

# VIRULENSI DAN TRANSMISI VIRUS INFLUENZA A PADA MANUSIA, HEWAN MAMALIA DAN UNGGAS

Vivi Setiawaty\*

Peneliti Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Balitbangkes,  
Jl. Percetakan Negara No. 29, Jakarta Pusat 10560, Email: vilitbang@yahoo.com

## *VIRULENCE AND TRANSMISSION OF INFLUENZA VIRUS TYPE A AMONG HUMAN, MAMMALS AND BIRDS*

### *Abstract*

*In the 20th century, influenza virus A infections caused the pandemic severe respiratory illness in humans, some of the cases were fatal. Therefore, it is important for us to know the transmission mechanism and factors that can affect the virulence of influenza viruses. Virulence of influenza virus in birds, mammals and humans is determined by its ability to inflict damage to host cells caused by the eight genes in the virus. Eight of these genes have different tasks and functions that need to be analyzed. Besides knowing the virulence of influenza virus, should also know the transmission mechanism of these viruses. Influenza type A virus in poultry (called avian influenza) can transmit directly from birds to humans that can cause fatal infections. Understanding of the factors that play a role in the transmission between species of birds, mammals and humans can help the development of surveillance strategies to determine rapidly the potential strain of influenza A virus that can cause a pandemic.*

*Keywords: Influenza A, virulence, virus transmission, avian*

### **Abstrak**

Di abad ke-20, beberapa pandemi/wabah gangguan saluran pernafasan yang berat pada manusia dan dapat juga menyebabkan kematian, disebabkan oleh virus influenza A. Oleh karena itu penting bagi kita mengetahui bagaimana virus Influenza ini bertransmisi dan faktor-faktor yang mempengaruhi virulensi dari virus Influenza. Virulensi virus influenza pada unggas, hewan mamalia dan manusia ditentukan oleh kemampuannya untuk menimbulkan kerusakan pada sel host yang disebabkan oleh delapan gen yang ada padanya. Delapan gen ini mempunyai tugas dan fungsi yang berbeda-beda yang perlu dipelajari. Selain mengetahui virulensi virus Influenza, perlu juga diketahui cara transmisi dari virus ini. Virus influenza tipe A pada unggas (disebut juga *avian influenza*) dapat bertransmisi secara langsung dari unggas ke manusia yang dapat menyebabkan infeksi fatal. Pemahaman terhadap faktor-faktor yang berperan dalam transmisi antara spesies unggas, hewan mamalia dan manusia dapat membantu pengembangan strategi surveilans guna mengetahui dengan cepat potensi strain virus influenza A yang dapat menimbulkan pandemi.

Kata kunci: Influenza A, virulensi, transmisi, unggas

Submit: 12 Agustus 2011, Review 1: 15 Agustus 2011, Review 2: 15 Agustus 2011, Eligible article: 2 Januari 2012

## Latar Belakang

Virus influenza termasuk orthomyxovirus yang terdiri dari 3 tipe A, B dan C. Partikel virus terdiri dari negatif *sense single stranded RNA* yang terbagi dalam 8 segmen linier (pada influenza tipe A dan B) atau 7 segmen linier (pada influenza tipe C). Delapan segmen partikel virus influenza A mengkode 10 polipeptida. Infeksi pada satu pejamu dengan 2 virus influenza yang berbeda tetapi masih berasal dari satu tipe, dapat menyebabkan penggabungan (*reassortant*) progeni virus sehingga dapat terjadi kombinasi baru segmen RNA yang berasal dari masing-masing induk virus.<sup>1</sup>

Subtipe virus influenza A ditentukan berdasarkan dua antigen permukaan Hemagglutinin (HA) dengan 16 tipe (H1–H16) dan Neuraminidase (NA) dengan 9 tipe (N1–N9).<sup>2,3</sup> Pejamu alamiah dan terbesar virus influenza A adalah unggas air, burung pantai dan burung camar laut, memiliki semua tipe HA dan NA dari virus influenza A. Pada virus influenza A yang telah dapat menginfeksi manusia/mamalia memperlihatkan suatu kombinasi tipe HA dan NA yang terbatas, seperti virus influenza A yang dapat bertransmisi antar manusia, terdiri dari subtipe: H1, H2, H3, N1, N2.<sup>3,4</sup>

