



Akreditasi PB IDI-4 SKP

Patogenesis Rabies – Aspek Neurotransmitter

Yuliana Monika Imelda, * A. A. Raka Sudewi* *

*Residen, **Staf Pengajar, Bagian Neurologi, Universitas Udayana,
Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Rabies merupakan penyakit virus yang menyebabkan peradangan otak akut pada manusia dan hewan berdarah panas lain. Penyebaran penyakit rabies biasanya melalui gigitan atau goresan yang mengandung air liur hewan terinfeksi virus rabies. Virus rabies akan menuju ke susunan saraf pusat (SSP) dan akan menyebar secara sentrifugal dari SSP ke berbagai organ, termasuk kelenjar ludah. Ada tiga reseptor virus rabies, yaitu reseptor nikotinat asetilkolin (NACHR), reseptor molekul adhesi sel neural, dan reseptor neurotropin P75 *low-affinity*. Asetilkolin, serotonin, dan *gamma amino butyric acid* (GABA) merupakan neurotransmitter yang mempengaruhi terjadinya disfungsi saraf pada penyakit rabies.

Kata kunci: Rabies, infeksi SSP, neurotransmitter

ABSTRACT

Rabies is a viral disease that causes acute inflammation of the brain in human and warm-blooded animal. The spread of rabies is through bites or scratches containing saliva of an infected animal. Rabies virus will go to the central nervous system (CNS) and will spread centrifugally from CNS to various organs, including salivary glands. Three rabies virus receptors are nicotinic acetylcholine receptor, neural cell adhesion molecule receptors and low-affinity receptor neurotropin P75. Acetylcholine, serotonin and GABA are neurotransmitters that play a role in neuronal dysfunction in rabies. **Yuliana Monika Imelda, AA. Raka Sudewi. Pathogenesis of Rabies : Role of Neurotransmitters.**

Keywords: Rabies, CNS infection, neurotransmitter

PENDAHULUAN

Rabies tersebar luas di seluruh dunia, diperkirakan lebih dari 55.000 orang meninggal tiap tahunnya akibat rabies, sekitar 99% kematian terjadi di negara berkembang, terutama di benua Asia dan Afrika.^{4,5} Menurut data WHO lebih dari 30.000 orang di Asia meninggal dunia setiap tahun karena rabies, sekitar 15% terjadi pada anak-anak di bawah umur 15 tahun. Kejadian rabies di Indonesia sudah dikenal sejak tahun 1889; meskipun sudah lebih dari satu abad, rabies di Indonesia masih sulit dihilangkan, penyakit ini makin menyebar luas dan meningkat kejadiannya dari tahun ke tahun, bahkan sekarang telah bersifat endemis di beberapa wilayah di Indonesia, seperti Sumatera, Jawa Barat, Kalimantan, Sulawesi, dan Flores (Depkes, 2007). Kasus pertama rabies di Bali dilaporkan pada bulan November 2008, lokasi kejadian

di daerah Bali Selatan dengan sumber penularan anjing, hewan peliharaan yang sangat erat hubungannya dengan manusia.⁶

Penyakit rabies disebabkan oleh virus rabies yang termasuk grup V *negative-stranded Ribonucleic Acid* (RNA) *genome*, ordo *Mono-negavirales*, famili *Rhabdoviridae*, genus *Lyssavirus*, spesies rabies virus. Virus rabies berbentuk seperti peluru dengan diameter 75 nm X 180 nm, dapat dibagi menjadi unit struktural dan unit fungsional. Selubung virus dan intinya terbentuk dari *ribonucleocapside*. Lima gen monosistronik berhubungan dengan lima protein virus, yaitu (1) kode gen N, (2) gen P, (3) gen M, (4) gen G, dan (5) gen L.¹

Pada umumnya *rhabdoviridae* terdiri dari dua komponen dasar, yaitu *ribonucleoprotein*

(RNP) di bagian tengah dan diselubungi *envelope* pada bagian luar. RNP dibentuk oleh nukleoprotein dan dihubungkan dengan fosfoprotein dan polimerase (L-protein), sedangkan glikoprotein membentuk gelombang *spike* (paku) di daerah permukaan luar (*envelope / membrane*) virus dengan panjang ± 10 nm. *Envelope* dan RNP dihubungkan dengan matriks protein (M). Nukleoprotein (N) virus memainkan peranan penting dalam replikasi dan transkripsi. Transkripsi virus dan replikasi virus akan berkurang jika nukleoprotein tidak terfosforilasi.^{1,2}

