



VIRUS PADA MANUSIA

Kusuma Handayani
Biologi FMIPA UNILA

Kemampuan Akhir yang Diharapkan

- Mahasiswa dapat menjelaskan Mengenai Virus
- Mahasiswa dapat menjelaskan cara deteksi dengan metode kultur virus
- Mahasiswa dapat menjelaskan cara deteksi virus dengan metode serologi
- Mahasiswa dapat menjelaskan cara deteksi virus dengan penggunaan teknologi biologi molekuler



VIROLOGI

SIFAT-SIFAT UMUM VIRUS

1. Partikel ultramikroskopik, dapat melewati filter bakteri
2. Tidak memiliki organisasi sel biasa.
3. Mengandung salah satu jenis asam nukleat, RNA atau DNA
4. Tidak memiliki enzim yang diperlukan untuk sintesis protein dan asam nukleat, sehingga tergantung pada sistem sintesis sel hospes.
5. Berkembang biak di dalam sel hospes.
 - Ukuran virus berbeda-beda :
 - Yang terbesar virus cacar -----> 300 nm
 - Yang terkecil virus penyakit kuku dan mulut -----> 20 nm

Bentuk –Bentuk Virus



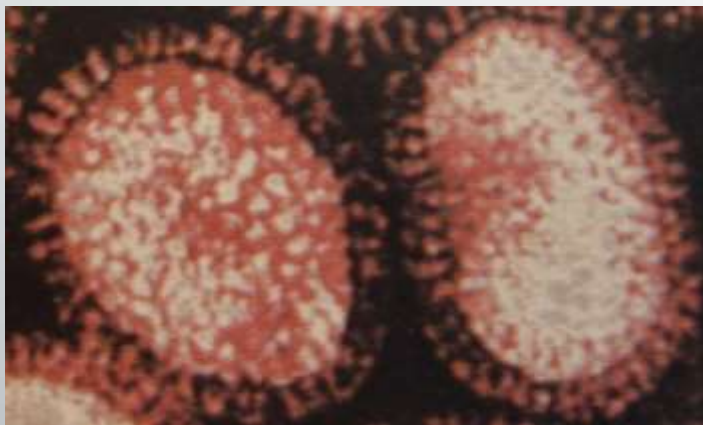
Peluru (Rabies)



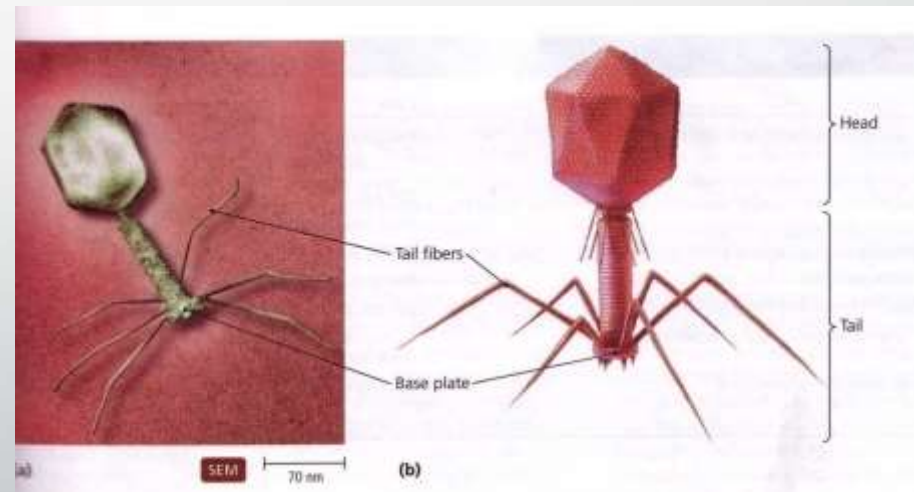
Batang (mozaik)



Bata(Cacar)



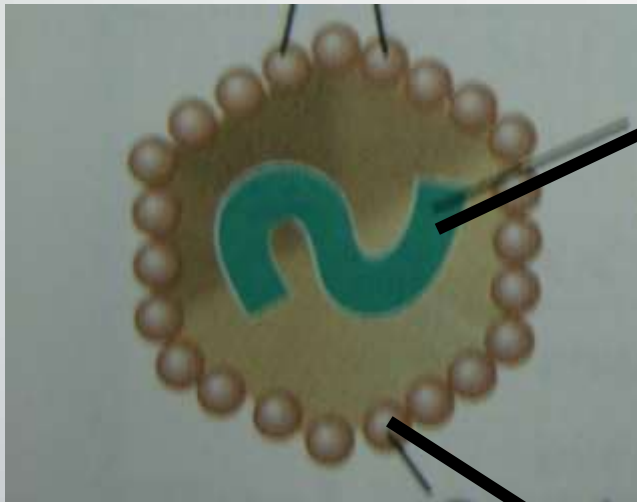
Bulat(Influenza)



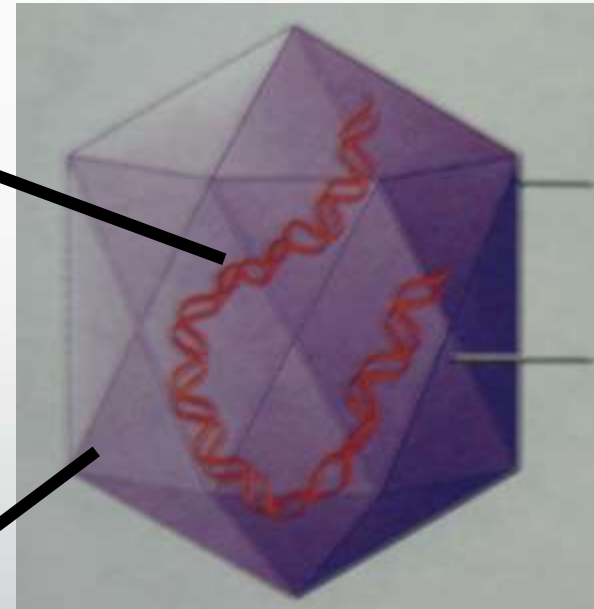
Kepala + ekor(Bakteriofag)

STRUKTUR VIRUS

Inti virus berupa DNA atau RNA, yang dibungkus oleh selubung Protein yang disebut *kapsid* . Kapsid terdiri dari sejumlah subunit yang disebut *kapsomer*.



DNA/RNA



Kapsomer//kapsid
Bentuk kubik (polihedral)

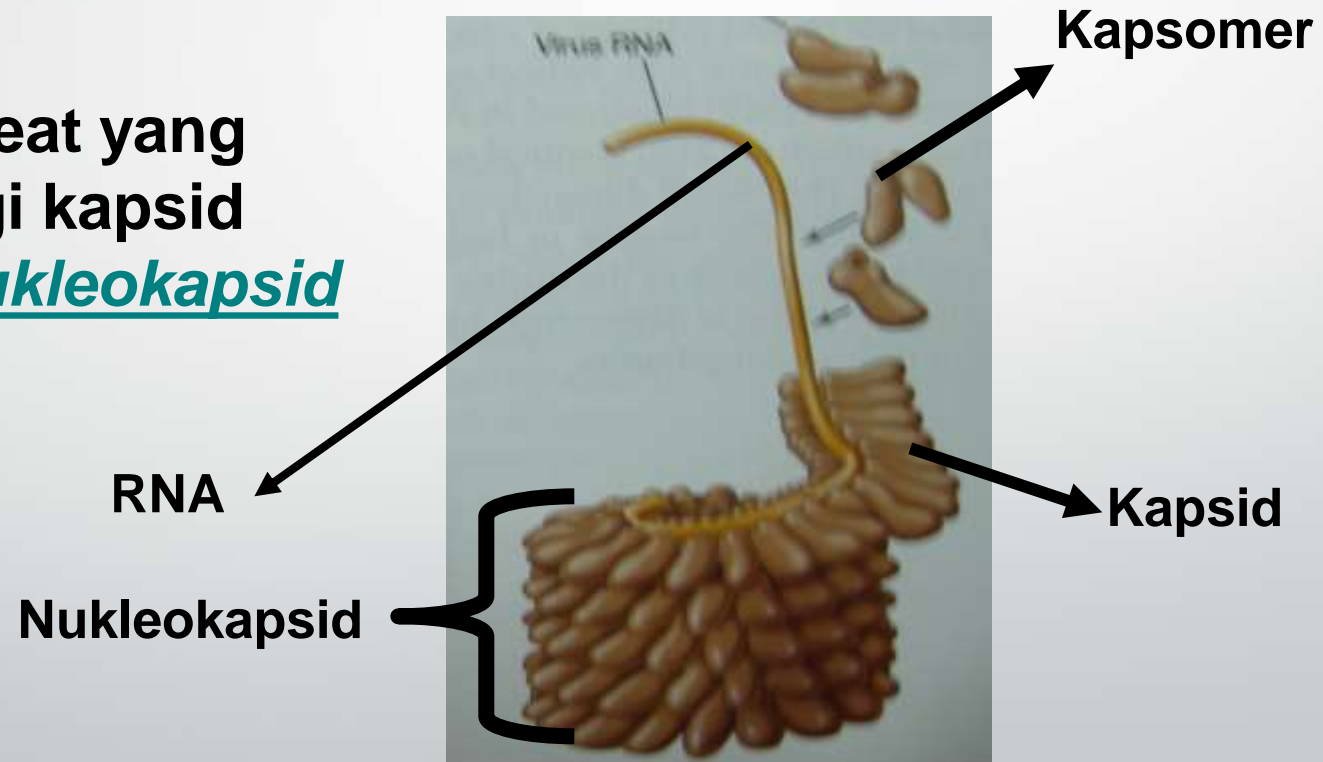
Kapsomer dapat berupa satu rangkaian polipeptida, juga dapat terdiri atas protein monomer yang identik dan masing-masing terdiri atas rantai polipeptida.

Susunan kapsomer dibedakan menjadi 3 bentuk:

A. Simetri kubik (*polihedral*) -----> kapsomer berbentuk kubus mengelilingi asam nukleat, yang terdiri dari 20 sisi. Masing-masing sisi berbentuk segitiga sama sisi
Contoh : ***Adenovirus***

B. Simetri heliks -----> kapsomer mengelilingi asam nukleat yang berulir =====> Nukleokapsid berbentuk filamen kemudian melingkar di dalam selubung yang mengandung lemak.
Contoh : **virus mozaik**

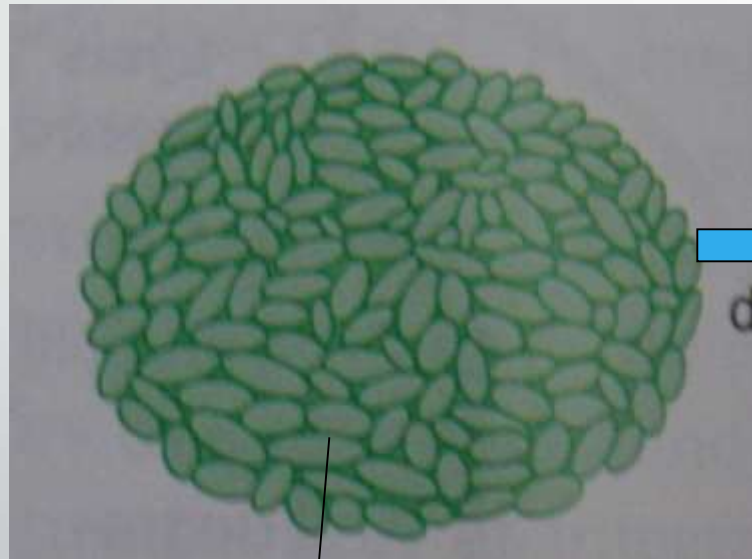
Asam nukleat yang diselubungi kapsid disebut nukleokapsid



C. Struktur kompleks -----> tidak menunjukkan struktur kubik maupun heliks.

Strukturanya kompleks misalnya seperti batu bata dan mempunyai tonjolan pada permukaan luar.

Contoh : **Poxvirus**.

