

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Poliomielitis adalah penyakit sangat menular yang disebabkan oleh virus yang termasuk dalam famili Picornaviridae. Gambaran klinis yang bervariasi mulai dari kasus ringan seperti penyakit pernapasan, gastroenteritis, dan malaise hingga bentuk kelumpuhan yang parah. Penyakit ini dikategorikan ke dalam beberapa kelompok, yaitu infeksi yang tidak tampak gejala, penyakit ringan (poliomyelitis abortif), meningitis aseptik (poliomyelitis nonparalitik), dan poliomyelitis paralitik. Penyakit ini berhubungan dengan kelainan dalam bentuk kelumpuhan yang telah mempengaruhi ribuan kehidupan di seluruh dunia. (Mehndiratta *et al*, 2014).

Faktor risiko utama penularan virus polio adalah dari sanitasi dan kebersihan yang buruk, kondisi tropis dan subtropis, kelompok kelahiran besar, dan kepadatan penduduk yang tinggi. Puncak kasus polio terjadi pada musim panas hingga musim gugur di daerah beriklim sedang, tetapi kurang tampak jelas di daerah tropis. Karena manusia satu-satunya inang reservoir alami untuk virus polio, pemberantasan polio dapat dilakukan secara biologis (Kew *et al*, 2018).

Upaya awal untuk memproduksi vaksin polio melalui pemberian formalin yang dimulai pada tahun 1911 setelah ditemukannya virus polio, tetapi kegiatan tersebut dihentikan karena hasil yang kurang memuaskan. Pengembangan vaksin yang aman dan efektif pada sekitar tahun 1950 didasarkan pada beberapa kemajuan penting dalam bidang virologi, patologi, dan imunologi: (a) kultur virus polio dalam sel non-saraf, (b) identifikasi tiga serotipe virus polio, (c) temuan bahwa viremia

mendahului kelumpuhan, dan (d) demonstrasi bahwa pemberian globulin imun melindungi terhadap polio paralitik. Masing-masing dari dua vaksin virus polio, vaksin virus polio inaktif (IPV) dan vaksin virus polio oral (OPV), memiliki keunggulan tersendiri, dan keduanya terus memainkan peran penting dalam pengendalian polio (Vidor, 2018).

Vaksin polio inaktif (IPV) oleh Salk, Youngner, dan rekannya yang disiapkan dengan inaktivasi formalin dari tiga galur referensi virus polio liar yang virulen telah dilisensikan pada tahun 1955. IPV memberikan kekebalan serum padat yang melindungi terhadap penyakit paralitik dan tidak terpengaruh oleh interferensi dengan enterovirus lain. IPV menginduksi kekebalan faring yang kuat tetapi memberikan tingkat kekebalan mukosa usus (sekretorik IgA) yang jauh lebih rendah. Pada sekitar tahun 1950, IPV digunakan hampir secara eksklusif di Amerika Serikat, Kanada, Eropa Barat, Australia, dan Selandia Baru (Vidor, 2018).

Kebutuhan yang mendesak untuk proses produksi IPV yang lebih murah dan lebih aman untuk memfasilitasi eradikasi polio dan untuk memastikan ketersediaan vaksin secara global menjelang dan di era pasca eradikasi. Untuk mengurangi risiko ini dan memfasilitasi produksi vaksin yang aman secara global, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) merekomendasikan penggunaan galur virus polio Sabin yang dilemahkan untuk pengembangan IPV generasi berikutnya yang terjangkau (Bockstal *et al*, 2018).

Pengembangan dalam teknologi manufaktur menghasilkan peningkatan hasil sebelum inaktivasi kini telah membuat sIPV layak secara komersial dan mendorong lebih lanjut pengembangan sIPV. Sebagian besar IPV baru akan dibuat

dengan virus jenis Sabin, yang dapat meningkatkan *biosafety* dan mengurangi risiko pada populasi terhadap pelanggaran pencemaran (Modlin *et al*, 2020).

