

Patogenesis Penyakit Rabies

Ibnu Rahmadani

Laboratorium Patologi Balai Veteriner Bukittinggi

Abstrak

Rabies merupakan salah penyakit zoonosis yang disebabkan oleh virus family *Rhabdoviridae* genus *Lyssavirus*. Penyakit ini bersifat neurotropik dan neuroinvasif. Penularan dari individu pengidap rabies ke yang lain melalui gigitan, cakaran. Virus rabies pada lokasi gigitan akan menuju sistem saraf tanpa bereplikasi ataupun bereplikasi dalam jumlah yang kecil. Dari lokasi gigitan virus menuju saraf perifer melalui neuromuscular junction. Dari saraf perifer, virus terbawa melalui aliran aksoplasma (*fast axonal transport*) secara retrograde menuju korda spinalis dan ganglion akar dorsal baik melalui saraf motoris ataupun sensoris juga terbukti virus berjalan secara anterograde menuju otot spindle disekitar korda spinalis cervicalis. Setelah berada pada pada sistem saraf perifer dan mengalami replikasi virus rabies menuju sistem saraf pusat secara retrograde melalui aliran akson (*axonal flow*) menuju sel neuron ganglion trigeminal dan brain stem yang merupakan lokasi awal replikasi virus pada sistem saraf pusat. Virus bereplikasi pada sistem saraf pusat dalam jumlah banyak sebelum menuju jaringan non saraf pada kelenjar saliva, sebelum ditularkan melalui air ludah ke hewan lain.

Kata kunci: Rabies, Patogenesis, Neurotropik

Afiliasi Penulis

Korespondensi

Balai Veteriner Bukittinggi

Ibnu Rahmadani, ✉ ibnu_bukittinggi@yahoo.co.id ☎ 08374334686

Pendahuluan

Rabies adalah salah satu penyakit zoonosis yang disebabkan oleh virus dari famili *Rhabdoviridae* genus *Lyssavirus*, negative single stranded RNA. Virus Rabies bersifat neurotropik dan neuroinvasif yang dapat menyebabkan encephalomyelitis akut dan paralisa pada hewan dan manusia (Jackson AC 1991). Virus rabies terdiri dari lima protein penyusun yaitu; dependent RNA Polymerase (L), Nukleoprotein (N), Fosfoprotein (P), Matrix Protein (M) dan Glikoprotein (G). Protein P, N, L bersama-sama membentuk kompleks ribonukleoprotein (RNP) terletak dalam nukleokapsid, sedangkan protein G dan M terletak pada amplop virus (Murphy FA *et al.* 1999).

Hampir semua mamalia dapat terinfeksi rabies, di Indonesia anjing, kucing dan kera merupakan vektor utama sedangkan diluar negeri beberapa hewan liar juga berperan penting antara lain ; serigala, musang, racon, anjing liar dan kelelawar. Virus rabies ditularkan dari hewan ke manusia melalui kontak langsung saliva, gigitan, cakaran, goresan atau jilatan pada kulit yang luka atau membran mukosa. Penularan melalui aerosol, transplantasi organ dan melalui susu yang berasal dari sapi positif rabies juga pernah dilaporkan.

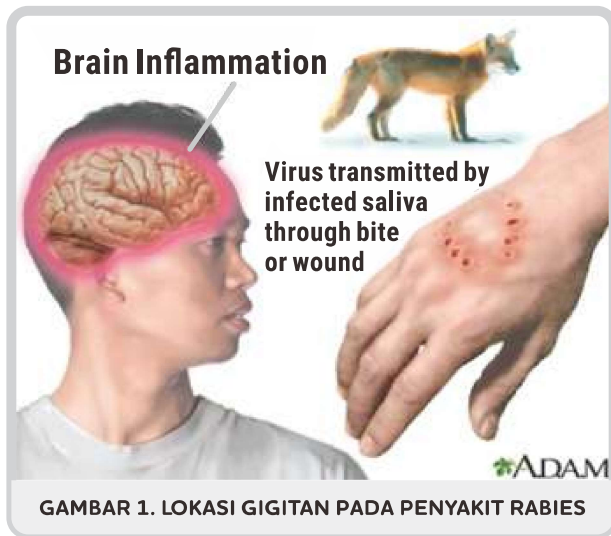
Pemahaman yang baik tentang patogenitas virus rabies sangat membantu dalam menentukan diagnosa dan terapi yang tepat jika terjadi kasus gigitan hewan yang diduga rabies (Jackson AC 2003). Perjalanan virus rabies meliputi awal