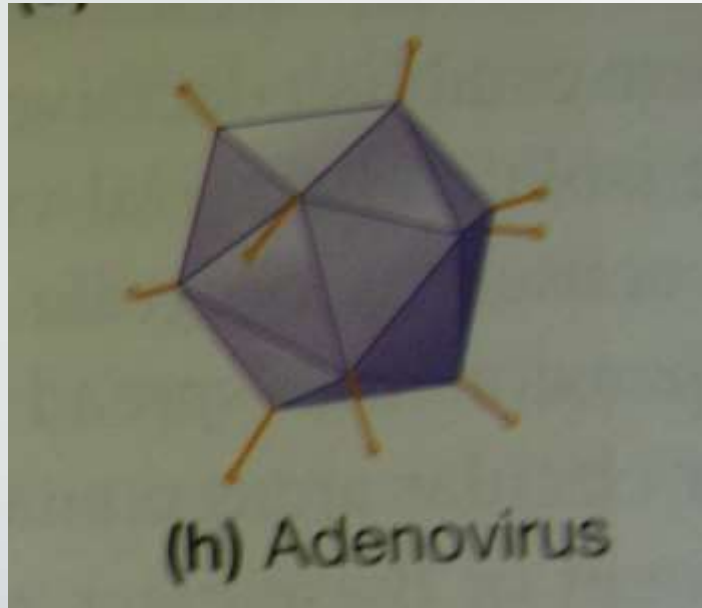


tonjolan

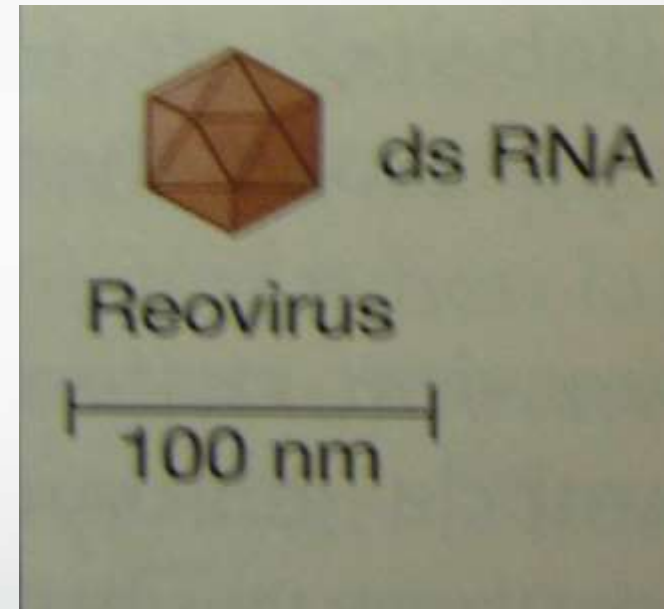


Poxvirus

**Nukleokapsid ada yang telanjang
(tidak berselubung)**

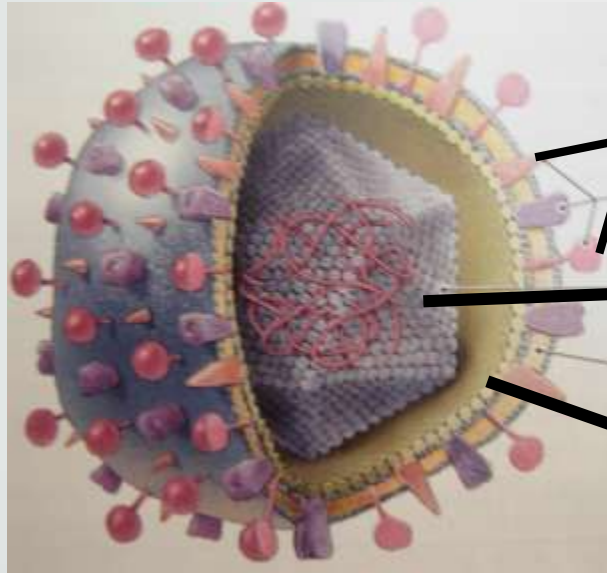


**Patogen pada saluran
pernapasan**



**Penyebab diare
Pada anak-anak**

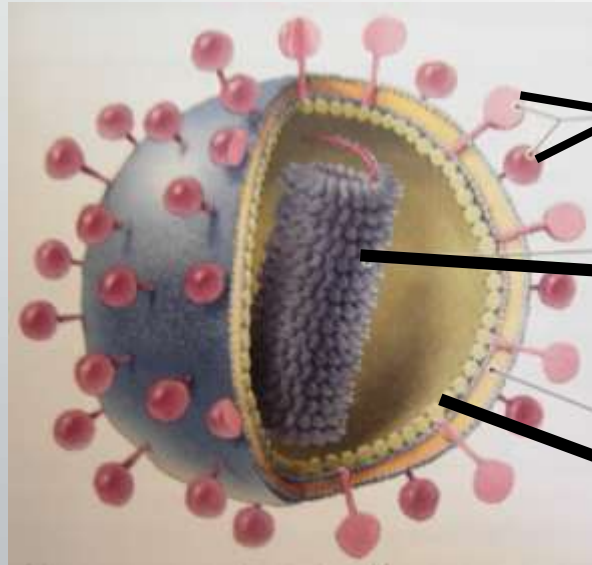
Nukleokapsid berselubung.



Glikoprotein

Nukleokapsid
Polihedral /
simeri kubik

Selubung protein (peplomer)



Glikoprotein

Nukleokapsid
Berulir/simetri
helix

Selubung lemak



KLASIFIKASI VIRUS

Klasifikasi dan penamaan virus telah dirintis sejak 1966 oleh *International Commitee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) dan terpisah dari klasifikasi makhluk hidup. Taksonomi virus terdiri atas empat tingkat, yaitu ordo, famili, genus, dan spesies. Taksonomi adalah ilmu klasifikasi makhluk hidup, mengelompokkannya secara berurut sesuai dengan derajat persamaan dan perbedaan antara mereka, lalu memberinya nama ilmiah.

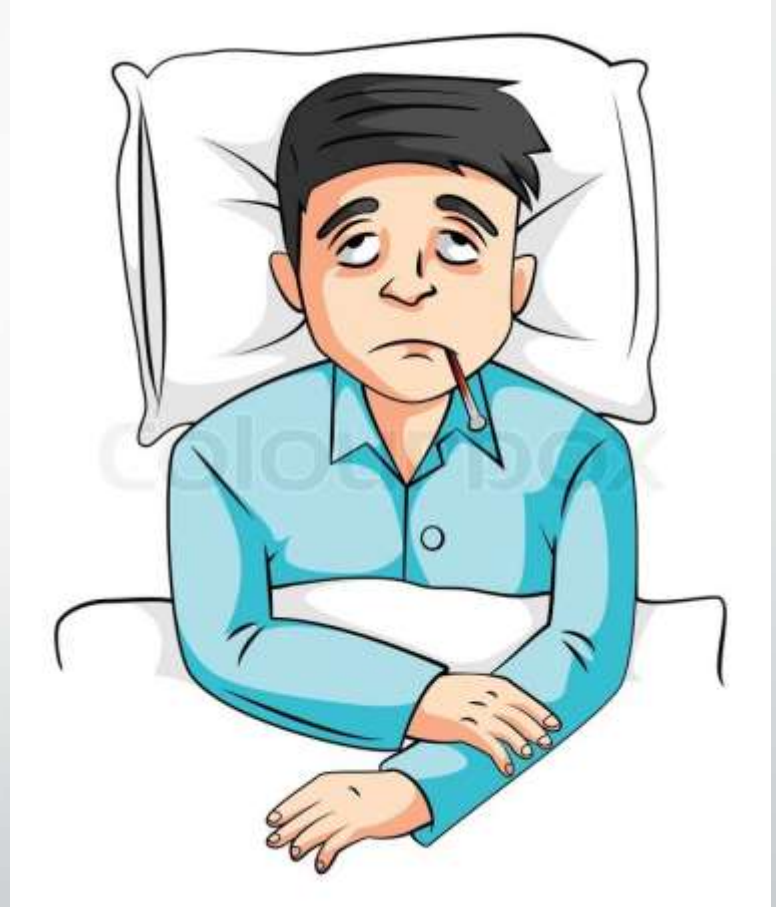
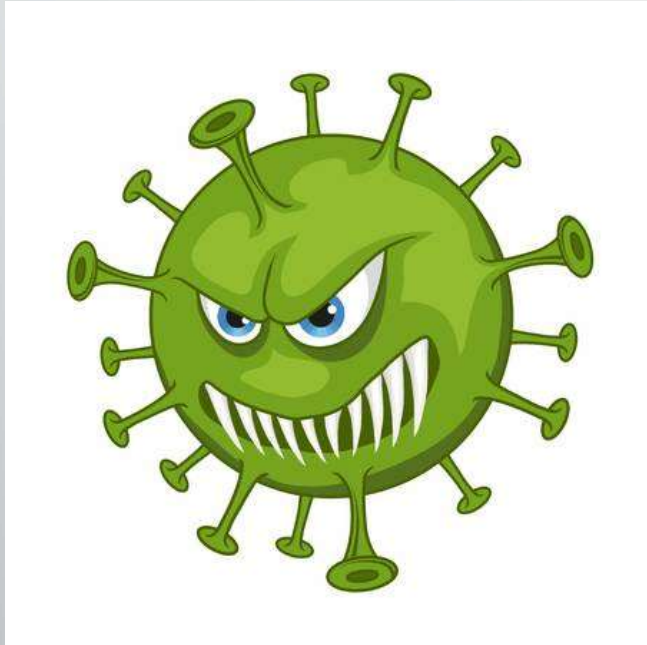
Berikut contoh klasifikasi virus ebola berdasarkan ICTV