Virus Influenza tipe A secara alamiah menginfeksi berbagai spesies unggas dan mamalia serta menjadi penyebab terjadinya pandemi/wabah pada manusia. Salah satu kejadian wabah adalah adanya virus influenza tipe A subtipe H5N1 yang berasal dari unggas menginfeksi manusia dan menyebabkan kematian, muncul pertama kali pada tahun 1997 di Hong Kong. Delapan belas orang yang terinfeksi virus H5N1, 6 orang diantaranya meninggal dengan *case fatality rate* (CFR) sebesar 33.3%. Virus H5N1 yang diisolasi dari penderita mempunyai kesamaan genetik dengan virus avian influenza A (H5N1) yang menyebabkan epidemi

pada ayam di Hong Kong dalam waktu yang bersamaan. Hal ini mengindikasikan bahwa virus avian influenza A (H5N1) dapat bertransmisi secara langsung dari unggas (ayam) ke manusia.<sup>2,5</sup> Transmisi secara langsung ke manusia juga terjadi pada virus avian influenza A subtipe H7N7 dan H9N2 namun tidak berakibat fatal. Selain bertransmisi dari unggas ke manusia, virus influenza tipe A juga dapat bertransmisi dari unggas ke mamalis lain seperti babi dan kuda.

Wabah Influenza H5N1 di Hong Kong pada tahun 1997 ini bersifat lokal dan hanya pada daerah yang terbatas, tetapi ada kemungkinan transmisi langsung unggas ke manusia akan muncul kembali pada lokasi yang sama maupun menyebar ke daerah lainnya. Oleh karena itu kita perlu mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi virulensi virus influenza A dan kemampuannya beradaptasi dengan pejamu yang baru.<sup>4</sup>

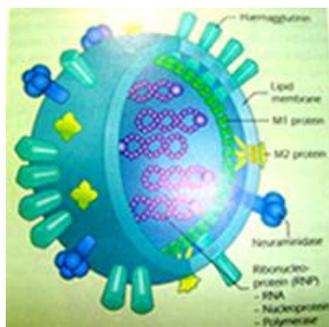
## Telaah Pustaka

### Virus Influenza A

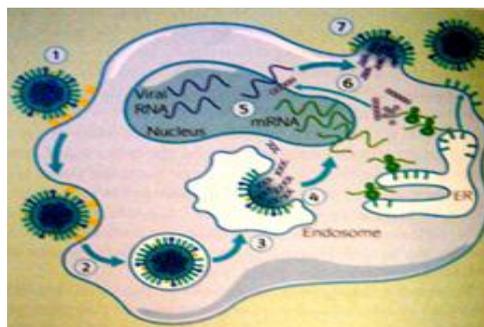
#### Karakteristik dan fungsi dari gen dan protein virus influenza A

Influenza virus adalah partikel berdiameter 80–120 nm. Gambaran khas dari partikel virus ini adalah terdapat kira-kira 500 tonjolan pada lapisan luarnya. Tonjolan ini merupakan glikoprotein HA (yang mempunyai bentuk seperti batang) dan NA (berbentuk jamur). Jumlah HA lebih banyak daripada NA. Panjang tonjolan HA berukuran 13,5 nm yang diukur dari permukaan virus.<sup>2</sup> (Gambar 1)

Virus influenza A mengandung 8 segmen negatif single stranded RNA<sup>(1)</sup>. Setiap segmen RNA terdiri dari nucleoprotein (NP), RNA dan RNA polymerase yang membentuk kompleks ribonucleoprotein (RNP).<sup>6</sup> RNP dikelilingi oleh selapis matrix protein, matrix (M)1. Segmen RNA 1–6 dari virus influenza A masing-masing mengkode 1 (single)