Sejak tahun 2018 kawasan Asia Tenggara dikejutkan dengan temuan kasus Polio di beberapa negara, yaitu Indonesia, Myanmar, Filipina, dan Malaysia. Padahal kawasan tersebut telah lebih dari satu dekade tidak ditemukan kasus polio. Total kasus VDPV (*Vaccine Derived Polio Virus*) tipe 1 dari tahun 2018 hingga minggu 10 tahun 2020 sejumlah 12 kasus, VDPV tipe 2 sebanyak 14 kasus, dan sampel polio lingkungan positif VDPV 1 sebanyak 19 sampel dan VDPV tipe 2 sebanyak 23 sampel (Kemenkes, 2020).

Kasus AFP (*Acute Flaccid Paralysis*) positif VDPV tipe 1 ditemukan di Kabupaten Yahukimo, Provinsi Papua pada bulan November 2018. Tim gabungan Kemenkes, WHO dan mitra lainnya melakukan penyelidikan epidemiologi lanjutan dan survei tinja. Hasil survei yang didapatkan dua spesimen VDPV positif tipe 1 dan memiliki hubungan epidemiologi dengan kasus AFP positif VDPV tipe 1 tersebut yang menandakan bahwa virus VDPV tipe 1 sudah bersirkulasi disana. Namun, hasil surveilans lingkungan belum ditemukan adanya area yang sudah terinfeksi virus VDPV tipe 1 (Kemenkes, 2020).

Bahaya akibat pemaparan suatu zat pada manusia dapat diketahui dengan mempelajari efek kumulatif, dosis yang dapat menimbulkan efek toksik pada manusia, efek karsinogenik, teratogenik, mutagenik, dan lain-lain. Pada umumnya informasi tersebut dapat diperoleh dari percobaan menggunakan hewan coba sebagai model yang dirancang pada serangkaian uji toksisitas. Uji toksisitas pada hewan coba dilakukan sebagai salah satu bukti dukung terhadap keamanan suatu

sediaan uji. Pemilihan uji tersebut, tergantung dari tujuan penggunaan suatu zat dan kemungkinan terjadinya risiko akibat paparan pada manusia (BPOM, 2020).

Prinsip jenis hewan yang digunakan untuk uji toksisitas harus dipertimbangkan berdasarkan sensitivitas, cara metabolisme sediaan uji yang serupa dengan manusia, kecepatan tumbuh serta mudah tidaknya cara penanganan sewaktu dilakukan percobaan. Kelinci adalah mamalia non-rodensia yang digunakan sebagai model hewan laboratorium atau eksperimental dalam banyak studi biologi. Secara genetik dan fisiologis lebih dekat dengan manusia dan mamalia lain. Oleh karena itu, kelinci menjadi model hewan coba yang lebih memadai dan layak untuk studi eksperimental di beberapa cabang ilmu pengetahuan (El-Sabrou *et al*, 2018).

Ginjal memiliki fungsi penting seperti filtrasi dan ekskresi produk sisa metabolisme dari aliran darah, pengaturan elektrolit yang diperlukan dan stimulasi produksi sel darah merah. Ginjal juga berfungsi untuk mengatur tekanan darah dengan menggunakan sistem renin-angiotensin-aldosteron, mengontrol reabsorpsi air, mempertahankan tingkat pH yang benar serta keseimbangan kimia dan status cairan intravaskular tubuh (Maurya *et al*, 2018).

Ekskresi obat adalah proses pengeluaran obat dari dalam tubuh, baik sebagai metabolit maupun obat yang tidak berubah. Ekskresi obat tergantung pada filtrasi glomerulus, sekresi tubulus aktif, dan absorpsi tubulus pasif di ginjal. Urin dan pH darah serta karakteristik fisik molekul obat penting dalam menentukan apakah obat diekskresikan dalam urin atau tetap dalam sirkulasi (Lu *et al*, 2019).

Gangguan ginjal seperti penyakit ginjal kronis dapat menurunkan fungsi ginjal yang akan menghambat ekskresi obat. Karena fungsi ginjal menurun seiring bertambahnya usia, ekskresi obat menjadi kurang efisien, dan adanya penyesuaian dosis mungkin diperlukan. Selain disfungsi ginjal secara langsung, adanya patologi yang mempengaruhi aliran darah di ginjal dan aliran urin juga dapat mempengaruhi eliminasi obat (Asconapé, 2014).