Ordo : Mononegavirales

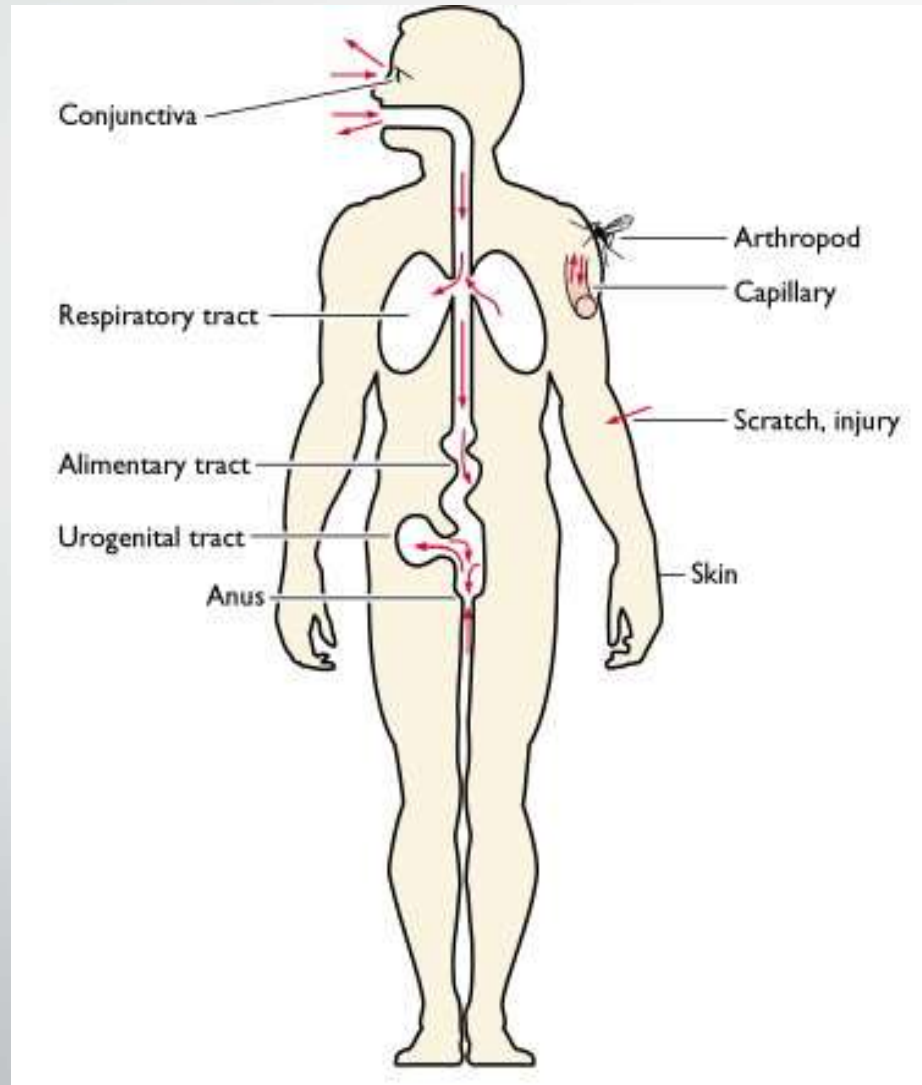
Famili : Filoviridae

Genus : Filovirus

Spesies : Ebola virus zaire

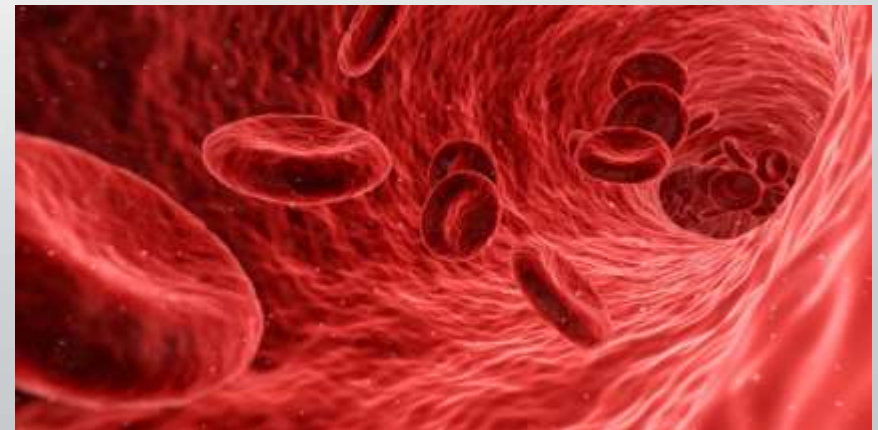


Jalur Masuk Virus ke Dalam Tubuh



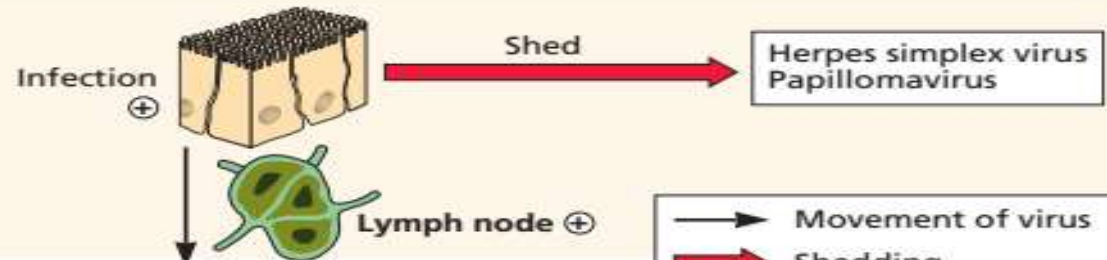
Infeksi Virus pada Tubuh

- Umumnya virus banyak bereplikasi pada organ, sel atau jaringan tertentu
- Tetapi virus juga dapat menyebar ke bagian-bagian lain, dan dapat menginfeksi banyak organ target maka dikatakan terjadi **infeksi sistemik**
- Cara infeksi sistemik melalui :
 1. **Peredaran darah**
 2. **Jalur sistem saraf**



Reproduction at the site of entry

Surface
Skin
Mucous membrane
Respiratory tract
Gastrointestinal tract



Primary viremia

Blood

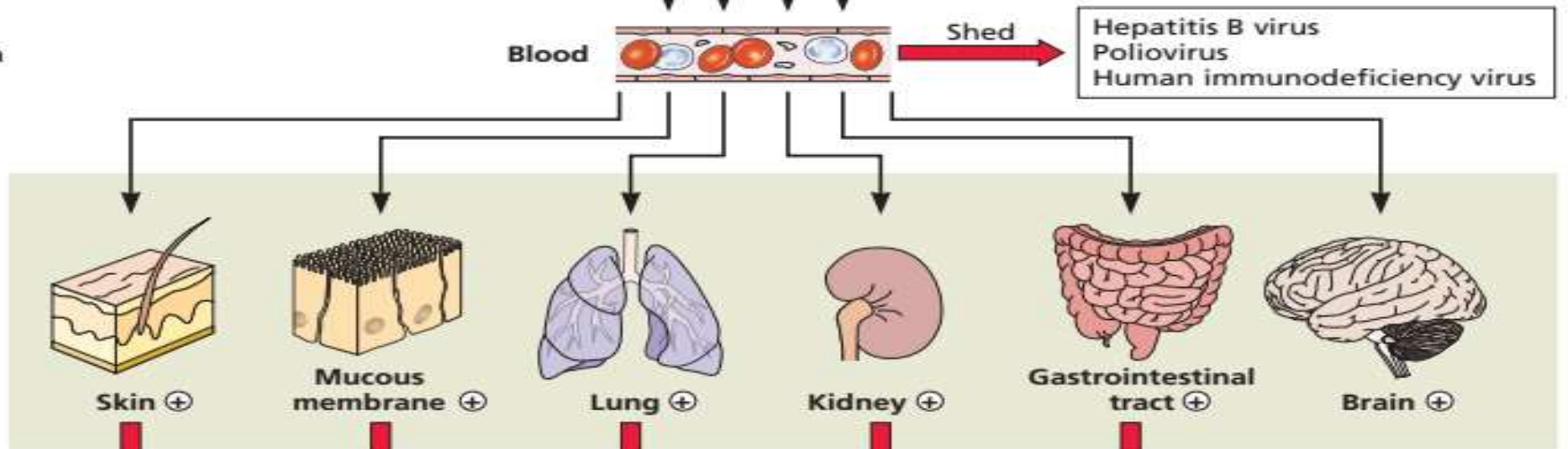
Reproduction sites



Secondary viremia

Blood

Reproduction sites



Transmission to other hosts

Varicella-zoster virus
Mousepox virus

Rhinovirus
Enterovirus

Arenavirus
Hantavirus
Measles virus
Varicella-zoster virus

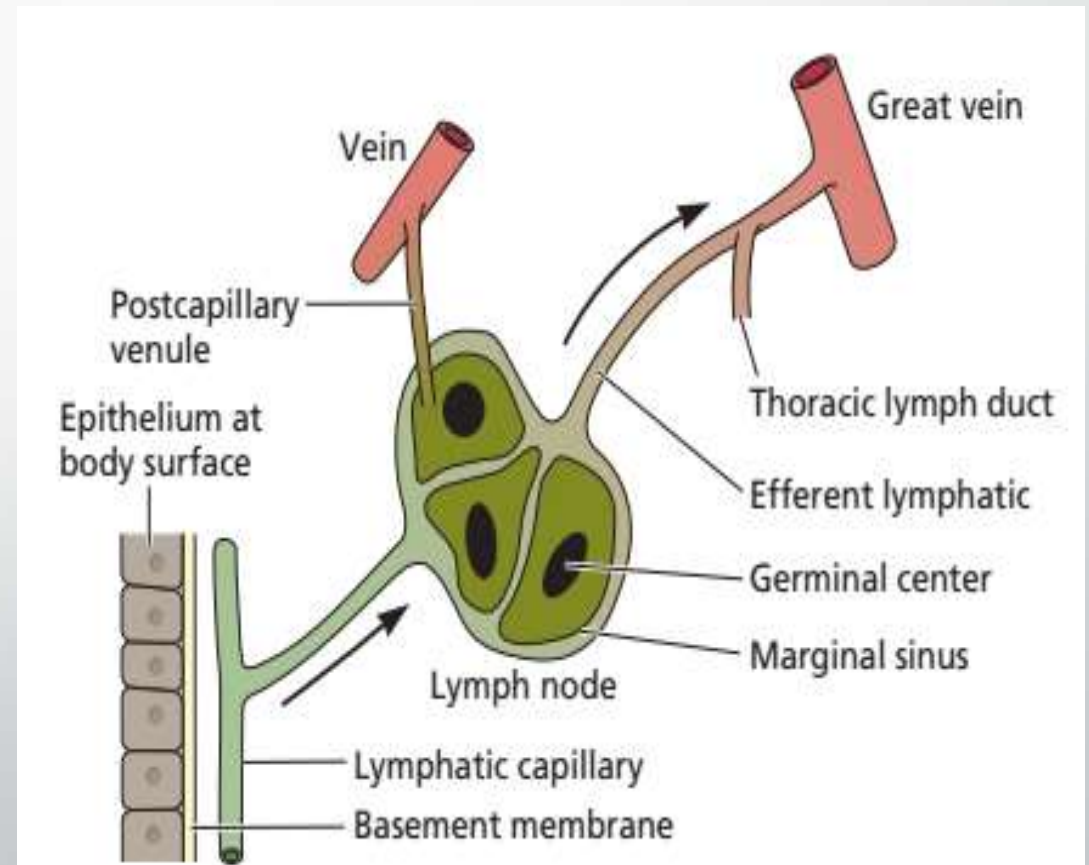
Polyomavirus

Rotavirus
Enterovirus
Reovirus

Poliovirus
Togavirus

Jalur Masuk Virus hingga ke Aliran Darah

- Jika partikel virus terdapat pada darah maka disebut **viremia**
- Pada kondisi ini virus dapat mencapai beberapa organ target yang letaknya jauh dari tempat masuknya virus



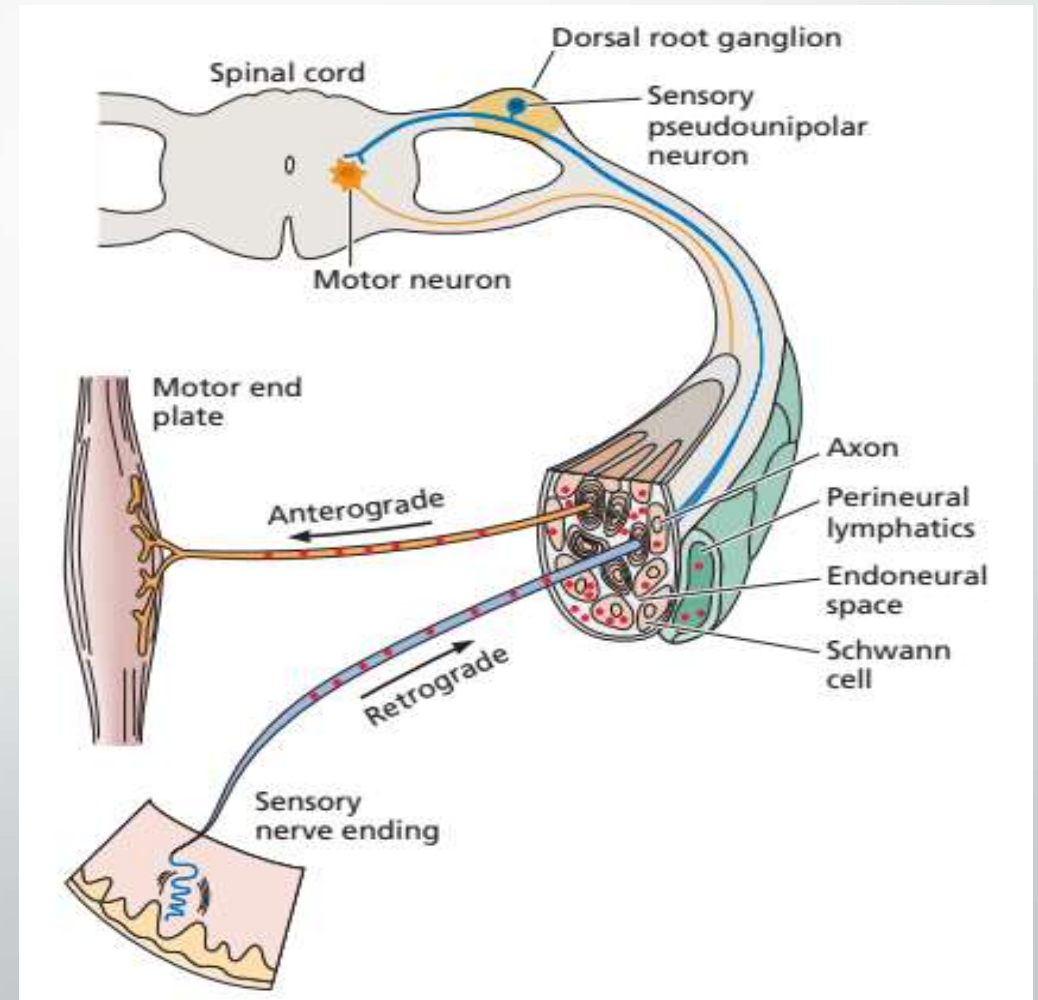
Beberapa Aktivitas yang Membantu Terjadinya Viremia