Gambar 1: Struktur Virus Influenza<sup>2</sup>



Gambar 2: Siklus Replikasi Virus Influenza<sup>2</sup>

**Tabel 1. Memperlihatkan Karakteristik dan Fungsi dari Tiap Protein Virus Influenza A<sup>2,4</sup>**

Segmen	Protein	Tempat dan ciri-ciri	Fungsi
1	PB2 (759 aa)	interior, menginfeksi nukleus sel	Transkripsi dan replikasi RNA viral
2	PB1 (757 aa)	interior, menginfeksi nukleus sel	
3	PA (716 aa)	interior, menginfeksi nukleus sel	
4	HA (566 aa) Homotrimer	envelop, menginfeksi permukaan sel, <i>globular head</i> bersifat antigenik dan tempat pengikatan reseptor	
5	NP (498 aa)	interior, berhubungan dengan protein kompleks dan RNA viral	Berinteraksi dengan RNA dan protein polimerase sebagai komponen utama nukleokapsid, berfungsi pada replikasi RNA viral, maturasi dan <i>packaging</i>
6	NA (454 aa) Homotetramer	envelop, menginfeksi permukaan sel	Mencerna <i>mucin</i> untuk memudahkan virus mencapai epitel target, memfasilitasi pelepasan <i>progeny</i> virus yang infeksius, antigenik
7	M1 (252 aa)	Lipid bagian bawah dari envelop yang bilayer	Fungsi utama dalam replikasi, penyusunan virion dan budding, memodulasi transport RNP virus
	M2 (97 aa)	Envelop	Aktifitas sebagai saluran membran kation, menginfeksi sel terutama meningkatkan pH badan golgi untuk melindungi HA yang sensitif terhadap pH
8	NS1 (230 aa)	Menginfeksi inti sel	Berikatan dengan RNA dengan menghambat translasi dari RNA pejamu, mengatur aktivitas splicing pre mRNA viral, translasi dan polimerase viral
	NS2 (121 aa)	Berhubungan dengan komponen <i>core</i> virion	Mediator ekspor nukleus dari viral RNP

protein. Segmen 1 mengkode PB1, segmen 2 mengkode PB2, segmen 3 mengkode PA, segmen 4–HA, segmen 5–NP dan segmen 6 NA. Sedangkan segmen 7 dan 8 masing-masing mengkode 2 protein M1–M2 dan NS1–NS2, dengan *reading frame* yang tumpang tindih.<sup>1,2</sup>

### Replikasi Virus Influenza A

Pada manusia, target utama virus influenza adalah sel epitel saluran pernafasan atas dan bawah. Hemagglutinin (HA) virus berikatan dengan asam sialat pada glycoprotein atau glycolipid dari permukaan sel pejamu. Ikatan dengan reseptor menginisiasi masuknya virus ke dalam sel pejamu melalui proses endositosis. Pada proses ini partikel

virus diliputi oleh membran plasma sel pejamu dan membentuk vesikel endositik. Virus kemudian dibawa ke kompartemen endosomal sel. Terjadi penggabungan membran virus dan membran endosom yang diinduksi oleh pH yang sedikit asam dari lumen endosom. RNA virus dikirim ke inti sel, terjadi sintesis mRNA dan replikasi RNA virus. RNA virus yang baru dibentuk di inti sel, dibawa keluar ke sitoplasma. Untuk sintesis komponen protein virus terjadi di sitosol sel (protein internal) dan retikulum endoplasma untuk membran protein. *Progeny* virus kemudian dirakit pada membran sel pejamu kemudian virus yang baru keluar dari sel dengan cara penonjolan (*budding*).<sup>2,4</sup> (Gambar 2)

---

## Virulensi dan Transmisi Antar Spesies dari Virus Influenza A

Virus influenza A mengenali 2 bentuk asam sialat (SA) N-acetylneuraminic acid (NeuAc) dan N-glycolylneuraminic acid (NeuGc) yang diikat ke galaktosa dengan ikatan SA $\alpha$ -2,3Gal atau SA $\alpha$ -2,6Gal sebagai reseptornya.<sup>4,7</sup> Kemampuan virus untuk bereplikasi pada spesies yang berbeda dipengaruhi oleh jenis SA dan ikatannya dengan asam amino pada posisi 226 atau 228 pada *receptor binding specificity* (RBS) dari HA virus. Gln226 berkorelasi dengan reseptor spesifik SA $\alpha$ -2,3Gal pada virus influenza A unggas dan leu226 spesifik dengan virus influenza A manusia untuk subtipe H2 dan H3 tetapi tidak dengan subtipe H1. Virus influenza A subtipe H1 yang menginfeksi babi dan manusia mengalami mutasi pada Glu190 ke Asp dan Gly225 ke Glu yang berhubungan dengan kemampuan spesifik virus influenza A avian mengenali reseptor SA $\alpha$ -2,6Gal pada saat virus avian beradaptasi supaya dapat menginfeksi babi dan manusia. Selain itu virus influenza A manusia pada semua subtipe HA juga memperlihatkan adanya hubungan antara pasangan asam amino Leu226 dengan Ser228. Sedangkan virus influenza A pada kuda dan unggas (kecuali H13) Gln226 berpasangan dengan Gly228. Pasangan asam amino ini dibutuhkan untuk ketepatan virus berikatan dengan reseptor SA dari spesies yang berbeda.<sup>4,8</sup>