Virus rabies termasuk jenis virus neurotropik yang dapat menginfeksi mamalia (hewan dan manusia) dan menyebabkan ensefalomielitis yang selalu fatal. Penularan ke manusia melalui gigitan anjing, kucing, kera, dan kelelawar yang mengandung virus rabies;

CONTINUING MEDICAL EDUCATION



94%-98% kematian akibat rabies pada manusia disebabkan oleh gigitan anjing.³

Setelah inokulasi, virus bereplikasi di jaringan otot lurik atau jaringan ikat tempat inokulasi, memasuki saraf perifer melalui *neuromuscular junction* (NMJ), kemudian menyebar ke sistem saraf pusat (SSP) di endoneurium sel-sel *schwann*, sehingga neuron yang terinfeksi virus menunjukkan kelainan struktural.^{4,5}

Masa inkubasi biasanya 20 sampai 90 hari, kadang-kadang lebih dari 1 tahun. Perkembangan penyakit secara klinis menunjukkan bukti adanya infeksi jaringan otot ekstrasfasal dan juga pada fibrosit di lokasi inokulasi. Adanya infeksi di jaringan otot secara patogenetik merupakan jalur penting bagi virus rabies untuk menginfeksi sistem saraf perifer di mana virus rabies mengikat reseptor nikotinik asetilkolin pada NMJ.^{4,5}

PATOGENESIS RABIES

Virus rabies adalah virus neurotropik yang menyebar di sepanjang jalur saraf dan menyerang SSP, menyebabkan infeksi akut. Mekanisme penularan paling umum adalah melalui inokulasi perifer virus setelah gigitan hewan yang terinfeksi rabies. Selanjutnya, terjadi replikasi di jaringan perifer, sehingga virus tersebar di sepanjang saraf perifer dan medula spinalis menuju ke otak, kemudian terjadi diseminasi dalam SSP dan virus menyebar secara sentrifugal dari SSP menuju ke berbagai organ, termasuk kelenjar ludah.⁷

Perantara Masuknya Reseptor ke Saraf Perifer

Reseptor nikotinik asetilkolin (nAChR) adalah reseptor pertama yang mengidentifikasi adanya virus rabies. Antigen virus rabies telah terdeteksi di lokasi inokulasi bertepatan dengan reseptor nAChR di *myotube* embrio ayam yang terinfeksi, juga tak lama setelah studi perendaman diafragma tikus dalam suspensi virus rabies. Dari studi tersebut terbukti bahwa distribusi antigen virus terdeteksi oleh pewarnaan antibodi di lokasi NMJ yang berhubungan dengan penyebaran reseptor nAChR.⁷

Perjalanan Virus Rabies di SSP

Apabila virus rabies telah mencapai SSP, penyebaran virus akan sangat cepat sesuai jalur neuroanatomi. Sama halnya dengan di

saraf tepi, virus menyebar dengan jalan *fast axonal transport*, kemudian memperbanyak diri secara masif pada membran sel saraf. Studi dengan kultur ganglia basalis tikus menunjukkan terjadinya *anterograde fast axonal transport* dengan kecepatan 100 – 400 mm/hari. Penyebaran dari neuron ke neuron lain terjadi secara transinaptik. Tampaknya komponen glikoprotein virus memegang peran penting dalam penyebaran antar neuron.^{7,8}

Virus rabies memiliki daerah predileksi, terutama pada sel-sel sistem limbik, hipotalamus, dan batang otak. Proses infeksi juga terjadi di serebelum, medula spinalis, dan korteks serebri. Tanda patognomonik adanya virus rabies berupa *negri body*, terutama di sel purkinje serebelum, juga ditemukan di sel piramidal, hipokampus (*Ammon's horn*), basal ganglia, dan nuklei nervi kraniales. Meskipun perubahan patologi akibat infeksi virus rabies sangat minimal, namun infeksi virus ini telah menimbulkan disfungsi sistem saraf yang berat. Disfungsi sistem saraf terjadi akibat abnormalitas fungsi neurotransmiter serotonin, opiat, *gamma amino butyric acid* (GABA), dan asetilkolin. Studi lain menunjukkan adanya keterlibatan *N-Methyl-D-Aspartate* (NMDA) dalam proses kerusakan saraf. NMDA merupakan suatu asam amino eksitatorik yang bersifat neurotoksik.^{7,8}

