpitch, M., Waicharoen, S., Nguyen, D.T., Nguyen, T., Nguyen, H.H.T., Kim, J.H., Hoang, L.T., Kang, C., Phuongm L.S., Lim, W., Zaki, S., Donis, R.O., Cox, N.J., Katz, J.M., Tumpey, T.M., 2005. Avian Inflenza (HN1) Viruses Isolated from Humans in Asia in 2004 Exhibit Increase Virulence in Mammals. *J. Of Virology* 79(18): 11788-11800.
 20. Mounts, A.W., Kwong, H., Izureita, H.S., 1999. Case-Control Study of Risks Factors for Avian Influenza A (H5N1) Disease, Hongkong. *J. Infect. Dis.* 180: 505-508.
 21. Matrosovich, M.N., Matrosovich, T.Y., Gray, T., Roberts, N.A., Klenk, H.D., 2004. Human and Avian Influenza Viruses Target Different Cell Types in Cultures of Human Airway Ephilium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 4620-4624.
 22. Muramoto, Y., Le, T.Q.M., Phuong, L.S., Nguyen, T., Nguyen, T.H., Sakai-Tagawa, Y., Iwatsuki-Horimoto, K., Horimoto, T., Kida, H., Kawaoka, Y., 2006. Molecular Characterization of The Hemagglutinin and Neuraminidase Genes of H5N1 Influenza A Viruses Isolated from Poultry in Vietnam from 2004-2005. *J. Vet. Med. Sci.* 68(5): 527-531.
 23. Neumann, G., Kawaoka, Y., 2006. Host Range Restriction and Pathogenicity in The Context of Influenza Pandemic. *Emerging Infect. Diseases.* 12(6): 881-886.
 24. Nguyen, D.C., Uyeki, T.M., Jadhao, S., Maines, T., Shaw, M., Matsuoka, Y., Smith, C., Rowe, T., Lu, X., Hall, H., Xu, X., Balish, A., Klimov, A., Tumpey, T.M., Swayne, D.E., Huyuh, L.P., Nghiem, H.K., Nguyen, HH., Hoang, L.T., Cox, N.J., Katz, J.M., 2005. Isolation and Characterization of Avian Influenza Viruses, Including Highly Pathogenic H5N1, from Poultry in Live Bird Market in Hanoi, Vietnam in 2001. *J. Virol.* 79 :4201-4212.
 25. Pattnaik, B., Pateriya, A.K., Khandia, R., Tosh, C., Nagarayan, S., Gounalan, S., Murugkar, H.V., Shankar, B.P., Shrivastava, N., Behera, P., Bhagat, S., Peiris, J.S.M., Pradhan, H.K., 2006. Phylogenetic Analysis Revealed Genetic Similarity of The H5N1 Avian Influenza Viruses Isolated from HPAI Outbreaks in Chickens in Maharashtra, India with Those Isolated from Swan in Italy and Iran in 2006. *Current Science, Vol* 91(1): 77-81.
 26. Poland, G.A. 2006. Editorials: Vaccines against Avian Influenza—A Race against Time. *The New England Journal of Medicine* Maret 2006 Vol 354. No 13.
 27. Rogers, G.N., Paulson, J.C., 1983. Reseptor Determinants of Human and Animal Influenza Virus Isolates: Differences in Receptor Specificity of the H3 Hemagglutinin Based on Species of Origin. *Virology*, 127: 361-373.
 28. Rohm, C., Harimoto, T., Kawaoka, Y., Suss, J., Webster, R.G., 1995. Do hemagglutinin genes of Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses Constitute Unique Phylogenetic lineages?. *Virology* 20: 664-670.
 29. Saiki, R.K., 1990. Amplification of Genomic DNA in Innis, M.A., Gelfand, D.H., Sninsky, J.J., White, T.J. (eds.): *PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications.* Academic Press, Inc, Sand Diego.
 30. Skehel, J.J., Cross, K. Steinhauer, D., Wiley, D.C. 2001. Influenza Fusin Peptides. *Biochem. Soc. Trans.*, 29: 623-626.
 31. Subbarao, K., Klinov, A., Katz, J., Regnery, H., Lim, W., Hall, H., Perdue, M., Swayne, D., Bender, C., Huang, J., Hemphill, M., Rowe, T., Shaw, M., Xu, X.Y., Fukuda, K., Cox, N., 1998. Characterization of An Avian Influenza A (H5N1) Virus Isolated from a Child with A Fatal Respiratory Illness. *Science* 279: 391-396.