Epitel trakhea manusia, secara dominan, mempunyai reseptor NeuAc $\alpha$ -2,6Gal, kuda mempunyai reseptor NeuAc dan NeuGc serta pada trakheanya terdapat reseptor NeuGc $\alpha$ -2,3Gal, usus bebek terutama mengandung reseptor NeuAc $\alpha$ -2,3Gal (juga NeuGc $\alpha$ -2,3Gal). Hal ini dapat menjelaskan mengapa kuda rentan terhadap transmisi langsung dari virus influenza A unggas tetapi tidak terhadap virus influenza A manusia. Jaringan otot dan sel epitel trakhea babi mempunyai reseptor SA $\alpha$ -2,3Gal dan SA $\alpha$ -2,6Gal, sehingga dapat terinfeksi virus influenza A avian dan manusia.<sup>4,9</sup> Virus influenza A manusia menginfeksi sel epitel yang tidak bersilia (sel epitel saluran pernafasan) sedangkan virus influenza A avian menginfeksi sel yang bersilia (sel epitel saluran cerna) dimana pada masing-masing sel ini terdapat reseptor yang spesifik.<sup>10</sup>

Pada virus yang virulen, HA secara fungsional harus cocok dengan potongan NA yang mempunyai panjang tangkai NA dengan ukuran tertentu. NA diperlukan sejak virus dilepaskan dari permukaan sel. Bila terdapat ketidakcocokan HA

dan NA maka virulensi virus akan berkurang karena *reassortant* virus terhalangi. Tangkai NA, merupakan tempat yang aktif diatas envelop virion, bervariasi pada sekuens dan panjangnya. Tangkai NA yang pendek kurang efisien dalam pemisahan *progeny* virus karena tempat aktifnya tidak dapat mencapai substrat dengan efisien. Bagaimanapun, secara alamiah virus avian influenza A yang kurang virulen pada unggas adalah yang mempunyai tangkai NA pendek.<sup>5,8,11</sup>

Replikasi virus influenza pada host dipengaruhi juga oleh kemampuan virus beradaptasi pada pejamunya. Virus Influenza A manusia tidak dapat bereplikasi pada saluran pencernaan unggas (bebek) karena adanya perbedaan reseptor pada pejamu, namun ada virus influenza unggas yang dapat bereplikasi pada manusia. Salah satunya adalah virus Influenza HK/H5N1/1997 yang dapat bertransmisi secara langsung dari unggas (ayam) ke manusia tanpa beradaptasi terlebih dahulu dengan mamalia lain sebagai pejamu antara.

Virus avian influenza A (HK/H5N1/1997) dapat bereplikasi pada usus manusia dan memberikan beberapa gejala gastrointestinal. Hal ini mengindikasikan bahwa terdapat perbedaan biologis antara kemampuan beradaptasi dari virus influenza A pada manusia dan virus influenza A unggas yang ditunjukkan dengan kemampuannya bereplikasi di usus. Strain virus influenza A manusia bereplikasi dengan baik pada suhu 37°C, tetapi tidak baik pada suhu 40°C, sementara strain virus influenza *avian* masih dapat bereplikasi secara efisien pada suhu 40°C, hal ini dikarenakan suhu tubuh *avian* lebih tinggi dibandingkan suhu tubuh mamalia.<sup>4</sup>