Penyakit ginjal yang disebabkan oleh virus sering terjadi, yang mana memiliki mekanisme cedera yang berbeda, dan dipelajari secara intensif karena morbiditas dan mortalitas yang terkait dengannya. Cedera pada ginjal terjadi dari perkembangan respon imun adaptif setelah infeksi virus terbentuk. Imunitas yang diperantarai oleh sel ditambah dengan faktor ekstraseluler dari sistem kekebalan, seperti komplemen dan lisozim, yang merupakan pertahanan yang efektif terhadap infeksi virus. Namun, begitu respon imun ini dimulai, beberapa cedera pada parenkim ginjal dapat terjadi, terlepas dari hasil virus yang menyerang (Berns & Cohen, 2007).

Virus RNA, seperti virus polio, memiliki kapasitas evolusioner yang besar, memungkinkan mereka beradaptasi dengan cepat dan mengatasi tantangan yang dihadapi selama infeksi. Kemampuan virus untuk membangun infeksi dan virulensi yang kuat berhubungan dengan kapasitas evolusinya (Xiao *et al*, 2017). Hal tersebut dapat ditemukan pada jaringan yang rentan terhadap infeksi virus polio, seperti organ saluran pencernaan dan jaringan saraf, serta pada jaringan yang tidak rentan terhadap infeksi virus polio, termasuk ginjal, paru-paru, hati, dan testis (Bowers *et al*, 2017).

Berdasarkan uraian diatas maka peneliti ingin melakukan penelitian mengenai gambaran histopatologi organ ginjal kelinci *New Zealand White* (*Oryctolagus cuniculus*) betina setelah divaksin *Sabin Inactivated Polio Vaccine* (sIPV).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat pengaruh gambaran histopatologi organ ginjal kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) betina setelah divaksin polio inaktif Sabin (sIPV)?
2. Apakah terdapat pengaruh perbedaan pemberian dosis terhadap gambaran histopatologi organ ginjal pada hewan kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) betina?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh gambaran histopatologi organ ginjal kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) betina setelah divaksin polio inaktif Sabin (sIPV).
2. Mengetahui pengaruh perbedaan pemberian dosis terhadap gambaran histopatologi organ ginjal pada hewan kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) betina.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi tambahan mengenai gambaran histopatologi organ ginjal kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) betina setelah divaksin polio inaktif Sabin (sIPV), sehingga dapat digunakan sebagai landasan untuk penelitian lainnya.

1.5 Landasan Teori

Poliomielitis disebabkan oleh virus RNA kecil dari genus Enterovirus dari famili Picornaviridae. Inti RNA untai tunggal dikelilingi oleh kapsid protein tanpa amplop lipid, yang membuat virus polio resisten terhadap pelarut lipid dan membuatnya stabil pada pH rendah. Tiga galur antigenik yang berbeda diketahui, dengan tipe 1 terhitung 85% dari kasus penyakit paralitik. Infeksi dengan satu jenis tidak melindungi dari jenis lainnya, namun kekebalan terhadap masing-masing dari ketiga galur itu seumur hidup (Ranade *et al*, 2020).

Virus polio termasuk dalam genus *Enterovirus* dan termasuk dalam famili Picornaviridae yang terdiri dari virus RNA rantai tunggal yang tidak berselubung, ikosahedral. Penelitian yang dilakukan oleh Muehlenbachs *et al* (2015) dengan imunohistokimia, antigen virus entero dapat terlokalisasi ke berbagai jenis sel, termasuk neuron, kardiomyosit, hepatosit, sel tubulus ginjal, sel pulau pankreas, sel kelenjar adrenal, sel interstisial paru, sel otot polos dan adiposit coklat.

Reseptor virus polio (PVR) adalah protein adhesi sel yang memfasilitasi pengikatan dan masuknya virus polio ke dalam sel yang rentan. Menurut Bowers *et al* (2017) PVR diwujudkan sebagai dua isoform larut, PVR β dan PVR γ , yang keduanya kekurangan semua atau sebagian wilayah transmembran yang dikodekan oleh ekson 6, menyebabkan mereka disekresikan dari sel. Isoform PVR yang larut dan transmembran dapat ditemukan pada jaringan yang rentan terhadap infeksi virus polio, seperti organ saluran cerna dan jaringan saraf, serta pada jaringan yang tidak rentan termasuk ginjal, paru-paru, hati, dan testis.