Perjalanan Virus Rabies Secara Sentripetal Menuju ke SSP

Replikasi virus secara lokal terjadi pada sel-sel otot di sekitar lokasi gigitan, sehingga terjadi peningkatan jumlah virus. Virus memasuki saraf tepi melalui NMJ dengan berikatan pada reseptor asetilkolin nikotinik. Ikatan ini menyebabkan konsentrasi virus tinggi di daerah post-sinaptik, sehingga memudahkan virus masuk ke saraf tepi. Kemudian virus menyebar ke SSP secara sentripetal melalui akson-akson saraf dengan cara *retrograde fast axonal transport* dengan kecepatan 50 – 100 mm/hari.^{7,8}

Penyebaran Virus Rabies Secara Sentrifugal dari SSP

Penyebaran virus rabies dari SSP ke perifer terjadi secara sentrifugal melalui serabut saraf aferen volunter ataupun saraf otonom. Infeksi kelenjar ludah sangat penting dalam penyebaran infeksi melalui air liur oleh

Horseradish Peroxidase (HRP). Kelenjar ludah mendapatkan persarafan parasimpatis nervus fasialis melalui ganglion sub-mandibular dan nervus glossofaringeal melalui ganglion optikum, sedangkan persarafan simpatisnya melalui ganglion servikal superior. Antigen virus rabies ditemukan pada bagian apeks sel muskulus asinar dengan konsentrasi titer virus di kelenjar ludah lebih tinggi dari di SSP.⁷

Di samping penyebaran ke kelenjar ludah, infeksi terjadi pada lapisan ganglion retina dan epitel kornea yang dipersarafi oleh saraf sensoris nervus trigeminalis. Deteksi antigen virus rabies dengan apusan kornea telah digunakan sebagai tes diagnostik penderita rabies, dan transmisi virus rabies dari manusia ke manusia dapat terjadi melalui transplantasi kornea. Pada biopsi kulit juga ditemukan adanya infeksi pada ujung akhir saraf sensoris rambut, dan ini merupakan salah satu metode diagnostik yang baik untuk tes konfirmasi rabies antemortem pada manusia.⁷

Penyebaran virus secara sentripetal menyerang saraf yang melibatkan organ ekstraneural, seperti kelenjar adrenal, ganglia kardiak, dan plexus pada saluran cerna, kelenjar saliva, hati, dan pankreas. Infeksi virus juga melibatkan sel yang bukan saraf, seperti sel asini kelenjar ludah, epitel lidah, otot jantung, otot skelet, dan folikel rambut. Beberapa laporan kasus menemukan adanya miokarditis pada penderita rabies.^{7,8}

Reseptor Virus Rabies

Reseptor virus rabies memiliki peran dalam fungsi sel normal dan reseptor ini yang dirusak oleh virus untuk dapat masuk ke sel. Ada tiga reseptor virus rabies, yaitu:⁹

1. Reseptor nikotinik asetilkolin (NACHR) NACHR adalah reseptor virus rabies pertama yang diidentifikasi, dan reseptor ini dianggap penting untuk dapat akses ke SSP sepanjang saraf perifer bagi penyebaran virus dari NMJ di perifer. Pengikatan virus rabies pada NACHR dalam otak dapat menyebabkan disfungsi saraf.⁹

2. Reseptor molekul adhesi sel neural Semua sel yang rentan terhadap infeksi virus rabies tampaknya mengandung reseptor molekul adhesi sel neural (NCAM), yang merupakan glikoprotein sel adhesi dari



superfamili imunoglobulin pada permukaan sel. Infeksi virus rabies akan terhambat jika reseptor NCAM diblokir dengan heparin sulfat, yang merupakan ikatan fisiologis alami, dan antibodi poliklonal atau monoklonal diarahkan terhadap reseptor NCAM. Selanjutnya, NCAM akan menetralkan infeksi virus rabies. Hal ini menunjukkan bahwa keberadaan reseptor pada partikel virus dalam mengikat reseptor virus rabies pada sel target dapat dicegah.⁹

