

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Virus *Measles*

2.1.1 Deskripsi Virus *Measles*

Virus Campak atau yang biasa disebut Virus *measles* dapat menyebabkan penyakit Campak, Penyakit ini sangat menular dan akut.(Kemenkes RI-2012).

2.1.2 Taksonomi Virus *Measles*

Virus *Measles* secara umum mempunyai urutan klasifikasi sebagai berikut :

Phylum : *Negarnaviricota*

Class : *Monjiviricetes*

Ordo : *Mononegavirales*

Family : *Paramyxoviridae*

Sub Family : *Paramyxovirinae*

Genus : *Morbilivirus*

Species : *Measles Morbillivirus* (Rantam-2005; Halim-2016; Moss-2017)

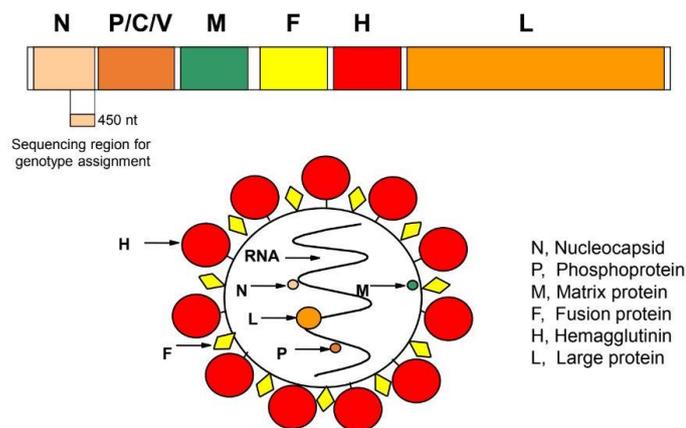
2.1.3 Morfologi Virus *Measles*

Virus *measles* merupakan virus RNA untai tunggal negatif tidak bersegmen mempunyai selubung (Heymann-2009). Termasuk ke dalam famili Paramyxoviridae dan genus Morbillivirus. Bentuk virion *measles* adalah *pleomorfik* dan umumnya *spherical* / sferik (bulat) terdiri atas nukleokapsid berbentuk heliks yang dikelilingi oleh selubung virus. Rata-rata diameter virion

150 nm dari variasi ukuran sekitar 100-250 nm (Moss-2017). Genom virus *measleas* mengkode enam jenis protein struktural utama, 2 buah glikoprotein transmembran, Protein H (hemaglutinin) dan protein F (fusi), 1 buah protein bagian dalam membran protein matriksberbasis membran M, Protein nukleokapsid (N), Fosfoprotein (P), dan protein polimerase besar / Large (L) (Gambar 2.1.). Protein F dan H mengalami glikolisis sedangkan protein M tidak. Protein F bertanggung jawab terhadap fusi antara virus dengan membran sel hospes, yang kemudian diikuti dengan penetrasi (virus memasukkan materi genetic) dan hemolisis (penguraian sel darah merah dimana hemoglobin akan terpisah dari eritrosit) Protein H bertanggung jawab pada hemaglutinasi (daya pengikatan antigen virus dengan eritrosit) perlekatan virus, adsorpsi dan interaksi dengan reseptor di permukaan sel hospes. Protein F dan H bersama-sama bertanggung jawab pada fusi virus dengan membrane sel dan membantu masuknya virus. Sedangkan protein M berinteraksi dengan nukleo kapsid berperan pada proses maturasi virus (Moss-2017).

Protein P banyak ditemukan pada sel yang terinfeksi, tetapi di dalam virus, protein ini merupakan komponen yang sangat kecil dan sangat sensitif terhadap enzim proteolitik. Gen P virus campak mengkode 3 jenis protein. Dua protein yaitu, protein P dan protein C dikode oleh mRNA yang sama, tetapi di translasikan menggunakan inisiator kodon methionin yang berbeda dalam *reading frame* (kerangka baca) yang tumpang tindih. Protein V dikode dari transkrip yang terpisah menggunakan inisiator methionin protein P. Replikasi virus campak terjadi di dalam sitoplasma sel yang diinfeksi dan tidak tergantung pada fase nukleus (Setiawan-2006)

Protein N berfungsi sebagai *template* untuk transkripsi dan replikasi. Protein L merupakan protein yang sangat sedikit, berbanding terbalik dengan protein N, Namun berukuran paling besar (240 KDa) yang berfungsi untuk menyintesis mRNA. Gen P mengkode tiga jenis protein yaitu protein P, C, dan V yang berperan dalam proses transkripsi dan replikasi (Setiawan 2006).



Gambar 2.1. Genom virus *measles* [Sumber : WHO 2007]

2.1.4. Karakter Virus *Measles*

Virus Campak adalah organisme yang tidak memiliki daya tahan yang kuat, apabila berada diluar tubuh manusia virus Campak akan mati. Pada temperatur kamar virus Campak kehilangan 60% sifat infektisitasnya selama 3 – 5 hari. Tanpa media proteinvirus Campak hanya dapat hidup selama 2 jam dan hancur oleh sinar ultraviolet, tidak aktif oleh panas, cahaya, pH asam, eter dan tripsin (enzim). Virus Campak termasuk mikroorganisme yang bersifat ether labile karena selubungnya terdiri dari lemak. Virus tetap aktif 34 jam pada temperature kamar, 15 minggu di dalam pengawetan beku, minimal 4 minggu dalam temperatur 35°C, beberapa hari pada suhu 0°C, dan tidak aktif pada pH rendah. (Soegijanto-2002)

2.1.5. Patogenesis Virus *Measles*

Manusia merupakan satu-satunya inang alamiah virus campak, walaupun banyak spesies lain termasuk kera, anjing dan tikus, dapat terinfeksi secara percobaan (Sastrawinata-2008).

Patogenesis campak dianggap serupa dengan cacar tikus (*mousepox*), penyakit kulit menyeluruh lain (Sastrawinata-2008).