masuknya virus melalui gigitan hewan tersangka rabies di sekitar lokasi gigitan pada jaringan (otot, kulit) hewan, penyebaran virus dari lokasi gigitan menuju sistem saraf perifer, penyebaran virus menuju sistem saraf pusat, serta transmisi sentrifugal virus menuju organ selain saraf. Glikoprotein (G) berperan penting dalam patogenitas virus rabies dengan cara mengatur kecepatan perjalanan, penyebaran trans-synaptic serta replikasi virus, glikoprotein dapat berikatan dengan reseptor sel inang yang dapat menginduksi terbentuknya antibody (Dietzshold B *et al.* 1983).

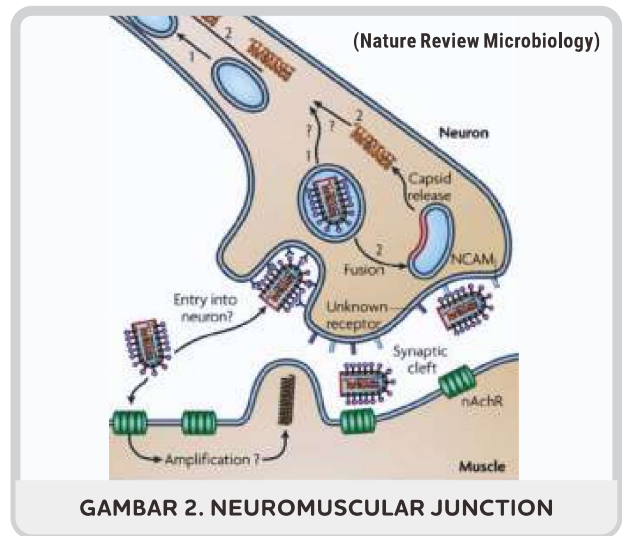
Menurut Pulmanusahakul R *et al.* (2008) selain glikoprotein (G), matrik protein (M) juga berperan dalam menentukan patogenitas virus rabies berkaitan dengan fungsi matrik protein dalam replikasi, transkripsi virus dan penyebaran antar sel.

Masuknya Virus Pada Lokasi Gigitan

Virus rabies masuk kedalam tubuh melalui gigitan, luka, goresan pada kulit ataupun membran mukosa yang terkena air liur hewan yang mengandung virus rabies, meskipun melalui jalan nafas, transplantasi organ juga pernah dilaporkan. Sering kali kasus gigitan pada hewan dan manusia terjadi pada otot anggota gerak baik kaki ataupun tangan, kadang kala dijumpai kasus gigitan pada bagian wajah dan kepala, perbedaan lokasi gigitan tentunya berpengaruh terhadap kecepatan virus rabies menuju sistem saraf pusat dan berbeda pula dalam penanganannya.



GAMBAR 1. LOKASI GIGITAN PADA PENYAKIT RABIES



GAMBAR 2. NEUROMUSCULAR JUNCTION

Penjelasan tentang keberadaan virus rabies pada lokasi gigitan telah banyak diterangkan oleh para peneliti dengan melakukan infeksi buatan virus CVS menggunakan berbagai hewan coba antara lain, mencit, tikus dan kera. Periode inkubasi pada infeksi rabies berkisar antara 2 minggu sampai beberapa bulan bahkan sampai tahunan. Otot pada lokasi gigitan merupakan jaringan dimana virus rabies bertahan selama masa inkubasi yang panjang sebelum menuju sistem saraf, virus rabies ditemukan pada *myosit* meskipun kadang-kadang juga ditemukan juga pada fibrosit (Charlton KM *et al.* 1997)

Virus mengalami replikasi terlebih dahulu pada serabut otot sebelum bergerak secara retrograde menuju akson sistem saraf perifer melalui neuromuscular junction (Park CH *et al.* 2006). Replikasi pada lokasi gigitan merupakan tahapan yang penting bagi virus untuk memperbanyak diri sebelum menuju sistem saraf, pada fase ini virus tidak langsung bereplikasi disekitar serabut otot tetapi terdapat fase penundaan bersifat laten

dan tidak menimbulkan terbentuknya respon imun (Charlton KM *et al.* 1997) serta tidak terjadi penyebaran virus pada serabut otot yang lain melainkan hanya terlokalisir pada otot di lokasi gigitan (Ugolini G. 2006), berbeda dengan pernyataan sebelumnya menurut Shankar V *et al.* (1991) tidak terjadi replikasi virus rabies pada otot di lokasi gigitan tetapi virus langsung menuju sistem saraf.