3. Reseptor neurotrophin P75 *low-affinity*

Reseptor neurotrophin (NTR) P75 adalah reseptor untuk virus rabies pada tingkat lanjut. NTR P75 tidak ditemukan pada NMJ, namun ditemukan terutama pada kornu dorsalis medula spinalis, hal ini menunjukkan bahwa reseptor tersebut bisa terlibat dalam jalur sensorik virus rabies.⁹

Peranan Neurotransmitter

Lebih dari 50 substansi kimia telah dibuktikan atau dinyatakan berfungsi sebagai transmitter sinaptik, di antaranya asetilkolin, norepinephrin, dopamin, serotonin, histamin, GABA, glisin, glutamat, aspartat, nitrat oksida (NO). Molekul kecil, yaitu transmitter bekerja cepat, merupakan salah satu neurotransmitter yang menyebabkan respons cepat sistem saraf, seperti penyaluran sinyal sensorik ke otak dan sinyal motorik kembali ke otot. Sebaliknya, neuropeptida biasanya bekerja lebih lambat, seperti perubahan jangka panjang jumlah reseptor, pembukaan atau penutupan jangka panjang saluran ion tertentu, dan bahkan mungkin perubahan jangka panjang jumlah sinaps atau ukuran sinaps. Pada sebagian besar kasus, transmitter jenis molekul kecil disintesis dalam sitosol di ujung presinaptik, kemudian diabsorpsi melalui transpor aktif ke transmitter di ujung sinaps. Selanjutnya, transmitter tersebut akan masuk ke dalam celah sinaptik dalam waktu kurang dari beberapa milidetik. Efek yang paling sering berupa aktivasi reseptor protein yang meningkatkan atau menurunkan hantaran melalui saluran ion.¹⁰

Beberapa neurotransmitter yang mempengaruhi terjadinya disfungsi saraf pada penyakit rabies di antaranya asetilkolin, serotonin, dan GABA. Asetilkolin disekresi dari neuron-neuron yang terdapat di sebagian besar daerah otak, khususnya oleh sel – sel piramid di korteks motorik, beberapa neuron

dalam ganglia basalis, neuron motorik yang menginervasi otot rangka, neuron preganglion sistem saraf otonom, neuron postganglion sistem saraf parasimpatis, dan oleh beberapa neuron postganglion sistem saraf simpatik. Asetilkolin mempunyai efek eksitasi, namun telah diketahui pula mempunyai efek inhibisi pada beberapa ujung saraf parasimpatis perifer, misalnya inhibisi jantung oleh nervus vagus. Serotonin disekresi oleh nukleus yang berasal dari nukleus raphe di medial batang otak dan berproyeksi di sebagian besar daerah otak, khususnya yang menuju radiks dorsalis medula spinalis dan menuju hipotalamus. Serotonin bekerja sebagai penghambat jaras nyeri dalam medula spinalis, dan bekerja pada sistem saraf yang tingkatnya lebih tinggi, diduga untuk membantu pengaturan kehendak bahkan mungkin juga berperan dalam siklus tidur. GABA disekresikan oleh ujung saraf dalam medula spinalis, serebelum, ganglia basalis, dan sebagian besar korteks. GABA dianggap dapat menyebabkan inhibisi.¹⁰

Infeksi neuron yang disebabkan virus rabies, menyebabkan abnormalitas fungsi neurotransmitter–neurotransmitter tersebut di atas.

1. Asetilkolin

Sebuah hipotesis mengatakan bahwa penurunan neurotransmisi kolinergik mungkin menjadi dasar disfungsi neuronal pada rabies. Hal ini diselidiki melalui pengikatan spesifik reseptor kolinergik terhadap reseptor asetilkolin muskarinik pada *challenge virus standard* (CVS) strain perifer dari otak tikus yang terinfeksi. Antagonis 3H berlabel *Quinuclidinyl Benzylate* (QNB) digunakan untuk mengetahui defek neurotransmisi itu. Pengikatan 3H label QNB terhadap AChRs menurun secara bermakna setelah 120 jam, 10–20 jam sebelum kematian terjadi. Penurunan ikatan AChRs terhadap QNB ini terbesar ditemukan di hipokampus, serta ditemukan dalam jumlah kecil di korteks dan nukleus kaudatus.