- Transfusi darah
- Tato
- Penggunaan Jarum Suntik
- Gigitan serangga (nyamuk)
- Gigitan hewan terinfeksi (anjing yang terinfeksi rabies)



Penyabaran Virus Melalui Jaringan Saraf

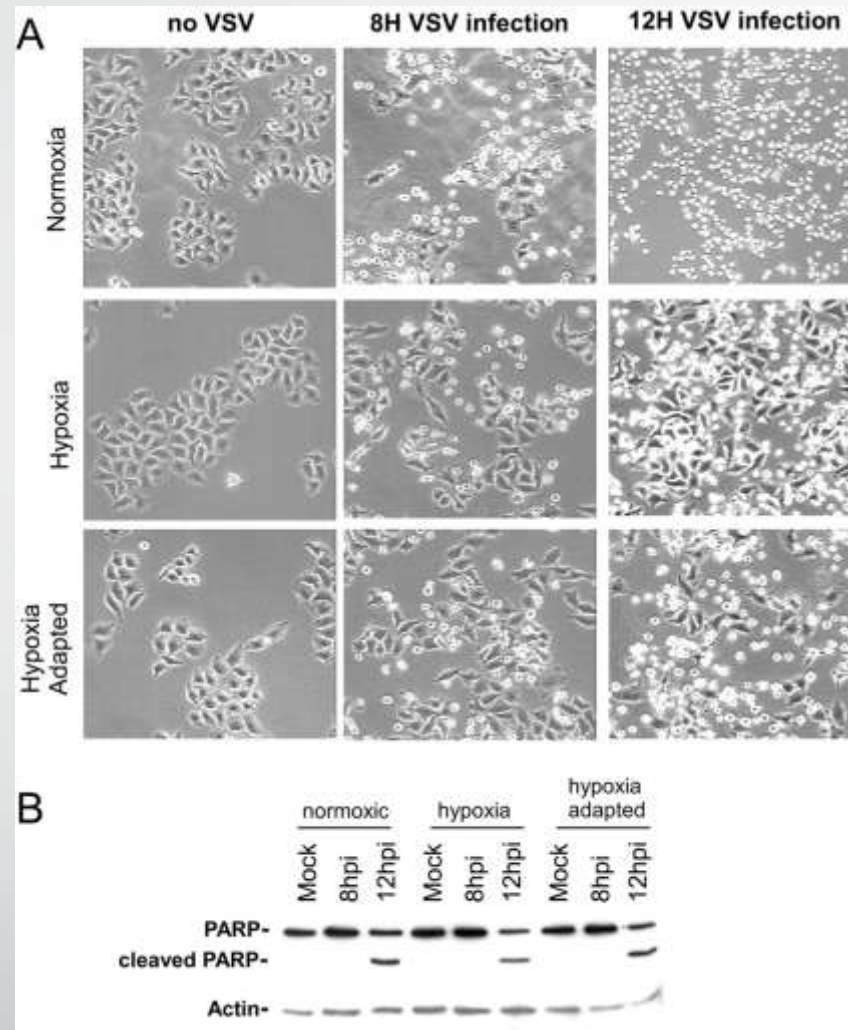
- Hal ini terjadi untuk beberapa virus tertentu seperti virus rabies
- Bisa menyebar melalui **saraf sensori** (jar.saraf yang menerima sinyal menuju ke otak) dan **saraf motorik** (jar.saraf yang meneruskan sinyal dari otak ke otot).



Dampak Infeksi virus

1. **Sitopatik** → virus dapat merusak atau membunuh sel terinfeksi, contoh : HIV
2. **Non sitopatik** → virus tidak merusak atau membunuh sel terinfeksi, contoh : virus rabies
3. Virus tidak membunuh sel terinfeksi juga tidak bereproduksi di dalam sel, contoh virus herpes saat bersembunyi di sel saraf

(A) Images of CPE from VSV infection in normoxia and hypoxia.



John H. Connor et al. *J. Virol.* 2004;
doi:10.1128/JVI.78.17.8960-8970.2004

Virus Memerlukan Masa Inkubasi

- Waktu yang diperlukan dari awal mula virus masuk ke dalam tubuh hingga terbentuk gejala disebut **masa inkubasi**
- Pada waktu ini, virus akan bereplikasi dan respon imun non spesifik sudah terjadi
- Setiap virus memiliki masa inkubasi yang bervariasi



Variasi Masa Inkubasi

Disease	Incubation period (days)^a
Influenza virus	1-2
Rhinovirus	1-3
Ebola virus	2-21
Acute respiratory disease (adenoviruses)	5-7
Dengue	5-8
Herpes simplex	5-8
Coxsackievirus	6-12
Poliovirus	5-20
Human immunodeficiency virus	8-21
Measles	9-12
Smallpox	12-14
Varicella-zoster virus	13-17
Mumps	16-20
Rubella	17-20
Epstein-Barr virus	30-50
Hepatitis A	15-40
Hepatitis B and C	50-150
Rabies	30-100
Papilloma (warts)	50-150

^aUntil first appearance of prodromal symptoms.

Kategori Infeksi Patogen

1. Infeksi Akut

- Terjadi pada awal infeksi, virus bereplikasi, terdapat gejala penyakit yang mengikuti

2. Infeksi Persisten

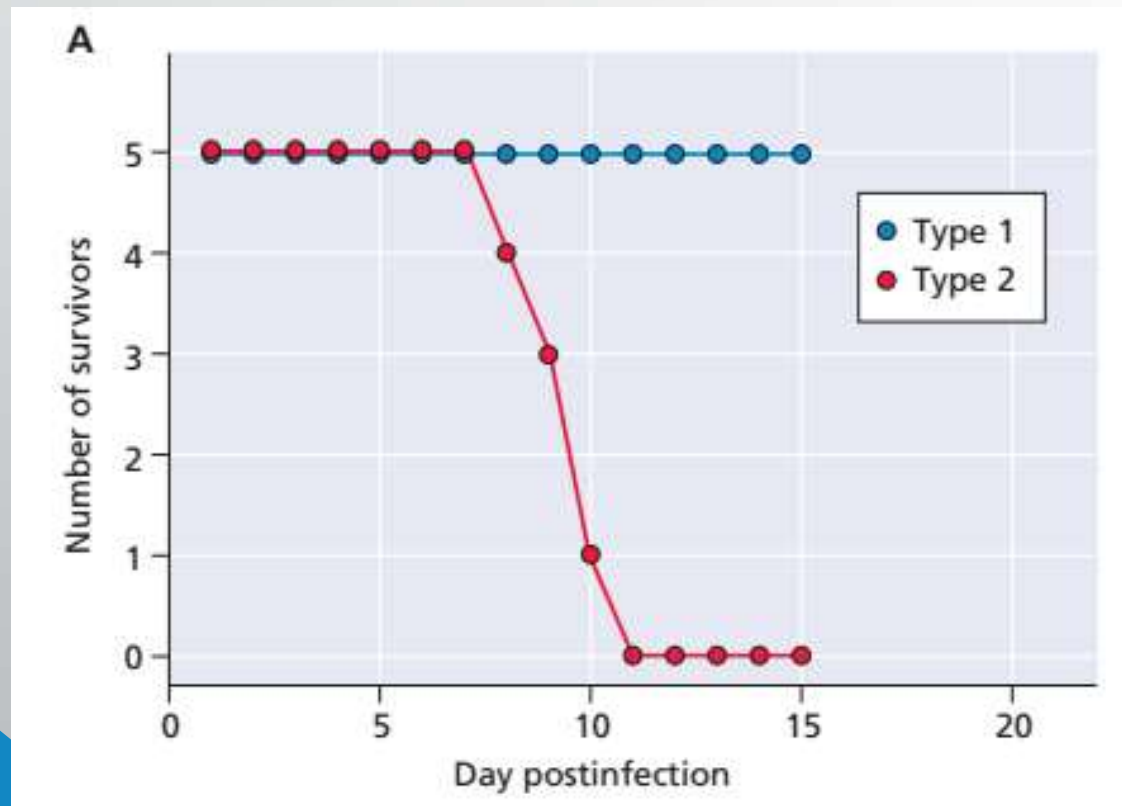
- Infeksi yang terjadi akibat virus tidak secara sempurna dihilangkan oleh respon imun, infeksi kronis adalah salah satu macam infeksi persisten
- Muncul gejala penyakit dalam waktu yang lama

3. Infeksi Laten

- Virus akan bersembunyi dalam sel inang, tidak bereproduksi, namun suatu saat dapat melakukan re-infeksi
- Dapat terjadi integrasi genom virus ke dalam genom inang → bereproduksi dalam jumlah sedikit

Beberapa Cara untuk Melihat Virulensi Virus

1. Waktu kematian inang

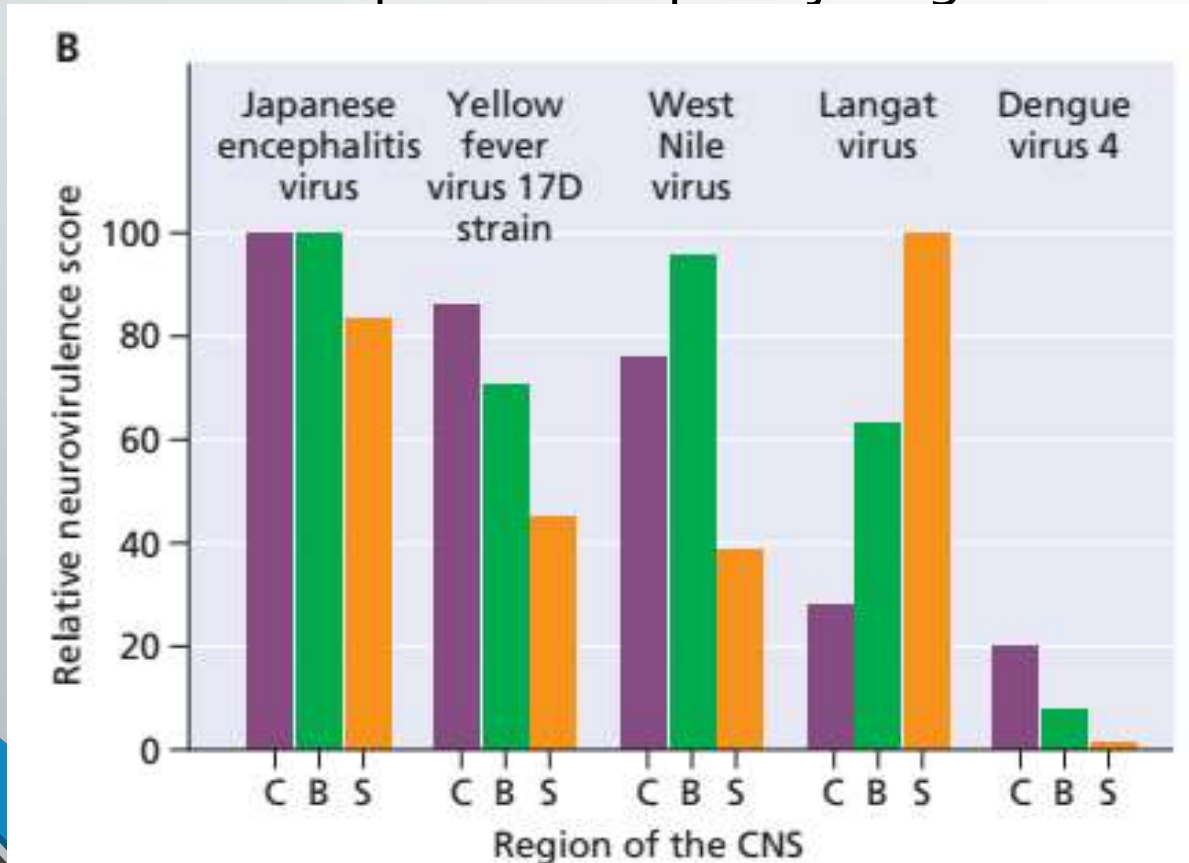


Dua hewan coba diberikan 2 perlakuan berbeda. Hewan coba 1 diinfeksi dengan Virus Tipe 1 dan hewan coba 2 diinfeksi dengan Virus Tipe 2. Beberapa hari kemudian dilihat dampaknya

(Racaniello, 1984)

Beberapa Cara untuk Melihat Virulensi Virus

2. Melihat dampak infeksi pada jaringan atau organ yang terkena



Beberapa hewan coba diinfeksi dengan beberapa jenis virus. Kemudian dilihat dampak kerusakan organ (otak) dari beberapa virus ini.