Virus masuk ke dalam tubuh manusia melalui saluran pernafasan, dimana mereka memperbanyak diri secara setempat, kemudian infeksi menyebar ke jaringan limfoid regional, dimana terjadi pembelahan diri selanjutnya. Viremia primer menyebarkan virus, yang kemudian bereplikasi dalam sistem retikuloendotelial. Akhirnya viremia sekunder bersemai pada permukaan epitel tubuh, termasuk kulit, saluran pernafasan dan konjungtiva, dimana terjadi replikasi fokal. Campak dapat bereplikasi dalam limfosit tertentu, yang membantu penyebarannya ke seluruh tubuh. Sel berinti banyak dengan inklusi intranuklear ditemukan dalam jaringan limfoid di seluruh tubuh (limfonodus, tonsil, apendiks) (Sastrawinata-2008).

Peristiwa tersebut di atas terjadi selama masa inkubasi, yang secara khas berlangsung 9-11 hari tetapi dapat diperpanjang hingga 3 minggu pada orang yang lebih tua. Mulai timbulnya penyakit biasanya mendadak dan ditandai dengan koriza (pilek), batuk, konjungtivitis, demam, bercak Koplik dalam mulut. Bercak Koplik-Patogonomik untuk campak merupakan ulkus kecil, putih kebiruan pada mukosa mulut, berlawanan dengan molar bawah. Bercak ini mengandung sel datia, antigen virus, dan nukleokapsid virus yang dapat dikenali. (Sastrawinata-2008)

Selama fase prodormal, yang berlangsung 2-14 hari, virus ditemukan dalam air mata, sekresi hidung dan tenggorokan, urin, dan darah. Ruam makulopapular yang timbul sekitar 14 hari tepat saat antibodi yang beredar dapat dideteksi, viremia hilang, dan demam turun. Ruam timbul sebagai hasil interaksi sel T imun dengan sel terinfeksi virus dalam pembuluh darah kecil dan berlangsung sekitar seminggu (pada pasien dengan cacat imunitas berperantara sel, tidak timbul ruam) (Sastrawinata-2008).

2.1.6. Etiologi

Virus *measles* berada di nasofaring dan di dalam darah, minimal selama masa tunas dan dalam waktu yang singkat sesudah timbulnya ruam. Virus *measles* merupakan virus RNA family paramyxiviridae dengan genus Morbilivirus sampai saat ini hanya di ketahui 1 tipe antigenic yang mirip virus parainfluenza dan Mumps. Virus bias ditemukan pada sekret, nasofaring, darah dan urin paling tidak selama masa prodomal hingga beberapa saat setelah ruam muncul (Soegijanto,2002).

2.1.7. Definisi Penyakit *Measles* (Campak)

Campak adalah penyakit akut yang sangat menular, ditandai oleh demam, gejala napas, dan ruam maculopapular (Sastrawinata-2008). Komplikasinya sering dijumpai serius. Pemberian vaksin virus hidup efektif mengurangi secara dramatis insidens penyakit ini di Amerika Serikat, tetapi penyebab utama kematian pada anak kecil di banyak Negara berkembang (Sastrawinata-2008). Campak memiliki gejala klinis khas yang terjadi setelah masa tunas / inkubasi 10-12 hari, terdiri dari tiga stadium : (1) stadium prodromal berlangsung 2-4 hari, ditandai dengan demam yang diikuti dengan batuk, pilek, faring merah, nyeri telan,

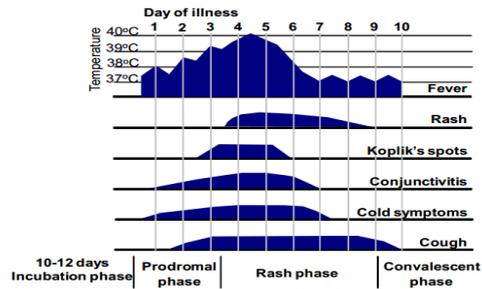
stomatitis, dan konjungtivitis. Tanda patognomik timbulnya enanema mukosapipi didepan molar tiga disebut bercak koplik, yang muncul pada hari ke dua atau ke tiga demam. Bercak ini berbentuk tidak teratur dan kecil berwarna merah terang, ditengahnya didapatkan noda putih keabuan, Timbul bercak koplik ini hanya sebentar, kurang lebih 12 jam, sehingga terdeteksi dan biasanya luput dari pemeriksaan klinis, (2) stadium erupsi / ekstandem : ditandai dengan timbulnya ruam makulopapular yang bertahan selama 6-7 hari. Timbulnya ruam dimulai dari batas rambut dibelakang telinga, kemudian menyebar kewajah, leher, dan akhirnya ke seluruh badan. Demam umumnya memuncak (mencapai 40°C) pada hari ke dua sampai ke tiga setelah munculnya ruam jika demam menetap setelah hari ke tiga atau ke empat umumnya mengindikasikan adanya komplikasi. dan (3) stadium penyembuhan (konvalesens) setelah 3-4 hari umumnya ruam berangsur menghilang sesuai urutan timbulnya. Ruam kulit menjadi kecoklatan dan mengelupas yang akan menghilang setelah 7-10 hari (Halim 2016)

Penyakit Campak disebabkan oleh virus Campak yang termasuk Gernus Morbilivirus, keluarga paramyxovirus. Virus ini berbentuk bulat dengan tepi yang kasar dan bergaris tengah 150 mm, dibungkus oleh selubung luar yang terdiri dari lemak dan protein didalamnya terdapat nukleokapsid yang bulat lonjong terdiri dari bagian protein yang mengelilingi asam nukleat (RNA), merupakan sruktur heliks nukleoprotein yang berada dari myxovirus. Selubung luar sering menunjukkan tonjolan pendek, satu protein yang berada di selubung luar muncul sebagai hemaglutinin (Moss-2017).

2.1.8. Gejala Klinis Penyakit *Measles*

Penderita yang terinfeksi oleh virus *measles* akan menunjukkan gejala-gejala awal yang berlangsung selama 10--12 hari yang disebut sebagai periode inkubasi. Selama periode tersebut virus mulai bereplikasi dan memperbanyak diri. Adapun gejala klinis yang terjadi setelah masa inkubasi terdiri atas tiga stadium, yaitu stadium *prodromal*, stadium eksantem, dan stadium penyembuhan (Halim-2016).