Sebaliknya, aktivitas enzimatis kolin asetat transferase dan asetilkolin esterase serupa antara mencit yang terinfeksi CVS strain dengan kontrol pada daerah korteks serebri dan hipokampus, pengikatan QNB pada reseptor asetilkolin muskarinik daerah

korteks serebri atau hipokampus tak berbeda signifikan pada tikus yang terinfeksi maupun pada kontrol. Penemuan ini meragukan hipotesis adanya pengikatan virus rabies pada reseptor asetilkolin di otak. Hal ini mungkin karena adanya perbedaan spesies dan jalur inokulasi (perifer/intraserebral) antara mencit dan tikus, sehingga didapatkan perbedaan hasil antara dua penelitian tersebut.

Penurunan pengikatan terbesar ditemukan dalam hipokampus, dan diamati di korteks serebral dan di nukleus kaudatus. Pada anjing yang terinfeksi virus rabies, secara alami pengikatan spesifik 3H-QNB berkurang pada hipokampus sebanyak 35% dan pada batang otak sebanyak 27%, tetapi tidak ditemukan penurunan pada daerah otak lainnya dibandingkan dengan anjing kontrol yang tidak terinfeksi. Hasilnya sama pada bentuk rabies paralitik dan rabies galak.⁹

2. Serotonin

Kerusakan neurotransmitter melibatkan neurotransmitter lain yang mungkin berperan penting dalam patogenesis rabies, sehingga peran serotonin dalam infeksi rabies turut diperiksa. Serotonin memiliki distribusi yang luas di otak dan penting dalam pengendalian siklus bangun – tidur, persepsi nyeri, memori, dan berbagai perilaku. Perubahan tahap tidur telah diamati dalam penyakit rabies dengan percobaan pada tikus. Rantai yang mengikat reseptor serotonin, yaitu 5- *hydroxytryptamine receptor* (5-HT) dipelajari dalam CVS strain otak tikus; pengikatan reseptor 5-HT1 (sub tipe dari 5-HT) menggunakan [3H] 5-HT tidak terpengaruh dalam hipokampus, tetapi ada penurunan tajam B-max dalam korteks serebral selama 5 hari setelah inokulasi CVS strain ke dalam otot maseter. Dengan adanya obat yang masuk 5-HT1A, 5-HT1B, dan reseptor 5-HT, pengikatan [3H] 5-HT terhadap reseptor berkurang 50% di korteks serebral selama 3 hari setelah inokulasi, sedangkan ikatan rantai spesifik untuk 5-HT1A dan reseptor 5-HT1B tidak terpengaruh. Hasil ini menunjukkan bahwa infeksi virus rabies mempengaruhi reseptor 5-HT lainnya di korteks serebral. Selanjutnya, berkurangnya ikatan ditunjukkan sebelum antigen virus rabies terdeteksi di korteks serebral, hal tersebut menunjukkan efek virus rabies pada pengikatan reseptor tidak mungkin karena salah satu efek langsung atau tidak langsung replikasi virus dalam



neuron kortikal. Ada proyeksi serotonergik yang penting dari nukleus raphe dorsalis di batang otak ke korteks serebral dan telah diketahui adanya infeksi awal nukleus raphe di mesensefalon pada penelitian rabies pada tupai. Berkurangnya pengikatan pada reseptor serotonin 5-HT mungkin adalah efek tidak langsung infeksi di daerah non-kortikal dengan mekanisme yang tidak diketahui atau bagian dari respons fisiologis terhadap stres oleh infeksi. Dari penelitian di atas, diduga gangguan serotonin memainkan peranan penting disfungsi saraf dalam rabies.⁹