(Nathanson, 2007)

Beberapa Cara untuk Melihat Virulensi Virus

- Mengukur LD_{50} atau ID_{50}
 - LD_{50} (*median lethal dose*) adalah jumlah partikel infeksius yang dapat membunuh 50% hewan coba yang digunakan
 - ID_{50} (*median infectious dose*) adalah jumlah partikel virus yang dapat menginfeksi 50% hewan coba yang digunakan

Beberapa Cara Untuk Deteksi Virus

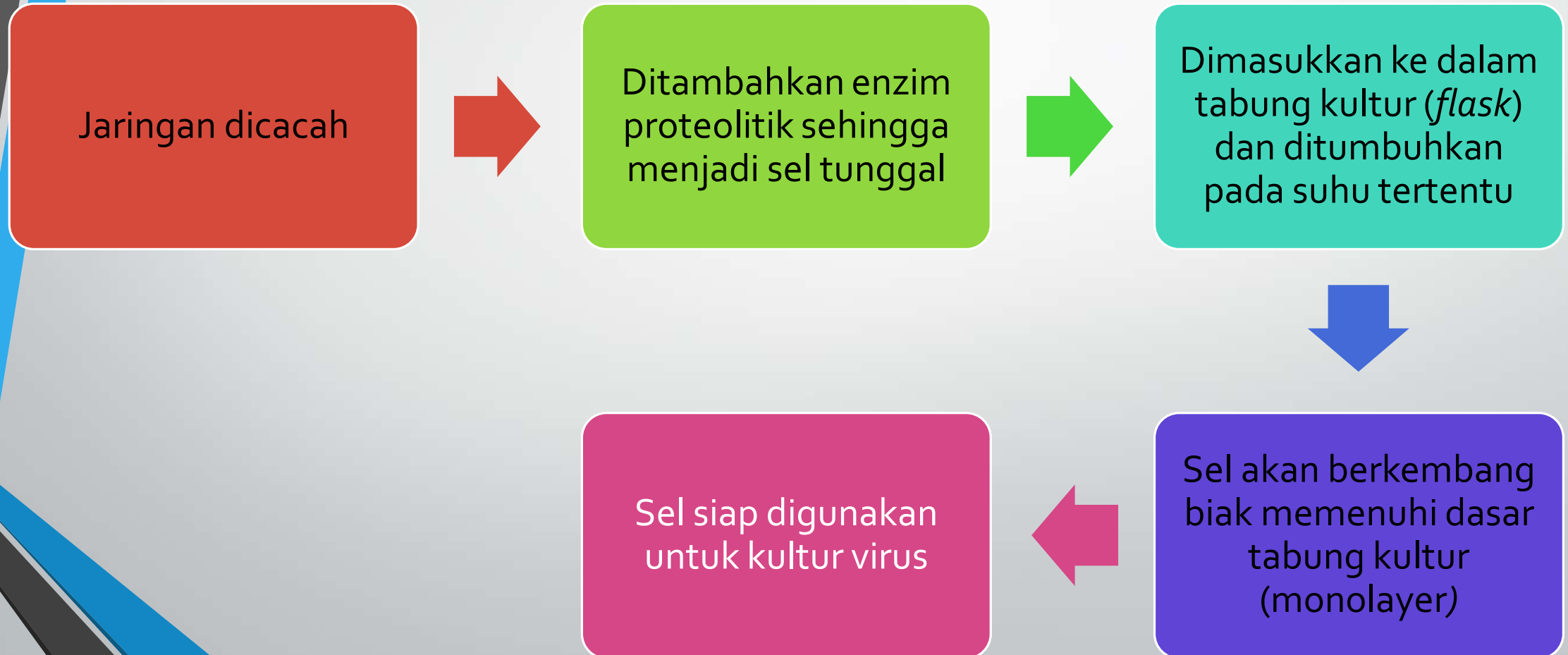
- Kultur Virus
- Secara serologi
- Secara biologi molekuler

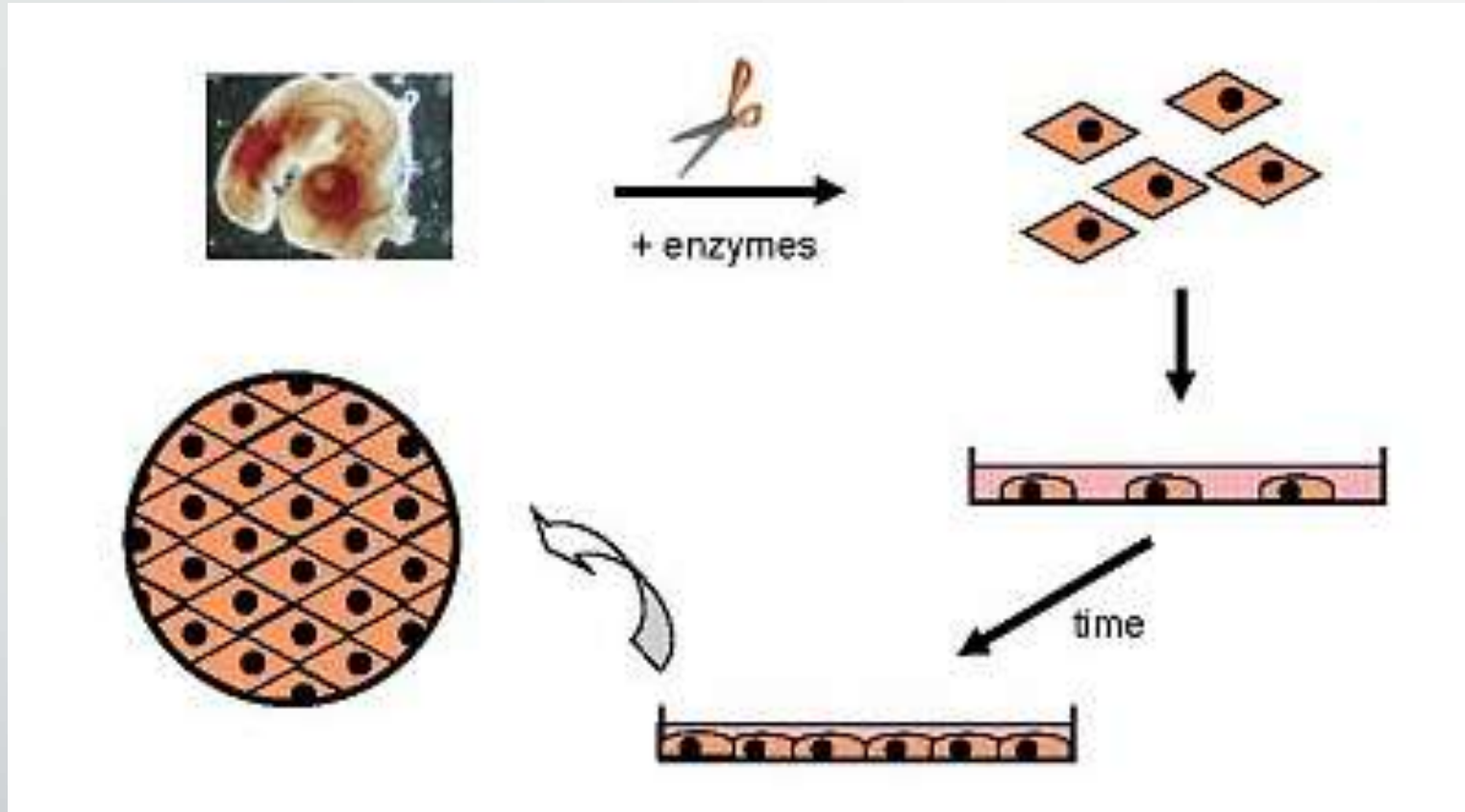
Kultur Virus

- Virus dapat dikultur secara in vitro
- Penanaman ini harus menggunakan sel hidup, menggunakan :
 1. Sel yang sengaja ditumbuhkan pada media tertentu
 2. Telur yang berembrio

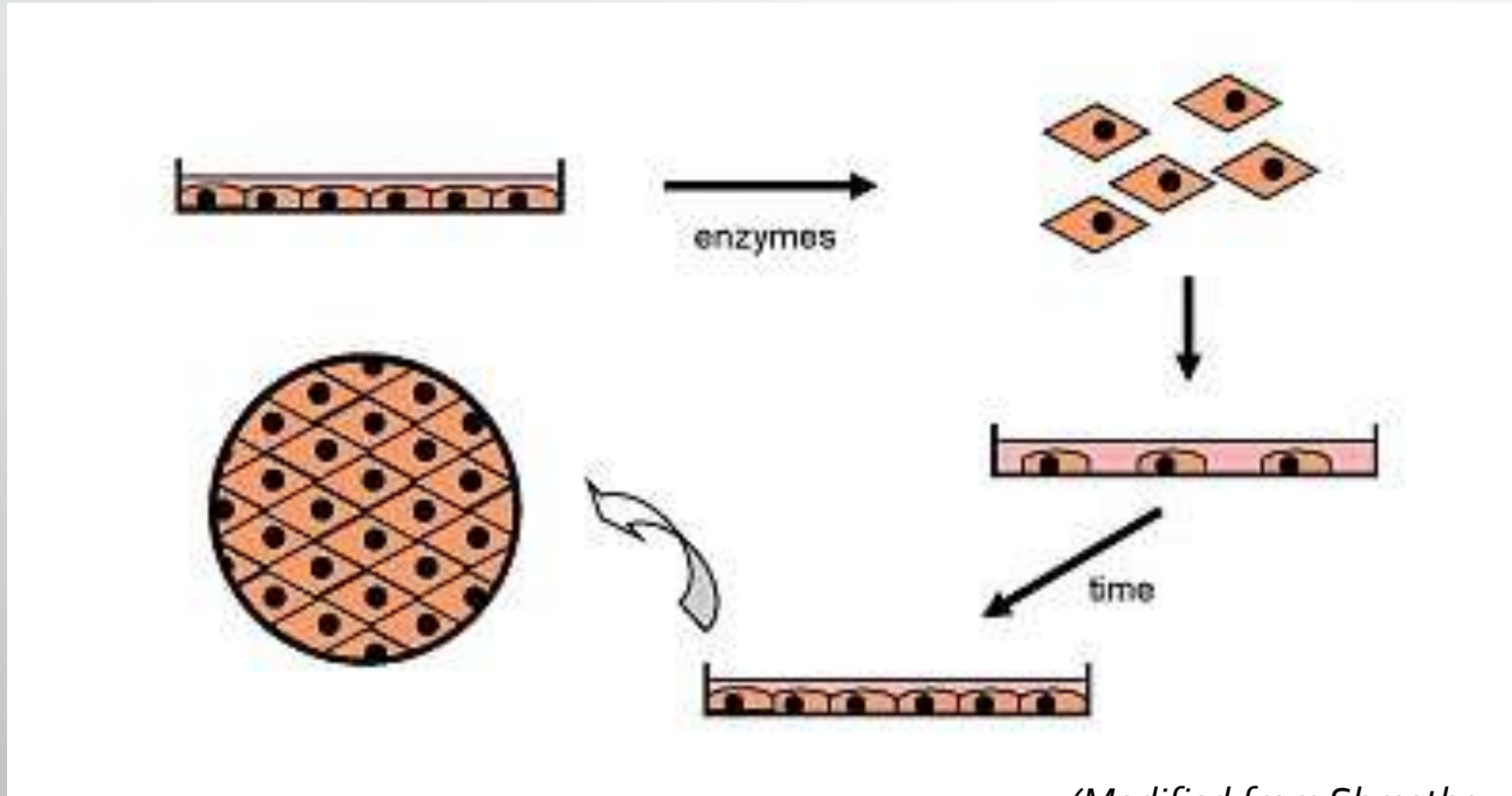


Kultur Virus pada Sel





(Modified from Shrestha, 2010)