Stadium *prodromal* berlangsung sekitar 3 hari yang ditandai dengan demam yang mencapai $39,5^{\circ}\text{C}$ $1,1^{\circ}\text{C}$. Selain demam, dapat juga timbul beberapa gejala lain seperti *malaise*, *coryza* (peradangan membran mukosa rongga hidung), konjungtivitis (mata merah), dan batuk. Gejala saluran pernafasan yang terjadi umumnya menyerupai gejala infeksi saluran pernafasan yang disebabkan oleh virus lainnya. Konjungtivitis dapat disertai mata berair dan sensitif terhadap cahaya (fotofobia). Tanda patognomonik ditandai dengan munculnya *koplik spot* di seluruh tubuh pada hari kedua atau ketiga demam. Bercak tersebut berwarna merah terang, di bagian tengah berwarna putih keabuan dan berbentuk tidak teratur. Umumnya kemunculan *koplik spot* tersebut hanya sekitar 12 jam, sehingga sulit untuk dideteksi saat pemeriksaan klinis. Masa penularan penyakit *measles* berlangsung sejak hari pertama sebelum munculnya gejala prodromal (sekitar 4 hari sebelum timbulnya ruam) sampai 4 hari setelah timbul ruam (Halim-2016).



Gambar 2.2. Gejala klinis dan lamanya waktu penularan [Sumber : WHO 2007: 5]

Stadium kedua adalah eksantem, yang ditandai dengan munculnya ruam makulopapular dengan penyebaran yang dimulai dari bagian belakang telinga kemudian menyebar ke wajah, leher, dada, ekstremitas atas, hingga ekstremitas bawah. Ruam dapat muncul selama 6--7 hari. Demam umumnya memuncak pada hari kedua hingga ketiga setelah munculnya ruam. Demam yang terlalu lama dapat mengindikasikan terjadinya komplikasi. Komplikasi dapat terjadi pada berbagai organ akibat replikasi virus atau karena infeksi bakteri. Stadium terakhir adalah penyembuhan atau konvalensi yang ditandai dengan menghilangnya ruam pada kulit setelah 3-4 hari timbul. Bekas ruam tersebut akan berubah menjadi kecoklatan yang akan menghilang dalam 7-10 hari (Halim-2016).

2.1.9. Transmisi Virus *Measles*

Measles merupakan salah satu penyakit infeksi yang sangat menular. Cara penularan dari penyakit ini melalui udara dengan penyebaran *droplet*, kontak langsung, melalui sekret hidung atau tenggorokan dari orang yang terinfeksi dan jarang melalui benda-benda yang terkena sekret hidung atau sekret tenggorokan. Virus *measles* masuk melalui saluran pernafasan dan melekat di sel-sel epitel saluran nafas dan sel limforetikular sebagai target utama pertumbuhan. Virus bereplikasi dan diikuti dengan penyebaran ke kelenjar limfe regional. Kemudian terjadi viremia primer yang diikuti dengan multiplikasi virus pada sistem

retikuloendotelial di limpa, hati, dan kelenjar limfe. Multiplikasi virus juga terjadi pada tempat awal melekatnya virus. Pada hari kelima sampai ketujuh infeksi, terjadi viremia sekunder di seluruh tubuh terutama di kulit dan saluran pernafasan. Pada hari kesebelas hingga keempat belas, virus terdapat di darah, saluran pernafasan dan organ lainnya. Kemudian virus mulai berkurang setelah 2--3 hari setelahnya. Virus bereplikasi di sel-sel endotel, sel epitel, dan makrofag selama infeksi terjadi (Halim-2016).

Measles yang terjadi pada anak berusia kurang dari 5 tahun dan dewasa yang berusia lebih dari 20 tahun umumnya lebih rentan terkena komplikasi. Komplikasi yang terjadi dibagi menjadi tiga kriteria yaitu komplikasi umum, komplikasi berat, dan komplikasi jangka panjang. Komplikasi umum yang terjadi di antaranya infeksi telinga dan diare. Infeksi telinga (otitis media) menyebabkan hilangnya pendengaran permanen, dan lebih sering terjadi dibandingkan dengan diare. Infeksi berat yang terjadi diantaranya pneumonia dan ensepalitis hingga kematian (CDC-2014:1).

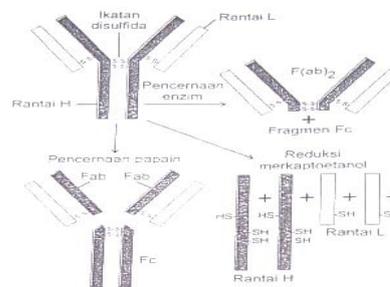
2.2. Immunoglobulin

2.2.1. Immunoglobulin G

IgG merupakan komponen utama imunoglobulin serum, Dengan berat molekul 160.000 dalton. Kadarnya dalam serum sekitar 13 mg/ml, merupakan 75% dari semua imunoglobulin. IgG ditemukan dalam berbagai cairan seperti darah, CSS dan juga urin (Baratawidaja-2009).

IgG dapat menembus plasenta masuk ke janin dan berperan pada imunitas bayi sampai umur 6-9 bulan. IgG dan komplemen bekerja saling membantu sebagai opsonin pada pemusnahan antigen. IgG memiliki sifat opsonin

yang efektif karena sel-sel fagosit, monosit dan makrofag mempunyai reseptor untuk fraksi Fc dari IgG (Fcγ-R) sehingga dapat mempererat hubungan antara fagosit dengan sel sasaran. Oponin dalam Bahasa Yunani berarti menyiapkan untuk dimakan. Selanjutnya proses opsonisasi tersebut dibantu oleh reseptor untuk komplemen pada permukaan fagosit. IgG merupakan immunoglobulin terbanyak dalam darah, CSS dan peritoneal. IgG pada manusia terdiri dari 4 subkelas yaitu IgG1, IgG2, IgG3 dan IgG4 yang berbeda dalam sifat dan aktivitas biologis (Baratawidaja-2009).