3. Asam γ -Amino-butirat

Penurunan pembentukan dan pengikatan GABA ditemukan pada SSP tikus yang terinfeksi virus rabies, terutama pada neuron kortikal primer, penurunan terjadi sekitar 45% yang ditemukan 3 hari setelah infeksi, bertepatan dengan waktu pertumbuhan virus. Didapatkan peningkatan pengikatan GABA pada 98 tikus yang terinfeksi virus rabies dibandingkan dengan kontrol. Akan tetapi, kelainan penyerapan dan pelepasan GABA dalam patogenesis rabies *in vivo* belum ditentukan.⁹

Perubahan Elektroфизиologi

Gambaran elektroensefalografi (EEG) pada tikus yang terinfeksi virus rabies menunjukkan bahwa terdapat perubahan pada awal tahapan tidur, berupa hilangnya fase *rapid-eye-movement* (REM) dan berkembangnya *pseudoperiodic myoclonus* yang selanjutnya terjadi perlambatan secara umum pada EEG (2-4 siklus per detik) dan berakibat fatal berupa hilangnya aktivitas di daerah hipokampus dengan aktivitas di daerah kortikal. Pada rabies, aktivitas listrik otak berhenti sekitar 30 menit sebelum serangan jantung, menunjukkan bahwa dalam penelitian rabies, kematian otak terjadi sebelum terjadi kegagalan fungsi vegetatif. Tikus yang terinfeksi virus rabies menunjukkan hilangnya semua tahapan tidur seiring bertambahnya durasi tahapan bangun (menunjukkan insomnia) dan perubahan ini terjadi sebelum berkembangnya tanda-tanda klinis rabies. Kelainan EEG pada tikus yang terinfeksi virus rabies berlangsung pada fase preagonal penyakit, di mana terjadi perubahan patologis yang ditandai oleh ditemukannya neuron yang terinfeksi virus rabies di sepanjang proses infeksi virus rabies, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan bahwa gangguan fungsional

neuron otak sangat penting dalam perjalanan infeksi virus rabies.^{1,9}

• Kanal Ion

Kerusakan neurotransmisi bukanlah satu-satunya penjelasan potensial gangguan fungsional neuron pada rabies. Infeksi virus juga memiliki efek penting pada kanal ion neuron.⁷ Infeksi mengurangi ekspresi fungsional tegangan kanal natrium dan kalium; terjadi penurunan potensial membran sel saat istirahat yang mencerminkan depolarisasi membran. Tidak ada perubahan kanal kalium menunjukkan tidak terjadi disfungsi non-selektif kanal ion. Penurunan jumlah kanal natrium dan kalium dapat mencegah neuron terinfeksi untuk melepaskan potensial aksi dan menghasilkan potensial sinaptik, sehingga terjadi gangguan fungsional.⁷

• Apoptosis

Apoptosis adalah mekanisme kematian sel terprogram yang terjadi ketika sebuah sel mengaktifkan program bunuh-diri internal yang diatur ketat. Fungsi apoptosis adalah untuk menghilangkan secara selektif sel tidak dikehendaki, dengan seminimal mungkin mengganggu sel di sekitar dan dalam tubuh hospes. Membran plasma sel tetap utuh tetapi strukturnya berubah, sehingga sel yang mengalami apoptosis tersebut menjadi sasaran fagositosis. Sel yang mati dengan cepat dibersihkan sebelum isinya merembes keluar, sehingga kematian sel lewat lintasan ini tidak akan memicu reaksi inflamasi dalam tubuh hospes. Jadi, apoptosis secara fundamental berbeda dengan nekrosis, yang ditandai oleh hilangnya integritas membran, pencernaan enzimatis sel, dan kerap kali oleh reaksi hospes.¹¹

Apoptosis sendiri berkaitan dengan endonuklease yang berperan dalam proses pembelahan kromatin *Deoxyribonucleic Acid* (DNA). Apoptosis sel mungkin memainkan peran penting dalam patogenesis berbagai infeksi virus, termasuk proses apoptosis RNA dan DNA virus yang terjadi pada SSP manusia dan hewan coba yang terinfeksi virus rabies. Kematian sel melalui proses apoptosis ditemukan pada kultur sel dan neuron tikus yang terinfeksi *strain* virus rabies. Penelitian *in vitro* juga menunjukkan bahwa *Evelyn Rokitnicki Abelseth* (ERA) *strain* virus rabies tetap bereplikasi dan menginduksi proses apoptosis pada limfosit tikus dan

sel T-limfosit pada manusia di mana terjadi proses kematian sel yang bersamaan dengan ekspresi glikoprotein virus.^{7,10}