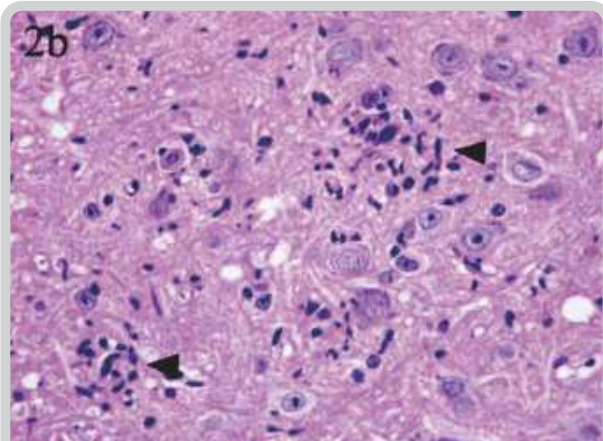
Virus rabies setelah bereplikasi/tidak pada otot (lokasi gigitan) kemudian melanjutkan perjalanan menuju sistem saraf perifer melalui neuromuscular junction (NMJ). Reseptor spesifik untuk virus rabies adalah nikotinik asetilkolin yang terletak pada neuromuscular junction (Lentz TL *et al.* 1982). Neuromuscular junction (NMJ) merupakan suatu bagian yang menginduksi rangsangan elektrik dari bagian distal terminal saraf motorik melalui neuromuscular cleft menuju post

junctional otot membran yang merangsang kontraksi otot (Fagerlund MJ & Eriksson LI 2009). Neuronal cell adhesion molecule (NCAM) dan p75 neurotrophin receptor (p75NTR) terbukti juga sebagai reseptor virus rabies (Thoulouze MI. 1998), beberapa komponen membran sel seperti gangliosida, fosfolipid juga berperan sebagai reseptor virus rabies. Partikel virus rabies kemudian berikatan dengan reseptor nikotinik asetilkolin (nAChR) pada neuromuscular junction yang terletak pada bagian atas atas lipatan yang merupakan perbatasan antara otot dengan saraf perifer kemudian memasuki saraf perifer.

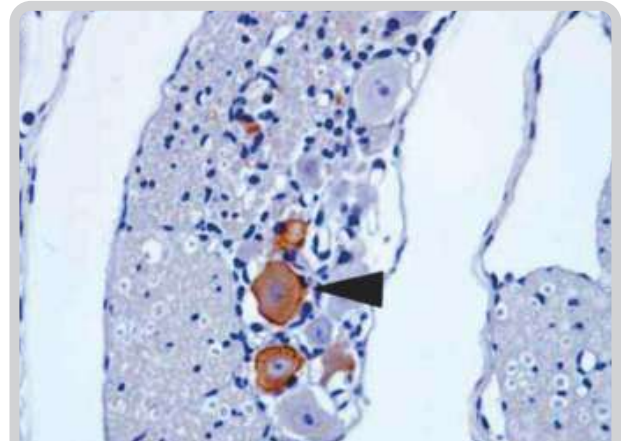
Penyebaran Virus Rabies pada Sistem Saraf Perifer

Apabila virus telah berada pada saraf perifer, maka virus terbawa melalui aliran aksoplasma (fast axonal transport) secara retrograde menuju korda spinalis dan ganglion akar dorsal baik melalui saraf motoris ataupun sensoris juga terbukti virus berjalan secara anterograde menuju otot spindle disekitar korda spinalis cervicalis (Park C-H *et al.* 2006 & Kojima D *et al.* 2008), dengan kecepatan 3 mm/jam (Tsiang H 1979), cara ini juga merupakan strategi virus untuk bergerak menuju sistem saraf pusat (Klingen Y *et al.* 2008). Jika virus terbawa melalui aliran akson pada saraf sensoris sel yang pertama kali dituju adalah ganglion akar dorsal dan cranial sedangkan jika terbawa oleh aliran akson pada saraf motoris neuron pada saraf motoris bagian ventral merupakan sel target, lumbar ke-2 dan ke-3 korda spinalis merupakan pintu masuk virus sebelum menyebar dari sel ke sel pada korda spinalis.