 32. Suzuki, Y., Ito, T., Suzuki, T., Holland, R.E.Jr., Chambers, T.M., Kiso, M., Ishida, H., Kawaoka, Y., 2000. Salic Acid Species as A Determinant of The Host Range of Influenza A Viruses. *J. Virol* 74: 11825-11831.
 33. Steinhauer, D.A., Skehel, J.J., 2002. Genetics of Influenza Viruses. *Annu. Rev. Genet.* 36:305-332.
 34. Suzuki, Y., 2005. Sialobiology of Influenza: Molecular Mechanism of Host Range Variation of Influenza Viruses. *Bio. Pharm. Bull.* 28: 399-408.

-
-
35. Peiris, J.S., Yu, W.C., Leung, C.W., Cheung, C.Y., Ng, W.F., Nicholls, J.M., Ng, T.K., Chan, K.H., Lai, S.T., Lim, W.L., Yuen, K.Y., Guan, Y., 2004. Reemergence of Fatal Human Influenza A Subtype H5N1 Disease. *Lancet* 363: 582-583.
 36. Perdue, M.L., Suarez, D.L. 2000. Structural Features of The Avian Influenza Virus Hemagglutinin that Influence Virulence. *Vet. Microbiol.*, 74:77-86.
 37. Puthavathana, P., Auewarakul, P., Charoenying, P.C., Sangsiriwut, K., Pooruk, P., Boonnak, K., Khanyok, R., Thawachsupha, P., Kijphati, R., Sawanpanyalert, P., 2005. Molecular Characterization of The Complete Genome of Human Influenza H5N1 Virus Isolates from Thailand. *J. Of General Virology* 86:423-433.
 38. Tumpey, T.M., Suarez, D.L., Perkin, L.E.L., Senne, D.A., Lee, J.G., Lee, Y.J., Mo, I.P., Sung, H.W., Swayne, D.E., 2002. Characterization of a Highly Pathogenic H5N1 Avian Influenza A Virus Isolated from Duck Meat. *J. Virol.* 76(12):6344-6355.
 39. UGM., 2006. Kajian Avian Influenza Tahun 2005-2006. www.avianinfluenza-ugm.ac.id.
 40. Ungchusak, K; Auewarakul, P; Dowell, S.F; Kitpati R; Auwanit, W; Puthavathana, P; Uiprasertkul, M; Boonak, k; Pittayawonganon, C; Cox, N.J; Zaki, S.R; Thawatsupha, P; Chittaganpitch, M; Konthong, R; Simmerman, J and Chunsutthiwat, S. 2005. Probable Person to Person Transmission of Avian Influenza A (H5N1). *The New England Journal of Medicine* Vol 352 No 4 Januari 2005.
 41. Vines, A., Wells, K., Matrosovich, M., Castrucci, M.R., Ito, T., Kawaoka, Y., 1998. The Role of Influenza A Virus Hemagglutinin Residues 226 and 228 in Receptor Specificity and Host Range Restriction. *J. Virol.* 72: 7626-7631.
 42. Webster, R.G., Bean, W.J., Gorman, O.T., Chambers, T.M., Kawaoka, Y., 1992. Evolution and Ecology of Influenza A Viruses. *Microbiol. Rev.* 56:152-179.
 43. Werner, O., Harder, T.C., 2006. Avian Influenza in Kamps, B.S., Hoffmann, C., Preiser, W. (eds.) *Influenza Report 2006*, Flying Publishers, Paris accessed at www.influenzareport.com.
 44. WHO., 2002. WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance. WHO/CDS/CSR/NCS/2002.5 Rev.1.
 45. WHO., 2005a. Evolution of H5N1 Avian Influenza Viruses in Asia. *Emerging Inf. Disease.* 11:1515-1521.
 46. WHO., 2005b. Avian Influenza: Assessing The Pandemic Threat. <http://www.who.int/csr/disease/influenza/H5N1-9reduit.pdf>.
 47. WHO., 2006. H5N1 Avian Influenza: Timeline, 15 February 2006. www.who.int.
 48. WHO. 2013. Cumulative number of confirmed Human Avian Influenza cases for Avian Influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2013. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20131210CumulativeNumberH5N1cases.pdf Diakses pada tanggal 8 Januari 2014 jam 10.39.