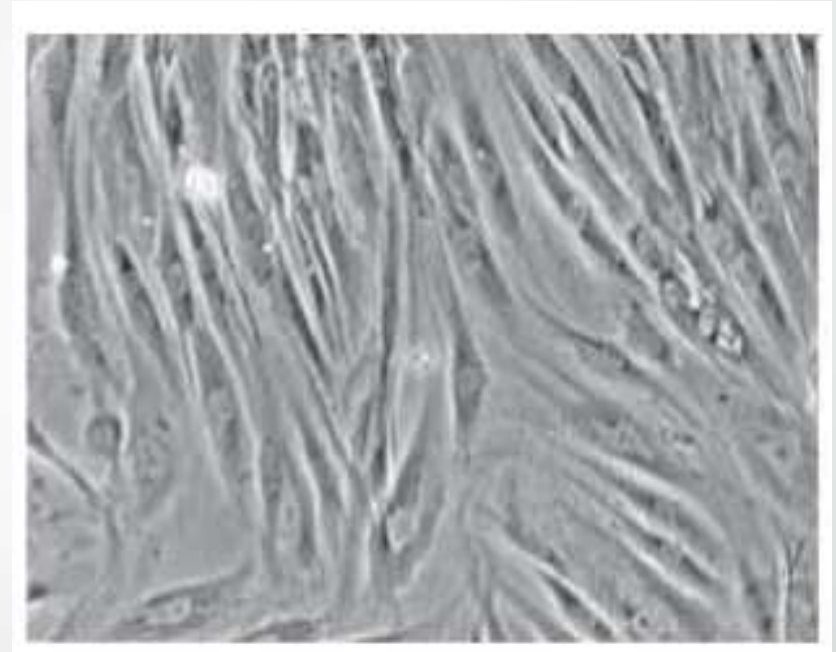


(Modified from Shrestha, 2010)

Tipe-tipe Kultur Sel

1. Kultur sel primer :

- Berasal dari jaringan hewan atau manusia, mis.ginjal primate, cairan amnion embrio manusia, embrio ayam, embrio mencit
- Dapat dikultur 5 – 20 subkultur
- Banyak digunakan untuk riset virologi atau produksi vaksin, mis.vaksin polio
- Digunakan dalam produksi vaksin pada manusia untuk menghindari kontaminasi gen onkogenik dari sel non primer (*continuous cell line*)



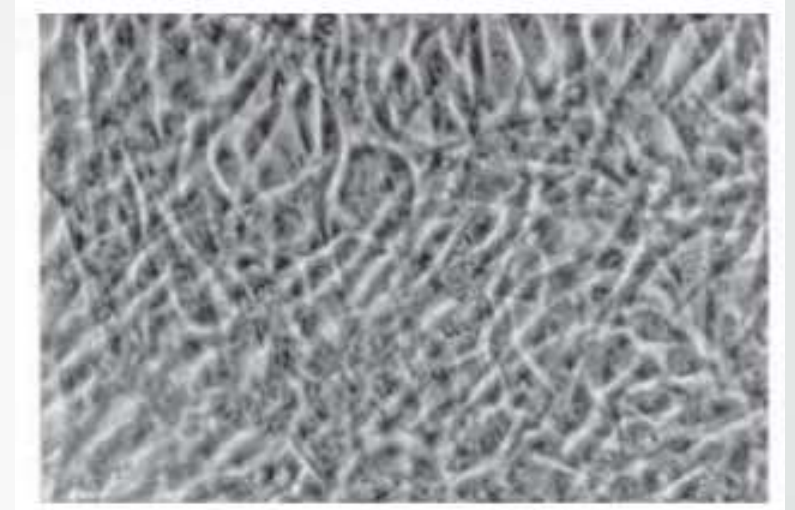
Sel monolayer yang berasal dari kulup organ genital pria

(Gonzales, Princeton University)

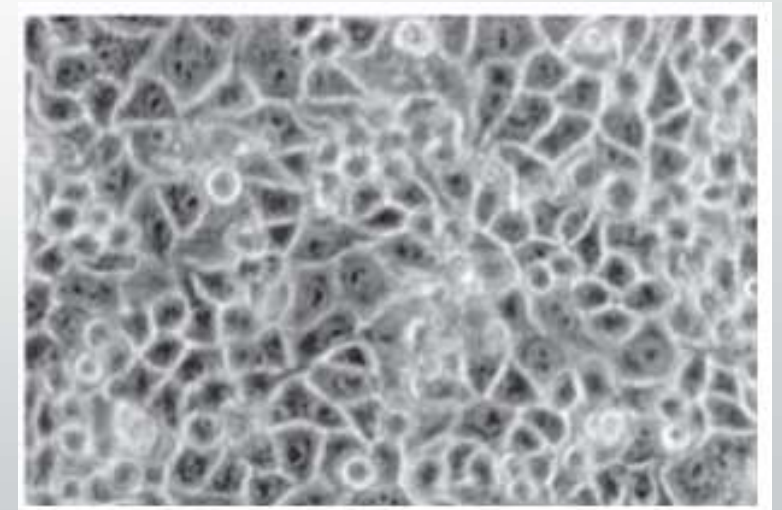
Tipe-tipe Kultur Sel

2. Continuous Cell Line

- Merupakan sel tunggal yang dapat membelah terus menerus dalam medium kultur
- Berasal dari sel tumor atau sel primer dengan perlakuan bahan kimia mutagen
- Kehilangan kemampuan berdiferensiasi menjadi jaringan atau organ tertentu
- Bersifat sebagai sel tumor dapat membelah terus menerus
- Contoh : sel HeLa, 3T3 (fibroblast mencit)



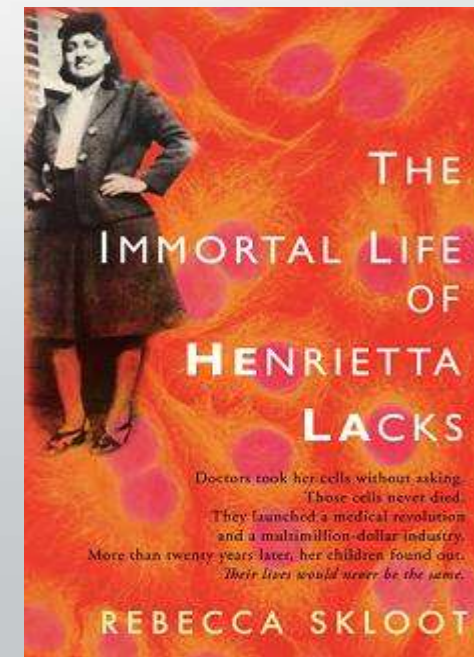
Sel 3T3



Sel HeLa

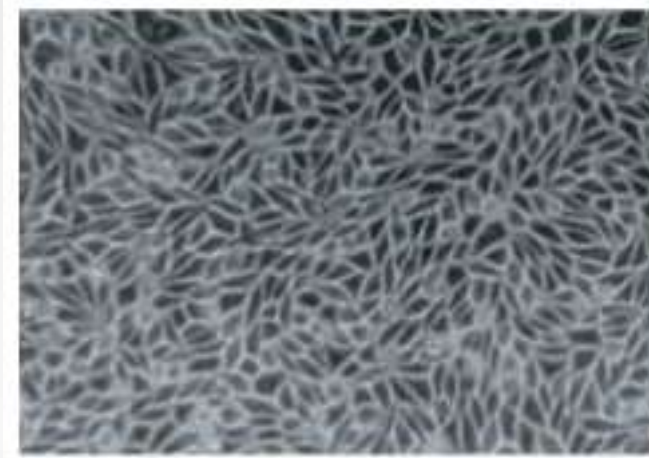
Hanrietta Lacks

- Seorang petani Afro-Amerika yang menderita adenokarsinoma pada serviks
- Sel tumornya diambil tanpa sepengetahuannya pada tahun 1951
- Sampai saat ini sel tsb tetap hidup (*immortal cell*) untuk riset vaksin polio, kloning, dll → dikenal dengan sel HeLa
- Keluarganya tidak mendapat kompensasi apapun

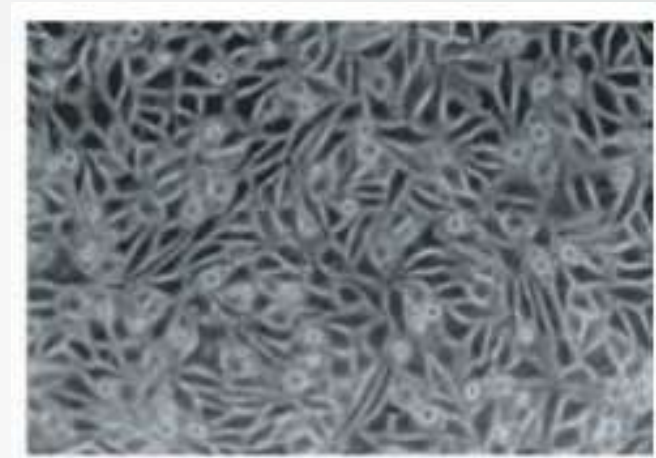


Hasil Kultur Virus

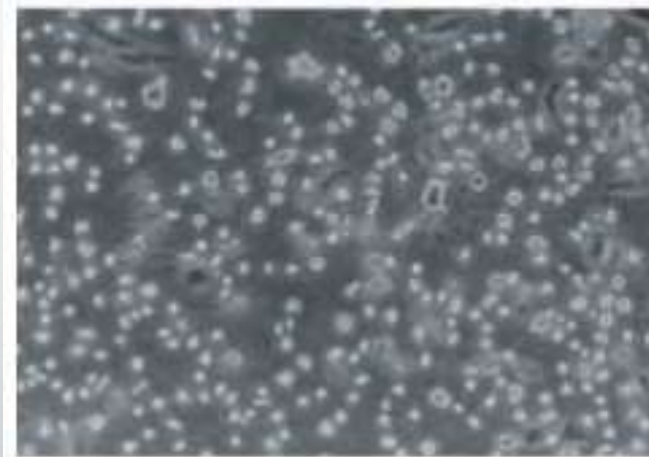
- Efek sitopatik → sel membulat dan terlepas dari flask kultur, lisis sel, pembesaran inti sel, membentuk **sinsitia**
- **Sinsitia** adalah beberapa sel yang berfusi membentuk sel yang besar