### Adaptasi antar spesies

Secara eksperimental, virus influenza A dari satu spesies tidak dapat bereplikasi dengan baik pada spesies lainnya namun ada beberapa subtipe virus dapat melewati spesies *barrier*. Bagaimanapun, virus avian influenza dapat secara langsung ditransmisikan tanpa adanya mutasi dan rekombinasi ke mamalia, termasuk kuda (H3N8), anjing laut (H7N7) dan babi (H1N1) yang dapat menyebabkan epidemi diantara spesies ini. Dari suatu percobaan, virus avian influenza A dari setiap tipe HA dapat bereplikasi di saluran pernafasan babi. Babi dapat menerima virus influenza A dari *swine*, unggas dan manusia sehingga berpotensi menimbulkan terjadinya *reassortment* genetik antara strain avian dan manusia, atau terjadi adaptasi bertahap pada reseptor spesifik SA $\alpha$ 2,6

---

---

sehingga dapat terinfeksi virus avian influenza tanpa adanya *reassortment*.<sup>4</sup>

Hasil percobaan memperlihatkan bahwa penyebaran virus avian influenza A subtipe H5N1 pada ayam lebih utama melalui transmisi fecal–oral dibandingkan aerosol. Virus avian influenza masih dapat diaktifkan kembali dari feces yang telah dikeringkan pada suhu ruang. Infektifitas virus masih dapat bertahan sampai 4 hari di feces basah dengan suhu 25°C.<sup>(12)</sup>

## Pembahasan

Virus influenza A yang berasal dari unggas (avian influenza) memerlukan adaptasi pada pejamu lain agar virus dapat bereplikasi pada mamalia maupun manusia. Tempat replikasi dari virus influenza A pada unggas dan mamalia berbeda-beda. Pada percobaan yang dilakukan pada unggas (ayam dan bebek) diperoleh hasil bahwa virus bereplikasi di seluruh organ sedangkan pada mamalia (tikus dan ferret) virus hanya bereplikasi di saluran nafas (hidung, trachea dan paru-paru).

Pada diskusi ini dicontohkan perbedaan virus yang diisolasi tahun 1997 dan 2003. Virus avian influenza A subtipe H5N1 1997 dapat menginfeksi manusia setelah virus yang berasal dari burung air tersebut dapat menginfeksi pejamu antara yaitu ayam terlebih dulu. Berbeda dengan virus avian influenza H5N1 yang diisolasi dari aspirat nasofaringeal manusia yang terinfeksi di Hong Kong pada tahun 2003 (HK/213). Virus HK213 langsung dapat menginfeksi manusia tanpa melalui pejamu antara (unggas darat/ayam) seperti virus H5N1 tahun 1997.

Perbedaan sifat virus ini disebabkan virus HK213 tahun 2003 dapat berikatan dengan reseptor SA  $\alpha$ 2.3 maupun SA  $\alpha$ 2.6, sedangkan umumnya virus avian influenza yang lain hanya berikatan dengan reseptor SA  $\alpha$ 2.3 dan virus influenza A manusia seperti A/New Caledonia/20/99 hanya berikatan dengan SA  $\alpha$ 2.6.<sup>5,13</sup>

Virulensi virus influenza A HK213 terhadap ayam berbeda dengan bebek, tikus dan ferret. Virus ini sangat virulen terhadap ayam yang berakibat fatal pada ayam sedangkan pada bebek, tikus dan ferret tidak berakibat fatal.

Transmisi virus avian influenza dari unggas ke mamalia ataupun manusia melalui mekanisme yang berbeda-beda. Mekanisme transmisi virus H5N1 tahun 1997 dan 2003 yang berbeda

dipengaruhi oleh adanya perbedaan asam amino pada gen NA. Pada virus H5N1 tahun 1997 yang diisolasi dari ayam terdapat pemendekan (delesi asam amino 19) pada tangkai NA. Pemendekan ini diperkirakan terjadi ketika virus dari burung air beradaptasi pada ayam. Sedangkan virus H5N1 yang diisolasi dari manusia yang terinfeksi pada tahun 2003 (HK213) dapat langsung menginfeksi manusia dari burung air/liar tanpa harus melalui hewan perantara (ayam) karena virus H5N1 tahun 2003 tidak terjadi pemendekan/delesi pada gen NA.<sup>5,8,11</sup>