Guigoni dan Coulon (2002) mengamati bahwa CVS *strain* yang menginfeksi sel motor neuron medula spinalis tikus tidak menyebabkan apoptosis selama 7 hari, sementara neuron hipokampal yang terinfeksi virus rabies menunjukkan apoptosis pada lebih dari 90% neuron dalam 3 hari. Hal ini menunjukkan bahwa jenis sel saraf berbeda memberikan respons yang berbeda terhadap infeksi virus rabies.⁷⁻⁹

Apoptosis ditimbulkan lewat serangkaian kejadian molekuler yang berawal dengan cara berbeda, tetapi pada akhirnya berpuncak pada aktivasi enzim kaspase. Proses apoptosis terdiri dari fase inisiasi (kaspase menjadi aktif) dan fase eksekusi. Inisiasi apoptosis terjadi melalui dua jalur yang berbeda, tetapi nantinya akan menyatu (konvergen), yaitu jalur ekstrinsik atau yang dimulai dari reseptor dan jalur intrinsik atau jalur mitokondria.¹¹

Faktor apoptosis dari molekul proapoptotik yang ditunjukkan pada infeksi akan diregulasi dan ditranslokasi dari sitoplasma ke nukleolus, tempat terjadi pengikatan DNA dan menyebabkan terprovokasinya kondensasi kromatin, menunjukkan aktivasi jalur independen. Pada tikus dewasa yang terinfeksi CVS intraserebral, perubahan morfologis yang terkait dengan apoptosis diamati pada neuron, terutama pada neuron piramidal di hipokampus, korteks serebri, dan pada pewarnaan *terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP Nick End Labeling* (TUNEL) positif di daerah yang sama. Penelitian lain menunjukkan bahwa neuron yang terinfeksi benar-benar mengalami apoptosis. Namun, tidak semua neuron yang terinfeksi, misalnya sel purkinje, menunjukkan gambaran morfologi apoptosis atau pewarnaan TUNEL positif.⁷⁻⁹

Peran respons imun adaptif dalam apoptosis neuronal dengan inokulasi intraserebral dievaluasi dengan membandingkan infeksi pada tikus dewasa (defisit Sel T) dengan *recombination activating gen 1* (RAG 1) pada tikus yang direkayasa genetik, sehingga terjadi imunodefisiensi (defisit sel T dan sel B). Kedua *strain* tikus imunodefisiensi



CONTINUING MEDICAL EDUCATION

menunjukkan manifestasi klinis sangat mirip dan temuan neuropatologi berupa proses apoptosis neuronal menunjukkan bahwa respons imun adaptif tidak mungkin berperan dalam apoptosis neuronal.⁷⁻⁹

RNA Seluler dan Sintesis Protein

Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa virus rabies memiliki sedikit atau tidak memiliki efek penghambatan pada RNA seluler dan sintesis protein. Namun, suatu penelitian *in vivo* menggunakan tikus terinfeksi virus rabies menunjukkan ada pengurangan progresivitas ekspresi gen pada tikus tidak diinduksi yang mengkodekan *dehidrogenase gliseraldehid-3-fosfat* dan gen yang mengkodekan respons *proenkephalin*, hal ini terjadi mungkin karena penekanan sintesis protein seluler secara luas yang terkait dengan sintesis mRNA virus rabies. Dalam hubungannya dengan induksi gen secara langsung pada awal respons *growth response gene-1* (Erg-1), JunB, dan C-los di hipokampus dan korteks serebral, ada penempatan ulang ekspresi gen dengan ekspresi mRNA virus. Dalam penelitian lain, infeksi CVS-N2C mengakibatkan penurunan regulasi, sekitar 90% gen otak normal lebih rendah empat kali lipat pada tikus yang menjalani hibridisasi. Hanya sekitar 1,4% gen diregulasi, termasuk gen yang terlibat dalam regulasi metabolisme sel, sintesis protein, pertumbuhan, dan diferensiasi. Tidak diketahui apakah penyakit rabies mengalami

atau ditandai dengan penurunan regulasi RNA seluler dan sintesis protein yang akan menjelaskan disfungsi saraf tanpa perubahan morfologi utama.^{7,8}