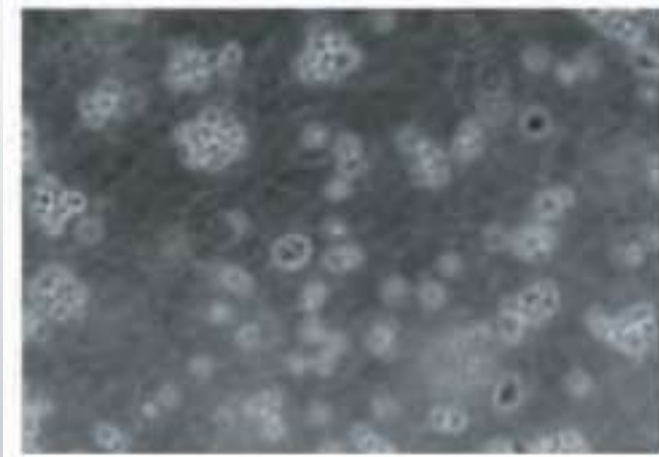
Tidak diinfeksi



Setelah 5,5 jam infeksi

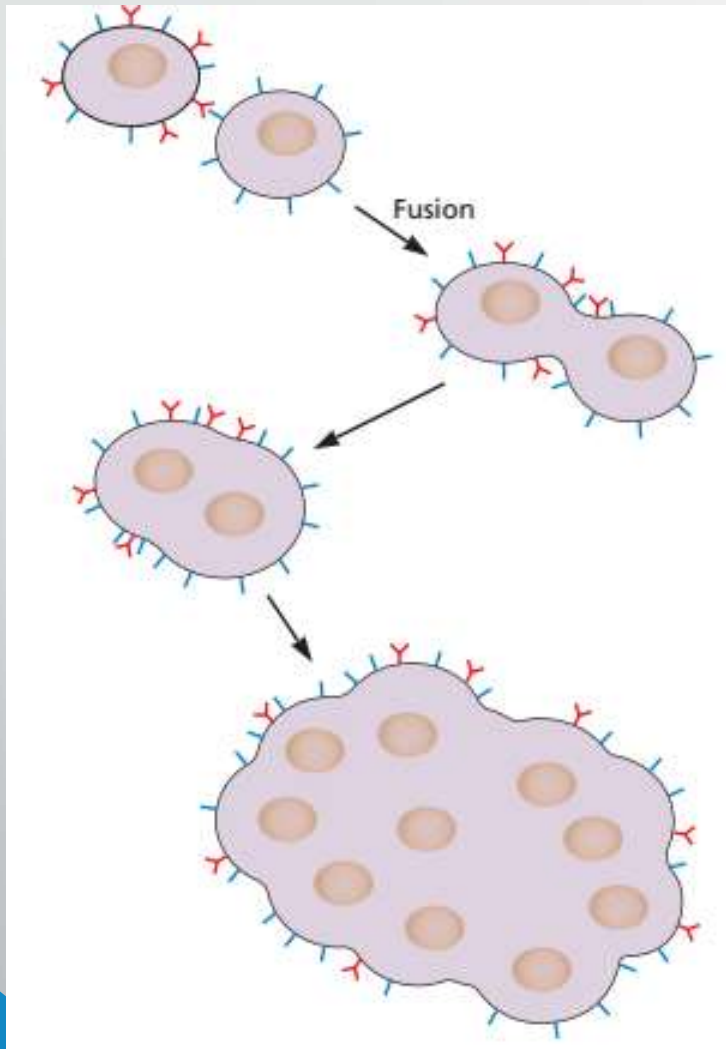


Setelah 8 jam infeksi



Setelah 24 jam infeksi

Sinsitia

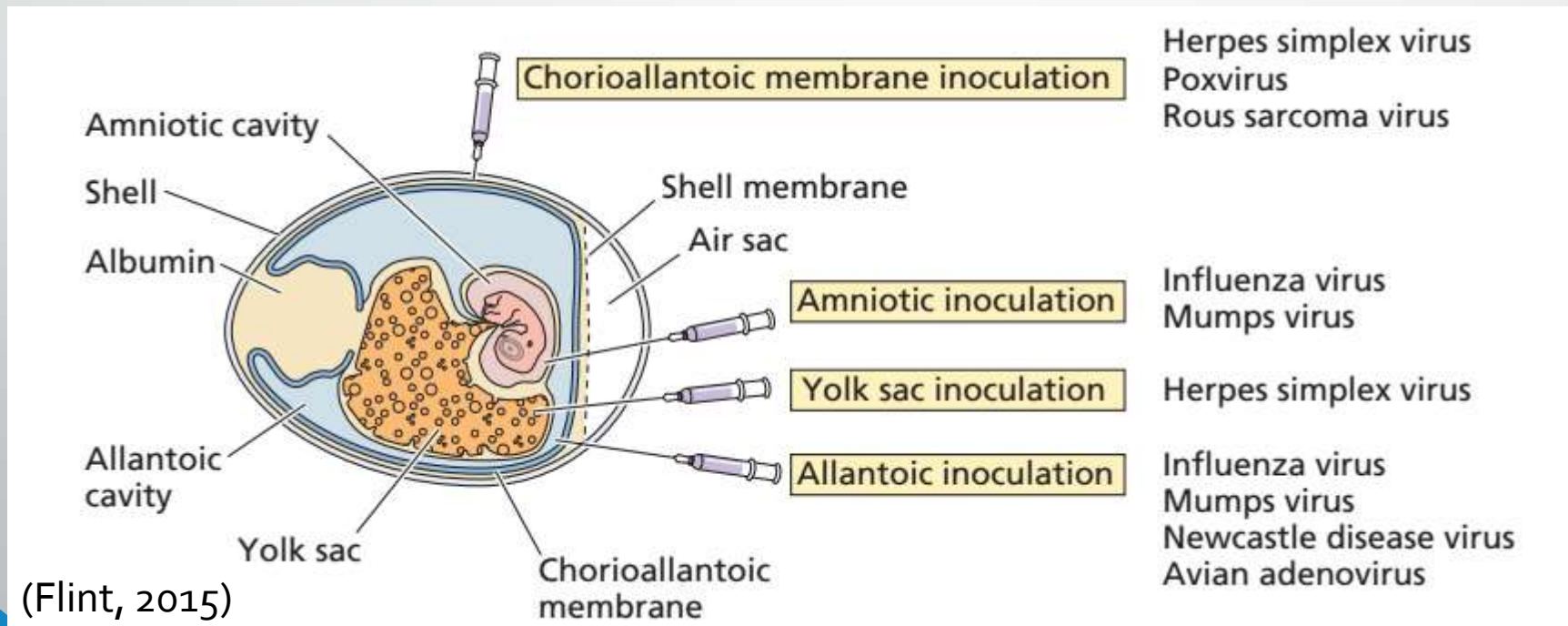


Sinsitia karena infeksi Murine Leukemia Virus
(tanda panah)

(Compans, Emory University School of Medicine)

Kultur Virus pada Telur Berembrio

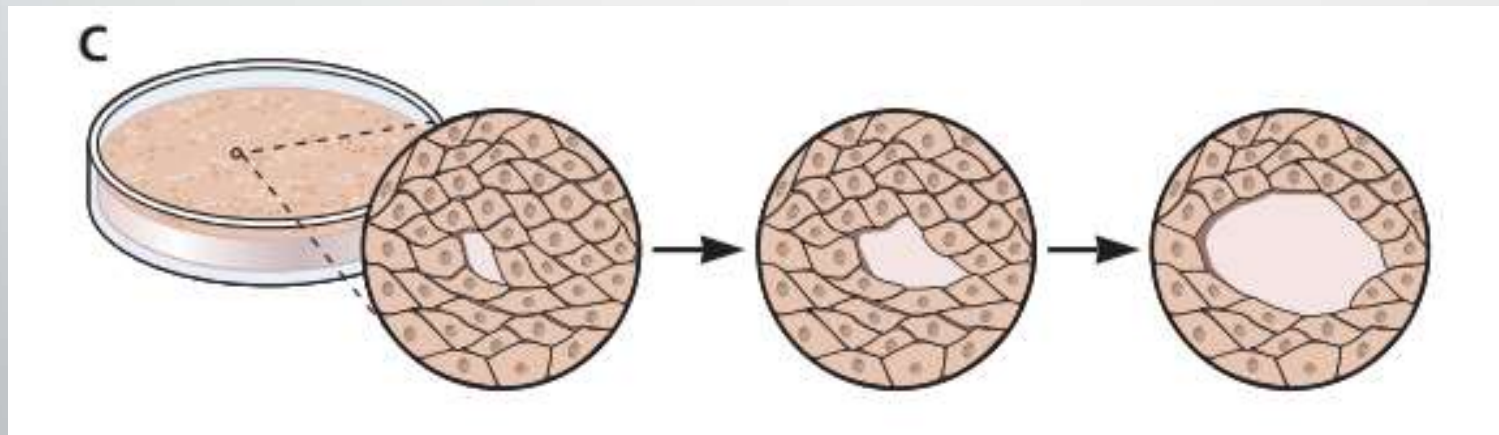
- Metode ini dahulu sering digunakan, sebelum ditemukan metode kultur sel
- Sekarang hanya digunakan untuk virus influenza
- Banyak digunakan untuk riset dan produksi vaksin





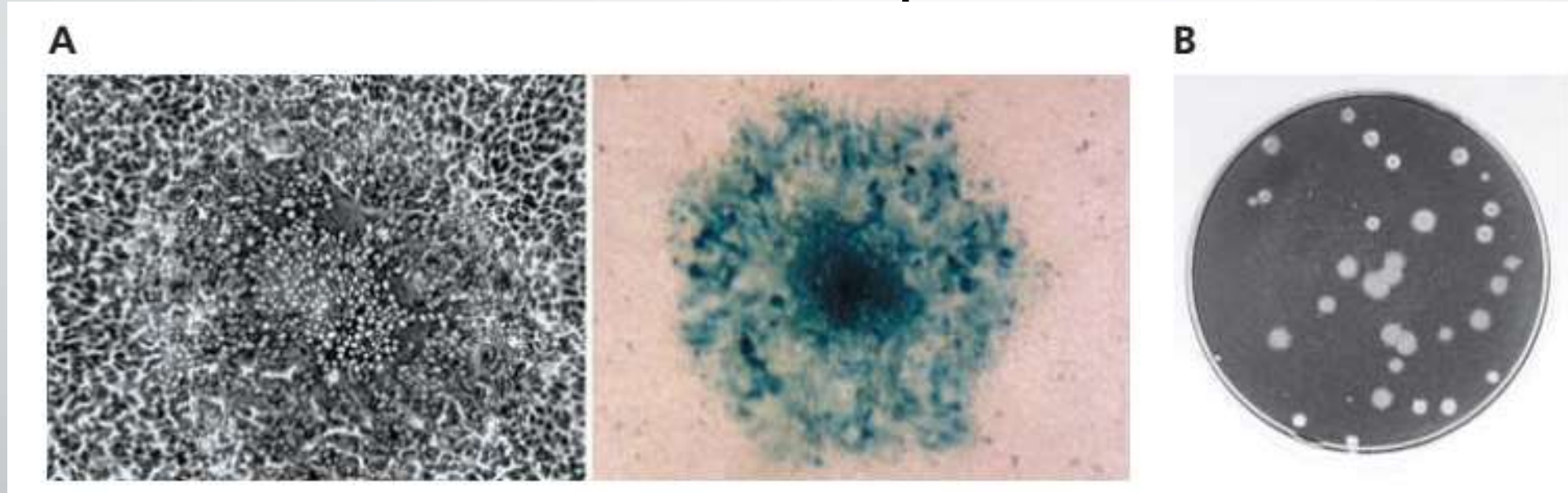
Plaque

- Adalah zona bening yang terbentuk pada uji Plaque Assay untuk mengukur **titer** virus
- Titer virus adalah jumlah virus pada sampel



(Flint, 2015)