Gambar 2.3. Struktur Prototipe IgG : Struktur Rantai dan Ikatan disulfida
(Baratawidaja-2009)

2.2.2. Immunoglobulin A

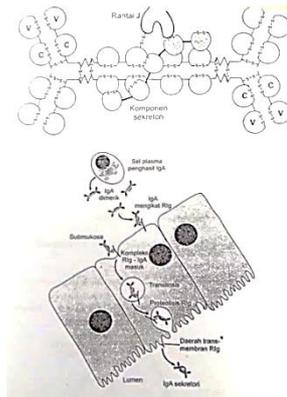
IgA dengan berat molekul 165.000 dalton ditemukan dalam serum dengan jumlah sedikit. Kadar terbanyak ditemukan dalam cairan sekresi saluran napas, cerna dan kemih, air mata, keringat, ludah dan dalam air susu ibu yang lebih berupa IgA sekretori (sIgA) yang merupakan bagian terbanyak. Komponen sekretori melindungi IgA dari protease mamalia. Fungsi IgA adalah sebagai berikut :

- a. sIgA melindungi tubuh dari pathogen oleh karena dapat bereaksi dengan molekul adhesi dari pathogen potensial sehingga mencegah adherens dan kolonisasi pathogen tersebut dalam sel penjamu

- b. IgA dapat bekerja sebagai opsonin, oleh karena neutrophil, monosit dan makrofag memiliki reseptor untuk $Fc\alpha$ ($Fc\alpha$ -R) sehingga dapat meningkatkan efek bakteriolitik komplemen dan menetralkan toksin. IgA diduga juga berperan pada imunitas cacing pita.
- c. Baik IgA dalam serum maupun dalam sekresi dapat menetralkan toksin atau virus dan mencegah terjadinya kontak antara toksin atau virus dengan sel alat sasaran
- d. IgA dalam serum dapat mengaglutinasikan kuman, mengganggu motilitasnya sehingga memudahkan fagositosis (opsonisasi) oleh sel polimorfonuklear
- e. IgA sendiri dapat mengaktifkan komplemen melalui jalur alternative, tidak seperti halnya dengan IgG dan IgM yang dapat mengaktifkan komplemen melalui jalur klasik. IgA sekretori (sIgA) dalam bentuk polimerik menjadi stabil oleh ikatan polipeptida rantai J.(Baratawidaja-2009)

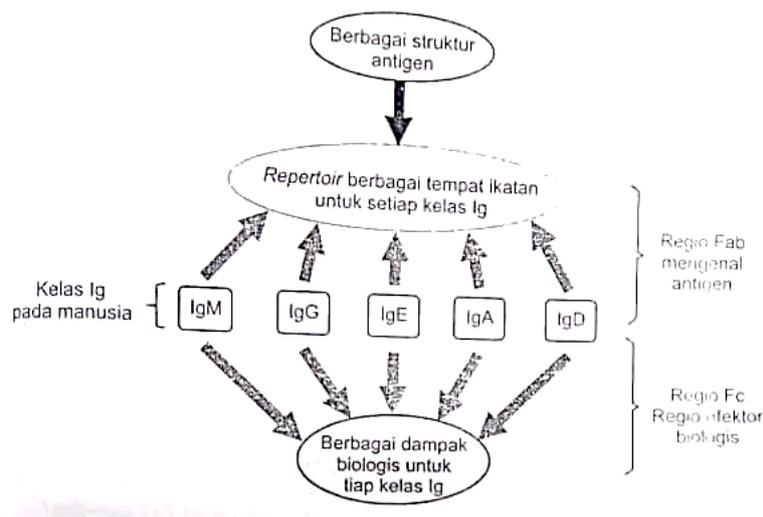
Molekul IgA yang polimerik dan rantai J dibentuk sel plasma di dalam sel epitel lamina propria selaput lender (tidak oleh sel B). Pada saat IgA tersebut dilepas ke dalam lumen saluran cerna molekul 70.000 dalton sehingga dapat berfungsi bila ada defisiensi sIgA.

Defisiensi IgA sering disertai dengan adanya antibodi terhadap antigen makanan dan inhalan pada alergi. Di dalam air susu ibu ditemukan sIgA, di samping laktoferin, transferrin, lisozim, lipid, lactobacillus, promoting factor, fagosit dan limfosit yang berperan pada imunitas nenek (Baratawidaja-2009).



Gambar 2.4. Komponen Sekretori Antibodi (Baratawidaja-2009)

Kadar IgA yang tinggi dalam serum ditemukan pada infeksi kronik saluran nafas dan cerna, seperti tuberculosis, sirosis alkoholik, penyakit coliac, colitis ulseratif dan penyakit Crohn. Fungsi IgA serum dalam bentuk monomerik belum banyak diketahui. IgA terdiri dari 2 sub kelas yaitu IgA1 (93%) dan IgA2 (7%). Bila produksi IgA pada permukaan mukosa diperhitungkan, maka IgA merupakan Ig terbanyak. Reseptor dengan afinitas tinggi untuk kelas IgA ditemukan pada makrofag dan sel PMN yang berperan dalam fagositosis (Baratawidaja-2009).



Gambar 2.5. Berbagai Kelas Antibodi (Baratawidaja-2009)

2.2.3. Immunoglobulin M

Nama M berasal dari makro-globulin dan berat molekul IgM adalah 900.000 dalton. IgM mempunyai rumus bangun pentamer dan merupakan immunoglobulin terbesar. IgM merupakan Ig paling efisien dalam aktivasi komplemen (jalur klasik). Molekul-molekul IgM diikat oleh rantai 3 (*join chain*) seperti halnya pada IgA. Kebanyakan sel B mengekspresikan IgM pada permukaannya sebagai reseptor antigen. IgM dibentuk paling dahulu pada respon imun primer terhadap kebanyakan antigen dibandingkan dengan IgG. IgM juga merupakan Ig yang predominan diproduksi janin. Kadar IgM yang tinggi dalam darah umbilicus merupakan petunjuk adanya infeksi intrauterine. Bayi yang baru dilahirkan hanya mengandung IgM 10% dari IgM dewasa, karena IgM ibu tidak dapat menembus plasenta. Janin umur 12 minggu sudah mulai membentuk IgM bila sel B-nya dirangsang oleh infeksi intrauterine, seperti sifilis konginental, rubella, toksoplasmosis dan virus sitomegalo. Kadar IgM anak akan mencapai kadar IgM dewasa pada usia satu tahun (Baratawidaja-2009).