Pada saat mencapai sisten saraf perifer virus mengalami replikasi sebelum menuju sistem saraf pusat, berdasarkan penelitian Kojima D *et al.* (2008) dengan melakukan infeksi buatan pada mencit pada otot trisep didapatkan bahwa virus terdeteksi pada hari ke-4 setelah infeksi pada korda spinalis



Gb.3 Nekrosis spinal neuron & mikrogliosis. (Hari k3-7 PI IM, HE) (Park CH et al. 2006)



Gb. 4. Positif antigen rabies pada gangliocytes Dorsal Korda spinalis Spinal Ganglion Hari ke 7 PI (IHK) (Park CH et al. 2006)

lumbaris pada bagian grey matter dan ganglion akar dorsal. Pada hari ke-5 setelah infeksi didapatkan mencit mulai mengalami paralisa, dari pemeriksaan immunohistokimia didapatkan jumlah sel yang terinfeksi semakin meningkat hal ini diikuti peningkatan jumlah sel mikroglia dan astrosit dan limfosit T pada sel leptomeningen, sebagian besar sel limfosit T dan sebagian kecil mikroglia mengalami apoptosis.

Percobaan secara invitro dengan melakukan inokulasi virus CVS pada kultur sel saraf motorik korda spinalis embrio tikus menunjukkan bahwa sel saraf motorik lebih tahan terhadap sitolisis dan apoptosis jika dibandingkan hipokampus, peningkatan jumlah virus dan aktivasi respon imun pada korda spinalis dan sel ganglion akar dorsal meskipun sedikit didapatkan kerusakan pada otak menyebabkan disfungsi lokomosi motorik saraf motorik korda spinalis yang bertanggung jawab terhadap timbulnya manifestasi paralisa (Park CH et al. 2006, Guigoni C & Patrice C 2002),

Penyebaran Virus Pada Sistem Saraf Pusat

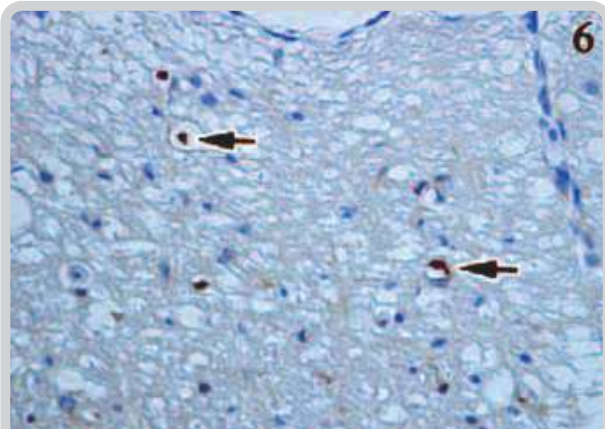
Setelah berada pada pada sistem saraf perifer dan mengalami replikasi virus rabies menuju sistem saraf pusat secara retrograde melalui aliran akson (axonal flow) menuju sel neuron ganglion trigeminal dan brain stem yang merupakan lokasi awal replikasi virus pada sistem saraf pusat, menurut Shankar V et al. (1991) virus pertama kali terdeteksi dan bereplikasi pada ganglion trigeminal 16-18 jam setelah inokulasi secara intramuskular pada otot maseter, dengan asumsi waktu yang diperlukan untuk penetrasi dan absorpsi selama 1-2 jam, siklus replikasi selama 12 jam.

Pada percobaan yang dilakukan oleh Park CH et al. (2006) dengan melakukan inokulasi CVS pada otot trisep kanan, antigen virus pertama kali ditemukan bersamaan dengan munculnya gejala paralisa yaitu pada hari ke -5 pos inokulasi pada brain stem, sel piramidal serebral kortek, talamus dan sel