## Kesimpulan

Dari 16 HA dan 9 NA antigen permukaan virus influenza A, hanya 3 HA dan 2 NA yang merupakan virus influenza A manusia yaitu H1, H2, H3, N1 dan N2. Sedangkan unggas mempunyai semua tipe gen HA dan NA virus influenza A. Hal ini disebabkan karena unggas dan manusia mempunyai reseptor dan sel tempat replikasi virus influenza A berbeda. Reseptor virus influenza A manusia adalah SA $\alpha$ 2.6 dan virus bereplikasi pada sel epitel yang tidak bersilia (sel epitel saluran pernafasan). Sedangkan reseptor virus influenza A unggas adalah SA $\alpha$ 2.3 dan virus bereplikasi pada sel epitel yang bersilia (sel epitel saluran cerna). Oleh karena itu virus influenza A unggas bertransmisi lebih baik secara fecal–oral daripada aerosol, dan virus dapat bereplikasi secara efisien pada suhu 40°C.

Virus influenza A unggas dapat bertransmisi langsung ke mamalia lain yang mempunyai reseptor SA $\alpha$ 2.3. Tetapi perlu diwaspadai bahwa ada mamalia (babi) yang mempunyai kedua reseptor tersebut, sehingga babi dapat terinfeksi oleh virus influenza A unggas dan manusia. Apabila babi terinfeksi virus influenza A unggas dan manusia secara bersama-sama, maka dikhawatirkan terjadi *reassortment* yang akan menimbulkan strain virus baru yang berpotensi menyebabkan wabah/pandemi.

## Daftar Pustaka

1. Lamb, RA., Krug, RM. 2001. Orthomyxoviridae, the viruses and their replication, In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE et al., editors. Field Virology, 4<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins; p.1487 – 1531.

- 
- 
2. Wilschut, C.J., J.E. McElhaney, A.M. Palache. 2006. *Influenza*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Elsevier: p.27-39.
  3. Bender, C., H. Hall, J. Juang, et al. 1999. Characterization of the surface protein of influenza A (H5N1) viruses isolated from humans in 1997-1998. *Virology* 254: 115-123.
  4. Baigent, S.J., J. W. McCauley. 2003. Influenza type A in humans, mammals and birds: determinants of virus virulence, host range and interspecies transmission. *BioEssay* 25: 657-671.
  5. Sinya, K., M. Hatta, S. Yamada, A. Takada, et al. 2005. Characterization of human H5N1 influenza A virus isolated in 2003. *J Virol* Aug. p.9926-32.
  6. Noda T, Sagara H, Yen A, et al. 2006. Architecture of ribonucleoprotein complexes in influenza A virus particles. *Nature*; 439: 490-492.
  7. Masuda, H., T. Suzuki, Y. Sugiyama, G. Horiike, et al. 1999. Substitution of amino acid residue in influenza A virus hemagglutinin affects recognition of sialyl-oligosaccharides containing N-glycolylneuraminic acid, *FEBS Lett.* 464: 71-74.
  8. Guan, Y., L. L. Poon, C. Y. Cheung, T.M. Ellis, et al. 2004. H5N1 influenza: A protean pandemic threat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 8156-8161.
  9. Gambaryan, A., A. Tuzikov, G. Pazynina, N. Bovin, A. Balish, A. Klimov. 2006. Evolution of receptor binding phenotype of influenza A (H5) viruses. *Virology* 344: 432-438.
  10. Matrosovich, M.N., T. Y. Matrosovich, T. Gray, N. A. Roberts, H. D. Klenk. 2004. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *PNAS* 101(13): 4620-4624.
  11. Matrosovich, M., N. Zhou, Y. Kawaoka, and R. Webster. 1999. The surface glycoproteins of H5 influenza viruses isolated from humans, chickens, and wild aquatic birds have distinguishable properties. *J. Virol.* 73: 1146-1155.
  12. Shortridge, K. F., N. N. Zhou, Y. Guan, P. Gao, T. Ito, Y. Kawaoka, et al. 1998. Characterization of Avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong. *Virology* 252: 331-342.
  13. Horimoto, T., N. Fukuda, K. Iwatsuki-Horimoto, Y. Guan, W. Lim, M. Peiris, et al. 2004. Antigenic differences between H5N1 human influenza viruses isolated in 1997 and 2003. *J. Vet. Med. Sci.* 66(3): 303-305