Kebanyakan antibodi alamiah seperti isoaglutinin, golongan darah AB, antibodi heterofil adalah IgM. IgM dapat mencegah gerakan mikroorganisme pathogen, memudahkan fagositosis dan merupakan alglunitor poten antigen. Bila seorang anak diimunisasi terhadap produk bakteri seperti toksoid, akan diperlukan beberapa hari sebelum antibodi ditemukan dalam darah. Dalam 2-3 hari setelah suntikan toksoid kedua kali, kadarantibodi dalam darah meningkat tajam dan mencapai kadar maksimum yang jauh lebih tinggi dibanding dengan respon primer. Respon sekunder ditandai oleh respon yang lebih cepat serta lebih banyak

produksi antibodi. Hal tersebut disebabkan oleh adanya ekspansi sel memori akibat pemberian toksoid pertama (Baratawidaja-2009).

Hal yang khas terjadi pada respon sekunder : pembentukan immunoglobulin berlangsung lebih cepat dan untuk waktu yang lebih lama, immunoglobulin mencapai titer tinggi yang terutama terdiri atas IgG. Pada respons primer, timbulnya IgG didahului oleh IgM (Baratawidaja-2009) .

2.2.4. Immunoglobulin D

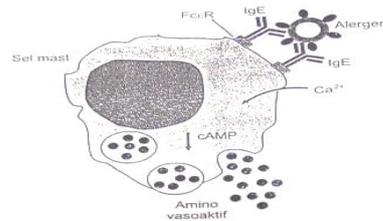
IgD ditemukan dalam serum dengan kadar yang sangat rendah. Hal tersebut mungkin disebabkan oleh karena IgD tidak dilepas sel plasma dan sangat rentan terhadap degradasi oleh proses proteolitik. IgD merupakan komponen permukaan utama sel B dan petanda dari diferensiasi sel B yang lebih matang. IgD merupakan 1% dari total immunoglobulin dan ditemukan banyak pada membran sel B bersama dengan IgM yang dapat berfungsi sebagai reseptor antigen pada aktivitas sel B (Baratawidaja-2009).

IgD tidak mengikat komplemen, mempunyai aktivitas antibodi terhadap antigen berbagai makanan dan autoantigen seperti komplemen nukleus. IgD juga diduga dapat mencegah terjadinya toleransi imun, tetapi mekanismenya belum jelas. (Baratawidaja-2009)

2.2.5. Immunoglobulin E

IgE mudah diikat sel mast, basophil dan eosinophil yang memiliki reseptor untuk fraksi Fc dari IgE (Fc ϵ -R). IgE dibentuk setempat oleh sel plasma dalam selaput lendir saluran nafas dan cerna. Alergen yang diikat silang (*cross-linking*) oleh dua molekul IgE pada permukaan sel mast akan menimbulkan influx ion kalsium ke dalam sel. Hal itu menurunkan kadar ke dalam sel. Hal itu

menurunkan kadar adenosine monofosfat siklik (cAMP) intraseluler yang menimbulkan degranulasi sel mast. Selain pada alergi, kadar igE yang tinggi ditemukan pada infeksi cacing, skistomatosis, penyakit hydatid, trikinosis dan diduga berperan pada imunitas parasit (Baratawidaja-2009).



Gambar 2.6. Reaksi Silang (*Cross Linking*) antara antigen dan IgE menimbulkan degranulasi sel mast (Baratawidaja-2009)

2.3. Respon Imun Terhadap Virus Campak

2.3.1. Respon Imun Nonspesifik

Infeksi virus campak secara *invitro* menginduksi produksi interferon (IFN)-a yang dapat mengurangi replikasi virus campak dan IFN-b dapat meningkatkan ekskresi antigen *major histocompatibility* (MHC) kelas I pada sel yang terinfeksi. Peningkatan kadar interferon dalam serum terjadi 8-11 hari sesudah imunisasi campak. Sel *natural killer* (NK) juga ikut berperan dalam mekanisme pertahanan diri, akan tetapi studi tentang aktivitas NK menunjukkan bahwa, fungsi sel NK menurun selama infeksi virus campak (Setiawan-2006).

2.3.2. Respon Imun Spesifik Terhadap Virus Campak

2.3.2.1. Respon Imun Humoral

Antibodi dapat dideteksi pertama kali pada saat munculnya ruam pada kulit. Respon antibodi yang terjadi diinduksi oleh sebagian besar protein virus. Respon antibodi spesifik terhadap virus campak dimulai dengan munculnya IgM,

baru diikuti dengan munculnya IgG1 dan IgG4. Antibodi terhadap masing-masing protein virus dapat diukur dengan imunopresipitasi, EIA, menggunakan antigen virus yang telah dipurifikasi. Antibodi yang paling banyak dan paling cepat diproduksi adalah antibodi terhadap protein nukleokapsid (N) dan sebagian besar antibodi dideteksi dengan tes fiksasi komplemen. Oleh karena antibodi terhadap protein N banyak diproduksi, maka antibodi terhadap protein ini dipakai sebagai indikator untuk menentukan adanya reaksi serologis yang negatif atau positif oleh karena terkena infeksi atau mendapat imunisasi campak. Protein matriks (M) hanya dapat merangsang antibodi dalam jumlah yang sangat kecil, kecuali pada virus campak yang tidak khas (Setiawan-2006).

Antibodi terhadap protein Fusion (F) diukur dengan cara antibodi inhibisi hemolisis (AIH) atau dengan imunopresipitasi. Antibodi ini mungkin ikut berperan alam menetralsasi virus dengan cara mencegah terjadinya fusi antara membrane virus dengan membrane sel pejamu. Antibodi terhadap protein ini tidak dapat diinduksi oleh virus vaksin yang mati. Titer antibodi terhadap antigen protein hemaglutinin (H) diukur dengan melakukan tes inhibisi hemaglutinasi (IHA) menggunakan eritrosit monyet (Setiawan-2006).