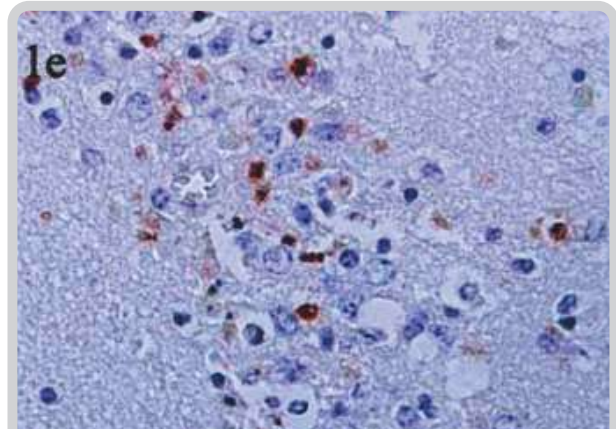
purkinje serebelum, sedangkan pada sel piramidal hipokampus baru ditemukan antigen virus pada hari ke-7, sedangkan setelah inokulasi intraserebral antigen virus pertama kali ditemukan pada hari ke-2 setelah infeksi pada sel piramidal hipokampus, dan serebral kortek, sedangkan antigen virus ditemukan pada talamus, brain stem dan korda spinalis pada hari ke-4 setelah infeksi mulai muncul gejala kelemahan pada anggota gerak, ataksia dan antigen virus mulai ditemukan pada kortek serebri, hipokampus, talamus, brain stem dan korda spinalis, inti sel mengalami piknosis, fragmentasi dan sitoplasma menyusut, sel radang limfosit mulai ditemukan disekitar leptomeninges dan terlihat mengalami apoptosis.

Inokulasi virus CVS secara intra okular (IO) pada mencit (Sinchaisri TA et al. 1992) antigen virus ditemukan pertama kali pada hari ke-3 setelah infeksi pada sel ganglion dan cabang okular nervus trigeminal, sedangkan pada hari ke-5 mulai ditemukan antigen virus pada serebelum, serebrum, dan korda spinalis, hal ini berarti virus menyebar pertama kali melalui ruangan bagian posterior mata menuju otak melalui sel ganglion pada nervus trigeminal tanpa melalui nervus optikus dengan tujuan akhir seluruh bagian dari otak. Pada inokulasi secara intra okular sel purkinje serebelum merupakan bagian pertama dari sistem saraf pusat yang terdeteksi adanya virus dan ditemukan virus dalam jumlah yang banyak sampai fase akhir infeksi, sedangkan antigen virus ditemukan di hipokampus pada fase akhir infeksi dalam jumlah yang sedikit, sehingga bisa dijadikan pertimbangan pemilihan organ untuk keperluan diagnosa rabies pada rute infeksi intra okular.

Pada infeksi alam virus rabies (street rabies virus) infeksi pada sistem saraf pusat hanya menimbulkan sedikit perubahan neuropatologi tanpa adanya kematian sel, hal ini dikarenakan gejala saraf pada penyakit rabies lebih



Gb. 5 Sel immunopositif Cleaved caspase-3 Korda Spinal Cervicalis (White Matter) hari Ke 9 PI IM (Kojima D et al. 2010)



Gb. 6. Hipocampus (TUNNEL) Hari ke-4 PI IC TUNNEL Positif sel Piramidal neuron (Park CH et al. 2006)

disebabkan karena disfungsi neuron daripada kematian sel (Jackson AC 2002). Apoptosis atau kematian sel terprogram berperan penting dalam menentukan patogenesis virus rabies. Sel-sel neuron pada kortek serebrum, hipokampus, talamus, sel purkinje serebelum sangat rentan terjadi apoptosis pada inokulasi CVS intraserebral jika dibandingkan dengan sel purkinje saraf motorik bagian spinal, hal ini berbeda jika inokulasi secara intra muskular sel saraf perifer lebih reaktif terhadap apoptosis jika dibandingkan sel saraf pada sistem saraf pusat, hal ini menunjukkan bahwa berbagai sel saraf dapat terinfeksi virus rabies tetapi mekanisme dalam menyebabkan kematian sel berbeda-beda (Kojima D et al. 2010).

Infeksi virus rabies menyebar secara cepat dalam sistem saraf pusat dengan cara antar neuron (cell to cell spread), meskipun neuron merupakan sel utama dalam infeksi virus rabies leptomeningen, ependym, oligodendrosit dan astrosit juga dapat terinfeksi. Saat virus menyebar pada sistem saraf pusat juga terjadi penyebaran virus sentrifugal secara simultan melalui akson perifer sehingga menyebabkan infeksi pada berbagai jaringan termasuk rongga mulut, dan kelenjar saliva.