SIMPULAN

Rabies merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus neurotropik yang dapat menginfeksi mamalia (hewan dan manusia) dan menyebabkan ensefalomielitis yang selalu fatal. Penularan ke manusia melalui gigitan anjing, kucing, kera, dan kelelawar yang mengandung virus rabies, insiden kematian terbesar pada manusia disebabkan gigitan anjing. Mekanisme penularan paling umum adalah melalui inokulasi perifer virus setelah gigitan hewan yang terinfeksi rabies. Selanjutnya, terjadi replikasi di jaringan perifer, sehingga virus tersebar di sepanjang saraf perifer dan medula spinalis menuju ke otak, kemudian terjadi diseminasi dalam SSP dan virus menyebar secara sentrifugal dari SSP menuju ke berbagai organ, termasuk kelenjar ludah.

Reseptor virus rabies memiliki peran dalam fungsi sel normal dan reseptor ini yang dirusak oleh virus untuk dapat masuk ke sel. Ada tiga reseptor virus rabies, yaitu reseptor NACHR yang merupakan reseptor virus rabies pertama yang diidentifikasi dan dianggap penting untuk mendapat akses ke SSP sepanjang saraf perifer bagi penyebaran

virus dari NMJ di perifer, reseptor NCAM yang merupakan glikoprotein sel adhesi dari superfamili imunoglobulin pada permukaan sel, dan reseptor NTR P75 yang dapat terlibat dalam jalur sensorik virus rabies.

Asetilkolin, serotonin, dan GABA merupakan neurotransmiter yang mempengaruhi terjadinya disfungsi saraf pada penyakit rabies; asetilkolin mempunyai efek eksitasi, namun juga telah diketahui mempunyai efek inhibisi pada beberapa ujung saraf parasimpatis perifer. Serotonin diketahui bekerja sebagai penghambat jaras nyeri dalam medula spinalis, dan bekerja pada sistem saraf yang lebih tinggi, diduga untuk membantu pengaturan kehendak bahkan mungkin juga berperan dalam siklus tidur, sedangkan GABA disekresikan oleh ujung saraf dalam medula spinalis, serebelum, ganglia basalis, dan sebagian besar korteks. Infeksi neuron yang disebabkan virus rabies menyebabkan abnormalitas fungsi ketiga neurotransmiter tersebut.

Apoptosis sel mungkin memainkan peranan penting dalam patogenesis berbagai infeksi virus, termasuk proses apoptosis RNA dan DNA virus pada SSP manusia dan hewan percobaan yang terinfeksi virus rabies, jenis sel saraf yang berbeda ditemukan memberikan respons yang berbeda terhadap infeksi virus rabies.

DAFTAR PUSTAKA •

1. Hemachudha T, Wacharapluesadee S, Laothamatas J, Wilde H. Rabies and pathogenesis of rabies. *Infect Dis J Pakistan* 2007; 69-74.
2. Kienzie T. Deadly disease and epidemics rabies. New York: Chelsea House Publishing; 2007.
3. Wunner W. Rabies virus : Rabies. 2nd ed. Elsevier Inc. 2007. p.23-68.
4. Knobel D, Cleaveland S, Coleman P, Fevre E, Meltzer M, Miranda M. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bull WHO* 2005;83:360-8.
5. Childs J, Real L. Epidemiology. In: Jackson A, Wunner W, eds. Rabies. 2nd ed. Elsevier Inc. 2007. p.123-258.
6. World Health Organization. Current WHO guide for rabies pre and post exposure prophylaxis in human. 2009.
7. Jackson AC. Human Disease. In: Jackson A, Wunner W, eds. Rabies. 2nd ed. Elsevier Inc. 2007. p.309-409.
8. Warell M, Warell D. Rabies and other lyssavirus disease. *Lancet* 2004;363:959-69.
9. Jackson AC. Rabies: Scientific basis of the disease and its management. Elsevier Inc. British. 3rd ed. 2013. p.326-8.
10. Guyton AC, Hall JE. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Jakarta: EGC; 1997. p.712-3.
11. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and cotran pathologic basis of disease. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2005. p.26-30.