Antibodi terhadap protein H juga merupakan antibodi yang diukur dengan tes netralisasi infektivitas virus dalam kultur sel atau jaringan. Netralisasi antibodi memegang peranan penting dalam proses pencegahan penyakit, oleh karena itu, HAI dan tes netralisasi merupakan tes yang paling sering digunakan untuk mengevaluasi respon terhadap vaksin untuk mengetahui kerentanan terhadap penyakit campak (Setiawan-2006).

Fakta-fakta menunjukkan bahwa antibodi terhadap virus yang memegang peranan sangat penting untuk mencegah penyakit campak adalah antibodi maternal pada tubuh bayi yang berumur di bawah 8 bulan, sehingga bayi ini sangat jarang terserang penyakit campak. Disamping itu, dengan memberi gamma globulin manusia yang mengandung antibodi terhadap virus campak, dapat dicegah timbulnya penyakit. Pada umumnya terhadap hubungan antara tingkat kadar antibodi netralisasi dengan tingkat kemampuan proteksi, kecuali ada kemungkinan komponen protein antigen lain, yang memberi respon imun yang sangat penting dalam proses proteksi terhadap penyakit yang tidak terdeteksi oleh tes yang dilakukan. Antibodi ini juga dapat menghancurkan sel-sel yang terinfeksi oleh virus dengan memodulasi antigen virus pada permukaan sel, dan dapat menekan sintesis protein dan RNA virus secara *in vitro*. Akan tetapi, eliminasi virus dari dalam jaringan terutama tergantung pada respon sistem imun seluler (Setiawan-2006).

2.3.2.2. Respon Imun Seluler

Sel T sangat penting untuk membantu dalam proses pematangan sel B agar memproduksi antibodi (IgG dan IgA) dan sebagai sel efektor untuk membunuh virus di dalam sel jaringan. Sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺ keduanya ikut berperan dalam respon imun. Sel imfosit T CD8⁺ yang spesifik terhadap virus campak dan sel T CD8⁺ yang berprolifirasi ditemukan dalam darah pada saat munculnya ruam pada kulit. Disamping itu, produksi sel T CD8⁺ juga ditemukan dalam darah pada saat munculnya ruam pada kulit. Disamping itu, produksi sel T CD8⁺ juga ditemukan meningkat di dalam darah setelah terjadi interaksi antara sel sasaran dan sel limfosit T CD8⁺. Sel T CD8⁺. Sel T CDD8⁺

mengenali antigen virus sesudah peptide yang berasal dari sintesis protein virus bersama-sama dengan molekul MHC kelas I bergerak menuju ke permukaan sel. B2_micoglobulin merupakan komponen dari MHC kelas I juga meningkat didalam plasma dalam waktu yang cukup panjang. Sel limfosit dan monosit ditemukan pada fase timbulnya ruam pada kulit, akan tetapi, tipe sel ini tidak diketahui dengan jelas. Diperkirakan bahwa sel T CD8+ merupakan komponen penting dari infiltrate limfosit yang ditemukan pada lokasi replikasi virus dan eliminasi sel yang terinfeksi oleh mekanisme sitotoksik direstriksi MHC kelas I (Setiawan-2006).

Sel CD4+ juga diaktivasi pada respon imun terhadap infeksi virus campak. Sel T CD4+ juga berproliferasi selama terjadinya ruam pada kulit, dan akan meningkat dan tetap tinggi sampai beberapa minggu. Akan tetapi, dua parameter yang sering dipakai untuk mengetahui imunitas sel T yang tergantung pada CD4 yaitu respon tes kulit, dan akan meningkat dan tetap tinggi sampai beberapa minggu akan tetapi, dua parameter yang sering dipakai untuk mengetahui imunitas sel T yang bergantung pada CD4, yaitu respon tes kulit DTH (*delayed type Hypersensitivity*) dan proliferasi in vitro terhadap antigen virus tidak memberikan hasil, atau memberikan reaksi yang kecil. Klon sel T CD4+ dapat melisis sel yang mengekspresikan antigen virus yang berhubungan dengan molekul MHC kelas II. Sel T CD4+ ini paling besar pengaruhnya, yaitu melalui sekresi sitokin untuk mengaktifasi proliferasi makrofag, dan diferensiasi sel T sendiri (Setiawan -2006).

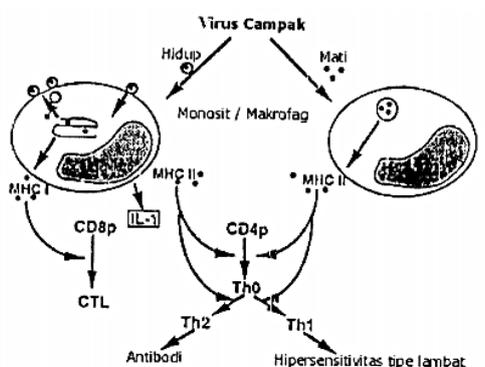
Secara fungsional tipe sel T CD4+ dapat dibedakan berdasarkan fase diferensiasi dan tipe sitokin yang diproduksi. Setelah stimulasi pertama oleh

antigen, sel T CD4⁺ (sel T₀) terutama memproduksi interleukin-2. Setelah distimulasikan kembali, baru muncul dua tipe sel memori CD4 : sel tipe I yang terutama memproduksi interferon gama (IFN-g), IL-2 dan tumor necrosis factor (TNF-b) (iLymphotoxin), dan sel tipe-2 yang terutama memproduksi IL-2, IL-5 dan IL-10. Sel tipe 1 memproduksi sitokin yang penting untuk aktivasi makrofag dalam respon DTH (IFN-g), proliferasi limfosit (IL-2) dan sitotoksitas direstriksi MHC kelas II (TNF-b, lymphotoxin), sementara sel tipe2 memproduksi sitokin yang penting untuk deaktivasi makrofag (IL-4 dan IL-10) dan membantu sel B (Setiawan -2006).