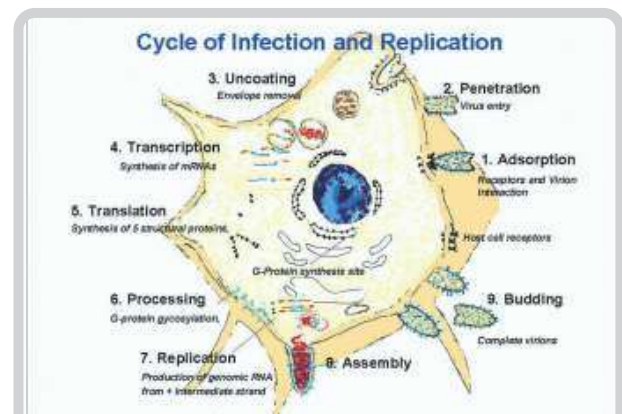
Penyebaran Virus Rabies pada Kelenjar Saliva

Virus rabies bergerak dari sistem saraf pusat secara pasif dengan gaya sentrifugal melalui aksoplasma yang sama seperti gaya sentripetal menuju saraf eferen pada sistem saraf otonom ke kelenjar saliva dan kelenjar lakrimal, kulit, jantung serta beberapa organ yang lain. Jumlah virus pada kelenjar saliva dapat mencapai 1000 kali lebih besar daripada yang didapatkan pada otak. Infeksi alami virus rabies pada musang titer virus tertinggi terdapat pada kelenjar submandibula, titer sedang didapatkan pada kelenjar parotid, titer virus rendah didapatkan pada kelenjar sublingualis. Antigen pada kelenjar submandibula tersebar luas pada sel-sel epitelium, setelah

terjadi replikasi virus pada sel acinar mukogenik maka virus disalurkan saliva dan siap untuk ditularkan pada host yang lain (Charlton KM et al. 1983).

Replikasi Virus Rabies

Infeksi virus dimulai ketika tonjolan protein G virus berinteraksi dengan membran sel inang. Protein G akan terikat pada reseptor nikotik asetilkolin (nACh) sehingga virus mulai menyerang dan menginfeksi sel saraf. Absorpsi virus kedalam sel melalui pinositosis. Sekali didalam sel virus berkumpul dalam endosom dan dengan cepat akan menurunkan pH, saat pH berubah konformasi protein G berubah dan menyebabkan membran viral berfusi dengan membran endosom serta dilepaskannya protein RN kedalam sitoplasma, protein viral dan RNA masuk kedalam sitoplasma. Protein-L akan mentranskripsi 5' mRNA dari genom RNA menggunakan nukleotida bebas dari sitoplasma sel inang. Monosistronik mRNA adalah ujung 3' bertudung dan ujung 5' mengalami poliadenilasi yang akan ditranslasi menjadi lima macam protein viral yaitu protein N, P, M, G, L di dalam ribosom bebas.



Gambar. 7. Siklus Infeksi dan Replikasi Virus Rabies (CDC, 2008)

Protein juga mengalami modifikasi pasca translasi, meliputi glikolisasi protein-G dan fosforilasi protein N. Meskipun pada awalnya protein G disintesis dalam ribosom bebas tetapi sintesis secara lengkap dan pemrosesannya terjadi didalam retikulum endoplasmik dan apparatus golgi. Rasio intraseluler leader-RNA menjadi p[rotein N nakan mengatur proses dari transkripsi ke replikasi, jika perubahan ini diaktivasi, maka replikasi genom dimulai. Tahap awal replikasi adalah sintesis full-length copies (plus strand) genom virus. Polimerasi viral memasuki sisi tunggal ujung -3' genom dan memulai mensintesis full-length copy genom. Plus strand RNA bertindak sebagai template untuk sintesis full-length negative strand genom. Semua komponen viral dikumpulkan dalam satu lokasi sitoplasma yang dapat terlihat dengan pewarnaan pada diagnostik sebagai Negri bodies. Selama proses peraitan kompleks N-P-L menyelimuti negative strand RNA menjadi protein RN dan protein M sebagai kapsul atau matriks yang mengelilingi protein RN. Komplek protein RN-M bermigrasi ke dalam area plasma membran yang mengandung protein G dan protein M akan membelitnya. Komplek protein RN-M kemudian mengikat protein G dan virion akan bertunas pada membran plasma. Virus kemudian menyebar dari sel ke sel didekatnya. Di dalam sel neuron virus menyebar dengan sangat cepat, partikel virus secara sederhana dipindahkan sepanjang akson sebelum proses pertunasan, ini merupakan alasan mengapa penyakit dapat menyebar dengan cepat dari saraf tepi menuju saraf pusat.