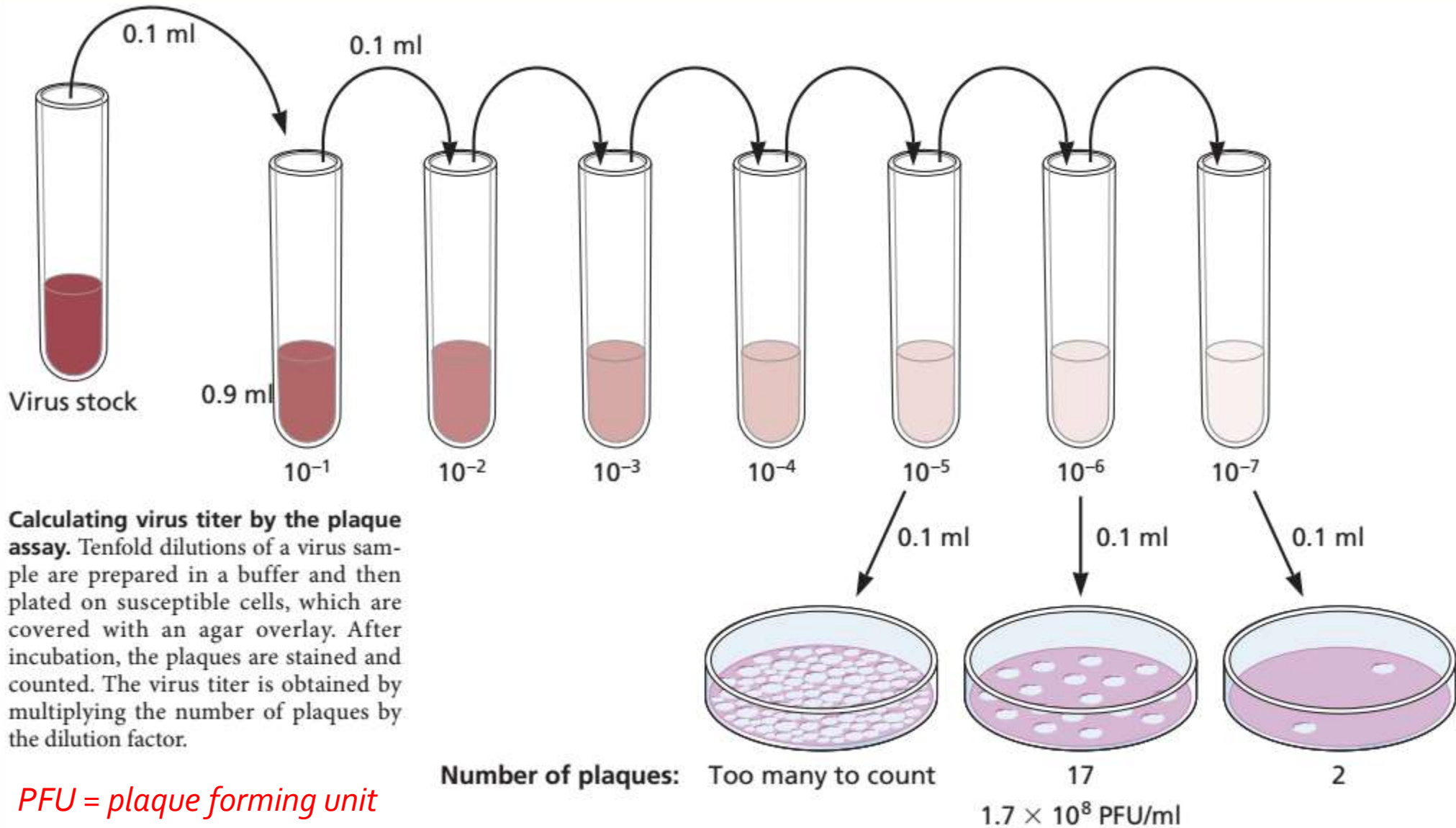
Plaque



(A) Plaque yang terbentuk dari infeksi pseudorabies virus pada sel, yang terwarnai dan terwarnai, (B) Plaque yang terbentuk dari poliovirus pada sel HeLa

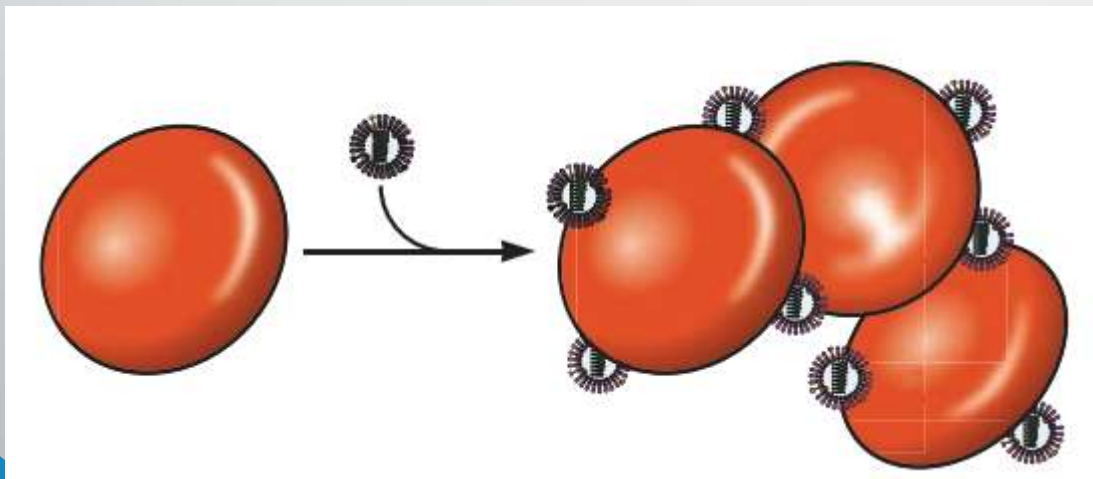
(Banfield, Princeton University)

Menghitung Titer Virus dengan Plaque Assay



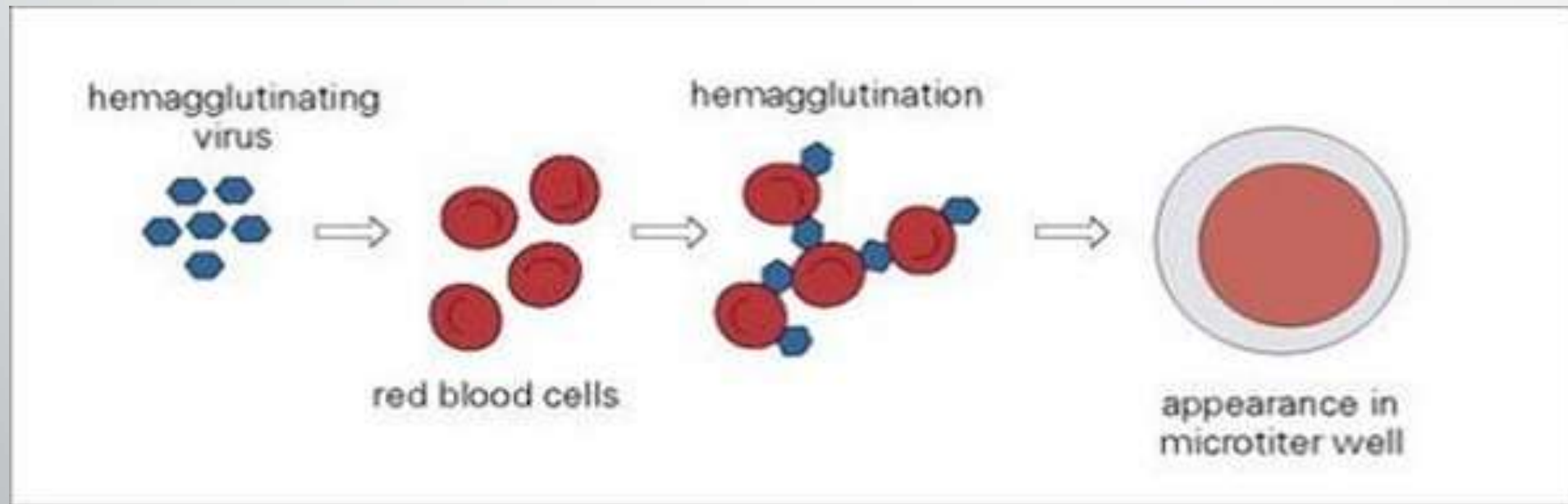
Deteksi Virus dengan Reaksi Hemaglutinasi

- Hemaglutinasi
- Virus **Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae dan Adenoviridae** menghasilkan protein yang berikatan dengan sel darah merah
- Menghasilkan sel darah merah yang berkelompok
- Uji ini melihat titer virus yang dapat menghasilkan hemaglutinasi



Virus yang dapat menghasilkan hemaglutinasi

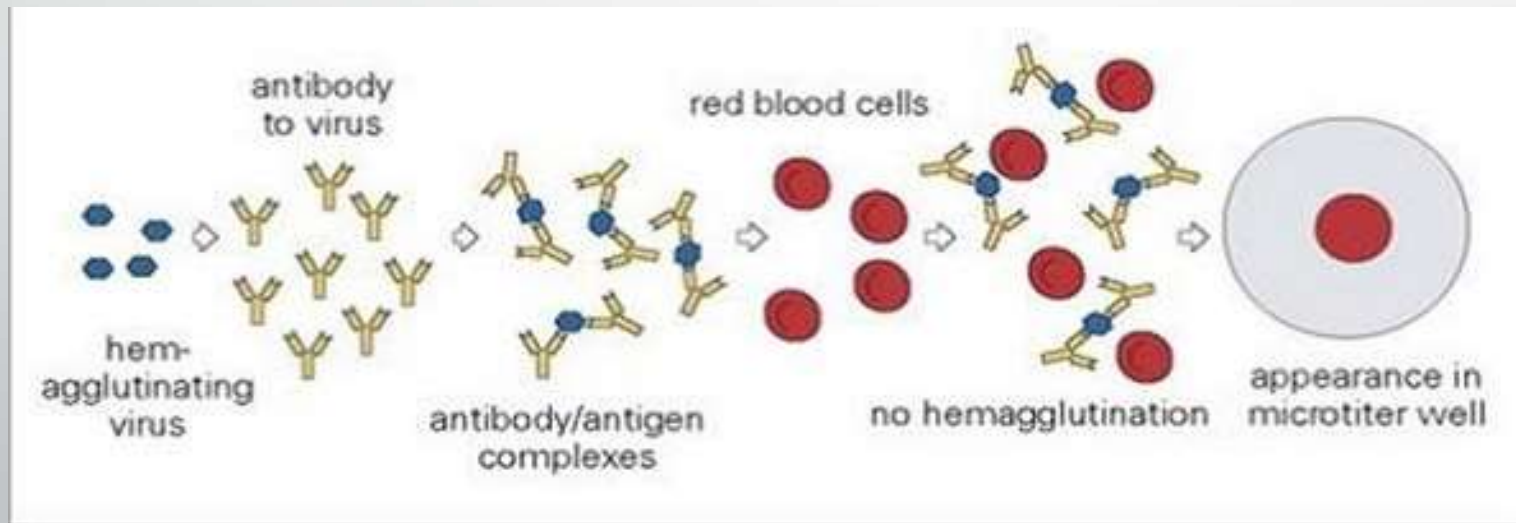
Reaksi Hemaglutinasi



Deteksi Virus dengan Serologi

1. Hambatan Hemaglutinasi

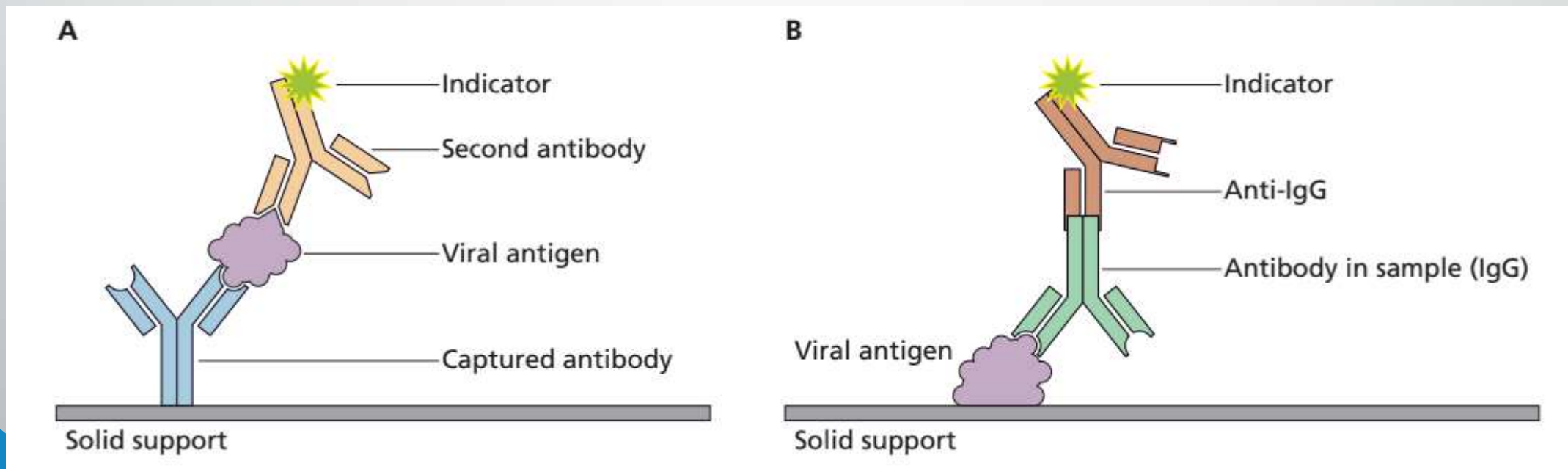
- Menggunakan antibodi yang menghambat virus melakukan hemaglutinasi



Deteksi Virus dengan Serologi

2. Reaksi Enzyme Immunoassay

- Menggunakan antibodi yang mengenali epitop virus atau antibodi terhadap virus
- Hasil ikatan ini kemudian terwarnai dengan adanya enzim yang terdapat pada antibodi



Deteksi virus

Deteksi antibodi terhadap virus

Deteksi Virus secara Biologi Molekular

1. Deteksi dengan PCR
2. Deteksi dengan High Throughput Sequencing → menggunakan *Next Generation Sequencing*