Hasil pemeriksaan sitokin yang terdapat dalam plasma selama infeksi campak sebelum timbulnya ruam pada kulit, memperlihatkan peningkatan kadar IFN-g (yang diproduksi oleh sel NK, sel T CD4⁺ tipe 1 dan sel T CD8⁺. Selama terjadinya ruam pada kulit, terjadi peningkatan IL-2 yang diproduksi oleh T₀ dan sel T CD4⁺ tipe1. Ketika ruam pada kulit mulai menghilang, terjadi peningkatan kadar IL-4 yang diproduksi oleh sel T CD4⁺ tipe2, dan masih tetap tinggi sampai berminggu-minggu. Gambaran produksi sitokin ini memberi kesan terjadi aktivasi sel T CD8⁺ dan sel T CD4⁺ selama dan sesudah terjadinya ruam pada kulit, dan diikuti dengan aktivasi sel T CD4⁺ tipe 2 yang lebih panjang sampai menghilangnya ruam pada kulit. Aktivasi sel T CD4⁺ tipe 1 yang singkat, mengakibatkan tes kulit DTH tidak memberikan reaksi terhadap antigen virus campak spesifik. Demikian juga, tes proliferasi limfosit memberi respon yang sangat rendah terhadap antigen spesifik virus campak. Adanya aktivasi sel T CD4⁺ tipe 2 dalam waktu panjang, mengakibatkan adanya aktivasi sel B poliklonal,

sehingga terjadi peningkatan produksi IgE pada fase akut. Antibodi yang paling banyak diproduksi adalah IgG1 dan IgG4 (Setiawan -2006).

Berdasarkan hal tersebut di atas maka infeksi virus campak dapat menimbulkan aktivasi sel T CD8⁺ yang berguna untuk mengeliminasi virus, dan mengkativasi sel T CD4⁺, yang sangat berguna untuk merangsang pembentukan antibodi secara optimal. Akan tetapi, komponen spesifik yang berperan di dalam proses respon imun untuk mengeliminasi virus dan untuk mencegah timbulnya infeksi yang berulang, masih belum diketahui secara pasti (Setiawan -2006).



Gambar 2.7. Diagram skematik perbedaan interaksi virus campak hidup dan virus campak mati (Sumber: Setiawan -2006)

2.4. Diagnosa Laboratorium tersangka campak

Sinyal tersangka campak adalah jika ditemukan 1 kasus pada anak-anak dengan gejala, batuk, demam yang tinggi setelah 1-2 hari dan fluktuatif (38-40°C) selama 5 hari, mata merah dan berair, timbul bintik-bintik putih di bagian dalam mulut (bercak Koplik) selama 3-4 hari, kadang-kadang disertai diare, demam sangat tinggi di hari ke 5 dan timbul bintik-bintik merah secara bertahap, mulai belakang telinga, leher, dada kebawah, tangan, kaki, muka dan akhirnya ke sekujur tubuh dan sangat gatal maka akan dilakukan pengambilan spesimen darah yang diambil serumnya dan urin

Pemeriksaan laboratorium :

- a. Anti *Measles* IgM dengan teknik ELISA dari spesimen serum
- b. Kultur virus dari spesimen urin
- c. RT- PCR dari spesimen urin

2.5. Deteksi virus *measles*

2.5.1. Jenis Spesimen

Spesimen yang digunakan sebagai bahan pengujian dapat berasal dari serum, *swab* tenggorokan, *swab nasopharyngeal*, dan urin yang diambil segera setelah gejala ruam muncul hingga lima hari kemudian. Pengambilan sampel urin lebih baik dilakukan pada pagi hari karena sel-sel yang luruh lebih banyak dibandingkan dengan waktu lainnya. Pemilihan sampel urin memiliki banyak keuntungan dibandingkan dengan jenis sampel lainnya yaitu lebih cepat, mudah, dan dapat dilakukan tanpa memerlukan tenaga medis ahli, serta hanya memerlukan peralatan yang sederhana (Kemenkes-2104)

2.5.2. Pemeriksaan Serologi Antibodi IgM Measles

Pada pemeriksaan darah didapatkan jumlah leukosit normal atau meningkat apabila ada komplikasi infeksi bakteri. Pemeriksaan antibodi IgM merupakan cara tercepat untuk memastikan adanya infeksi campak akut. Karena IgM mungkin belum dapat dideteksi pada 2 hari pertama munculnya rash, maka untuk mengambil darah pemeriksaan IgM dilakukan pada hari ketiga untuk menghindari adanya false negatif. Titer IgM mulai sulit diukur pada 4 minggu setelah muncul rash. Sedangkan IgG antibodi dapat dideteksi 4 hari setelah rash muncul, terbanyak IgG dapat dideteksi 1 minggu setelah onset sampai 3 minggu setelah onset. IgG masih dapat ditemukan sampai beberapa tahun kemudian. Virus

measles dapat diisolasi dari urine, nasofaringeal aspirat, darah yang diberi heparin, dan swab tenggorok selama masa prodromal sampai 24 jam setelah timbul bercak-bercak (Setiawan-2006)

2.5.3. Kultur sel

Kultur sel adalah pengambilan sel dari hewan atau tumbuhan untuk ditumbuhkan pada lingkungan buatan yang terkontrol (*in vitro*). Kultur sel primer (*Primary culture*) merupakan tahapan kultur setelah isolasi sel tetapi sebelum subkultur pertama yang nantinya akan menjadi sel linie (*cell line*). Sel yang didapat dari hasil *primary culture* disebut sebagai *primary cell*. *Primary cell* memiliki jangka hidup yang terbatas dan sel tersebut mencerminkan sifat sel pada keadaan *in vivo*. Kultur tersebut hanya mampu membelah (proliferasi) beberapa kali, setelah itu sel memasuki keadaan non proliferaatif dan akhirnya mati (Rantam-2005).

Pertumbuhan sel hewan secara *in vitro* memiliki pola yang sama dengan pertumbuhan bakteri yang dikultur. Ketika sel pertama kali diambil dari jaringan, maka sel tersebut dikatakan berada pada fase lag (*lag phase*) yang berlangsung selama beberapa jam atau hari sebelum sel mulai tumbuh. Proses pertumbuhan sel berlangsung cepat dengan penggandaan populasi (*population doubling*) selama 15--20 jam (Rantam-2005).