Kesimpulan

1. Neuroinvasif dan neurotropik merupakan sifat penting virus rabies meskipun virus ini dapat juga berkembang pada organ non saraf.
2. Virus rabies ditransmisikan pada lokasi gigitan di daerah perifer, setelah melewati akson terminal kemudian bergerak secara retrograde melalui aliran aksoplasma menuju sistem saraf perifer kemudian menuju sistem saraf pusat dan bergerak secara sentrifugal menuju kelenjar saliva dan organ non saraf lainnya
3. Virus rabies mengalami replikasi / tidak pada otot di sekitar lokasi gigitan.
4. Patogenesis virus rabies ditentukan oleh protein G dan kemampuannya dalam menginduksi apoptosis.

Daftar Pustaka

Charlton KM, Davis NS, Casey GA, Wandeler AI. 1997. The long incubation period in rabies: delayed progression of infection in muscle at the site of exposure. *Acta Neuropathol.* 94;73-77.

Charlton KM, Casey GA, Campbell JB. 1983. Experimental rabies in skunks: mechanisms of infection of the salivary glands. *Can J Comp Med.* 47:363-369.

Charlton WW, Mc Gavin MD. 2005. *Special veterinary pathology second edition.* Missouri. Miosby.

Chun-Ho P, Kondo M, Inoue S, Noguchi A, Oyamada T, Yoshikawa H, Yamada A. 2006 The histopathogenesis of paralytic rabies in six-week-old C57BL/6J mice following inoculation of the CVS-11 strain into the right triceps surae muscle. *J. Vet. Med. Sci* 68(6): 589-595

Dietzschold B et al. 1983. Characterization of antigenic determinant of the glycoprotein that correlates with pathogenicity of rabies virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 80; 70-74.

Fagerlund MJ, Eriksson LI. 2009. Current concept in neuromuscular transmission. *British Journal of Anaesthesia* 103;108-144 (7).

Gaudin Y, Tuffereau C, Segretain D, Knossow M, Flamand A. Reversible conformational changes and fusion activity of rabies virus glycoprotein. *J. Virol.* 65;4853-4859.

Guigoni C, Coulon P. 2002. Rabies virus is not cytolytic for rat spinal motoneurons in vitro. *Journal of NeuroVirology* 8: 306-317

Jackson AC. 2002. Rabies pathogenesis. *Journal of Neurovirology* 8;267-269.

Klingen Y, Conzelmann KK, Finke S. 2008. Double-labelled rabies virus; live tracking on enveloped virus transport. *J. Virol.* 28;237-245.

Kojima D, Park C-H, Yusuke S, Satoshi I, Noguchi, Oyamada T. 2009. Pathology of the spinal cord of C57BL/6J mice infected with rabies virus (CVS-11 Strain). *J. Vet. Med. Sci.* 71(3): 319-324

Kojima D et al. 2010. Lesions of the central nervous system induced by intracerebral inoculation of 3 BALB/c mice with rabies virus (CVS-11). *J. Vet. Med. Sci.*

Lentz TL, Thomas GB, Abigail LS, Joan C, Gregory HT. 1982. Is acetylcholine receptor a rabies virus receptor?. *Science* 215; 182-184.

Park CH, Kondo M, Inoue S, Noguchi A, Oyamada T, Yoshikawa H, Yamada A. 2006. The Histopathogenesis of paralytic rabies in six-week-old C57BL/6J mice following inoculation of the CVS-11 strain into the right triceps surae muscle. *J. Vet. Med. Sci.* 68(6); 589-595.

Pulmanausahakul R, Li J, Schnell MJ, Dietzschold B. 2008. The Glycoprotein and matrix protein of rabies virus affect pathogenicity by regulating viral replication and facilitating cell-to-cell spread. *J. Virol.* 82;2330-2338

Shankar V, Dietzschold, Koprowsky H. 1991. Direct entry of rabies virus into central nervous system without prior local replication. *J. Virol* 65: 2736-2738.

Thoulouze MI et al. 1998. The Neuronal cell adhesion molecule is a receptor for rabies virus. *J. Virol.* 72(9); 7181-7190.

Ugolini G. 2006 Use of rabies as a transneuronal tracer of neuronal connection; implication for the understanding of rabies pathogenesis. *J. Comp. Neurol*