Fase eksponensial disebut dengan fase logaritma (*logarithmic phase*). Populasi maksimum dapat dicapai pada akhir dari fase logaritma kemudian sel memasuki fase stasioner (*stationary phase*) atau fase *plateu* (*plateau phase*) dan sel tidak lagi mengalami pertumbuhan. Pada tahapan tersebut, sel dapat di

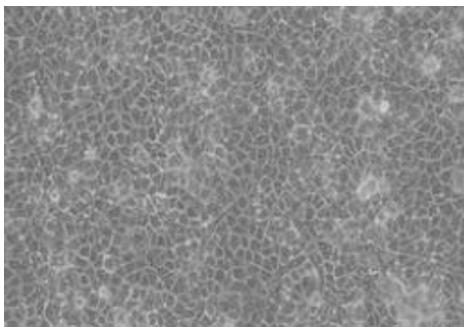
tripsinisasi dan dipindahkan ke medium yang baru. Proses ini disebut subkultur (*passage*). Idealnya, sel harus di *passage* pada akhir fase log (Rantam-2005)..

Kultur sel dapat digunakan untuk mengkultur virus dalam karakterisasi dan analisis molekular. Kebanyakan pemeriksaan laboratorium yang berkaitan dengan agen infeksi menular tersebut menggunakan kultur sel monolayer untuk propagasi virus. Keuntungan utama menggunakan kultur sel monolayer yaitu mudah untuk memonitor sel yang terinfeksi dibawah mikroskop. Beberapa virus dapat menimbulkan efek sitopatik pada sel. Jenis-jenis efek sitopatik yang diinduksi virus meliputi lisis sel atau nekrosis, pembentukan inklusi, pembentukan *giant cell* (sel raksasa) dan vakuolasi sitoplasmik (Rantam-2005).

2.5.3.1. Sel Vero/hSLAM (*human Signaling Lymphocytic Activation Molecule*)

Sel Vero merupakan *continuous cell line* yang berasal dari sel ginjal *African green monkey* yang umum digunakan untuk mengkultur sel SLAM (CD150) adalah suatu membran glikoprotein yang berfungsi sebagai reseptor bagi virus *measles*. *Human SLAM* merupakan reseptor khusus manusia yang secara selektif hanya dapat terekspresi pada jaringan limfoid. Berat molekul dari *human SLAM* adalah 70 kDa yang dapat dikenali oleh dua antibodi monoklonal yang dapat menyerang aktivitas sel B (IPO-3) atau sel T (A12). Sebelum reseptor SLAM ditemukan, sejak tahun 1990 reseptor virus *measles* yang digunakan berasal dari B95a. Sel B95a merupakan Epstein-Barr virus (EBV) yang bertransformasi menjadi *cell line* marmoset B. Meskipun sel B95a dapat di kultur dan tumbuh cepat, namun tidak semua *cell line* dapat digunakan sebagai medianya, termasuk sel hSLAM memiliki sensitivitas yang hampir sama dengan sel B95a. Namun harus dikultur dalam medium khusus yang dapat

mengekspresikan SLAM yang berisi antibiotik G418 (geneticin), sehingga memerlukan biaya yang tinggi untuk *tissue culture medium* (WHO-2011).

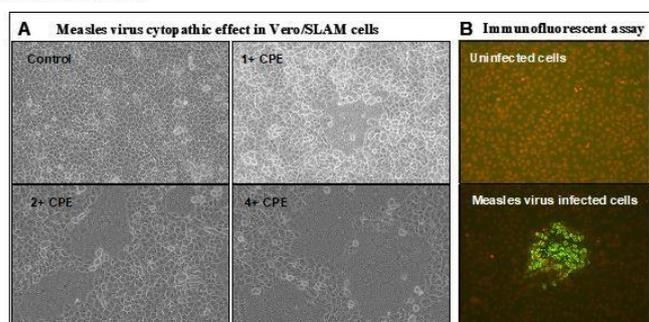


Gambar 2.8. Sel Vero/hSLAM[Sumber: WHO 2007: 81]

2.5.3.2. Cytopathic effect

Cytopathic effect (CPE) adalah perubahan struktur sel *host* yang disebabkan karena infeksi suatu virus. CPE terjadi ketika virus yang terinfeksi melisiskan sel *host* atau ketika sel mengalami kematian tanpa pelisisan sel yang disebabkan karena kegagalan bereproduksi (Rantam-2005). Umumnya sel yang mengalami CPE akan kehilangan dinding selnya dan akan terlihat setelah satu hingga dua kali *passage*. Hal tersebut karena sel-sel yang terinfeksi bergabung dan membentuk suatu fusi yang disebut *syncytia* (*polykaryocytes*) (Rantam-2005).

Figure 5. Cytopathic effect of measles virus growth in Vero/hSLAM cells. Top left (Panel A) shows uninfected Vero/hSLAM cells; other views in Panel A show development of CPE (1+ to 4+ syncytium formation) after infection with wild-type measles virus. Top right (Panel B) shows uninfected cells (control); lower view shows immunofluorescence stained measles-infected syncytium.



Gambar 2.9. CPE virus *measles*WHO-2007

2.5.3.3. Isolasi dan konfirmasi virus campak

Perubahan morfologis sel Vero / hSLAM, atau efek sitopatik (CPE), yang dihasilkan oleh replikasi virus campak dalam kultur sel mudah diamati. CPE khas terdiri dari pembentukan *syncytia*, yang muncul sebagai sel multinukleasi besar (sel raksasa), yang disebabkan oleh fusi sel yang terinfeksi (plak). Plak-plak ini bisa dilihat dengan mata telanjang di monolayer. Cahaya membiaskan secara berbeda melalui sel-sel yang dilisiskan dalam plak dibandingkan dengan sel-sel yang tidak terinfeksi dalam lapisan tunggal yang memungkinkan visualisasi plak.

Di bawah mikroskop, *syncytia* individu dapat terdiri dari 50 atau lebih inti yang dienkapsulasi dalam membran sitoplasma tunggal. Verifikasi isolasi virus campak harus dilakukan dengan imunofluoresensi, imunohistokimia atau RT-PCR. Karena titer virus campak sering sangat tinggi setelah melewati sel yang terinfeksi virus campak dalam kultur sel, manipulasi lisat sel untuk memastikan isolasi virus campak harus dilakukan dengan cara untuk menghindari kontaminasi spesimen klinis atau kultur sel lainnya (WHO-2008).