Beberapa anggota keluarga imunoglobulin dapat berfungsi sebagai reseptor patogen selain berfungsi mengikat ligan seluler. Varian *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1) adalah glikoprotein transmembran tipe I yang diekspresikan pada sel epitel tubulus proksimal ginjal yang terdiferensiasi. Domain ekstraseluler KIM-1 terdiri dari domain seperti imunoglobulin yang berada di atas domain panjang seperti musin, yaitu struktur yang menunjukkan kemungkinan peran dalam adhesi sel dengan homologi beberapa protein adhesi yang diketahui (Baury *et al*, 2003).

Infeksi tipe status menyelinap (*steady state type*) khas pada infeksi viral RNA yaitu sel bertahan dan terus memproduksi virus dengan *budding*. Virus dapat menyebar dari sel ke sel tanpa ke lingkungan luar dari inang. Oleh karena itu pembunuhan sel terus terjadi dalam hambatan oleh interferon. Efek sitolitik berasal dari kerusakan sel inang yang menyertai pendewasaan virus di intrasel dan pelepasan virus infeksi untuk menginfeksi dan merusak sel lebih banyak. Lesi yang timbul meliputi kerusakan morfologi dan fungsional sel sesuai dengan sel targetnya (Berata dkk, 2015).

Sindrom pasca polio adalah sisa-sisa denervasi atau hilangnya suplai saraf dari neuron motorik yang disebabkan oleh virus polio. Pada pasien dengan sindrom pasca polio, tingkat kreatinin normal bisa menjadi tinggi secara abnormal. Gagal ginjal dapat disebabkan karena kekurangan produksi kreatinin dan kelemahan otot akibat hiperkalemia yang bisa lebih parah karena kondisi yang mendasarinya. Tingkat kreatinin yang sangat tinggi ini disebut juga sebagai gagal ginjal relatif (Leming, 2012).

Vaksin IPV berisi virus inaktif, berisi tiga tipe virus polio liar. Vaksin yang disuntikkan akan memunculkan imunitas yang dimediasi IgG dan mencegah terjadinya viremia serta melindungi motor neuron. Vaksin IPV mampu mencegah kelumpuhan karena menghasilkan antibodi netralisasi yang tinggi. Pada tahun 1980, komposisi awal IPV yang ditemukan Salk dikembangkan sehingga memiliki kandungan antigen yang lebih tinggi, dikenal sebagai *enhanced potency* IPV (eIPV) dan digunakan sampai sekarang. Pemberian IPV pada berbagai studi dilaporkan dapat menyebabkan serokonversi terhadap ketiga tipe virus polio sebesar 94% setelah pemberian dua dosis dan 99-100% setelah pemberian injeksi tiga dosis. Keuntungan lain IPV adalah dapat diberikan pada kasus dengan status kelainan imun. Namun bila dibandingkan dengan OPV, vaksin inaktif ini kurang kuat dalam memberikan perlindungan mukosa dan kurang efektif untuk menimbulkan kekebalan kelompok. Harga vaksin IPV ini juga relatif mahal (Davis *et al*, 2012).

Menurut WHO (2015), sel ginjal dari beberapa spesies monyet, seperti genus *Macaca*, *Cercopithecus* dan *Papio sp.*, tampak lebih sensitif daripada yang lain. Jika pada sistem kultur jaringan yang lain, termasuk sel kontinu (contohnya, L20B), seharusnya memiliki sensitivitas paling tidak sama terhadap virus polio yang diinaktivasi sebagian formalin (berlawanan dengan menular, virus tidak diobati), yang dapat mengubah sifat biologis virus polio. Bibit induk virus yang sebelumnya telah ditransmisikan pada sel ginjal monyet primer harus diuji dalam kultur sel ginjal kelinci untuk mengetahui adanya virus herpes B dan virus lainnya.

Kelinci *New Zealand White* (NZW) telah dikembangkan di Amerika Serikat. Pada tahun 1916, WS Preshaw adalah orang pertama yang membiakkan

kelinci NZW untuk menciptakan kelinci penghasil daging yang unggul. Kelinci ini memiliki pertumbuhan yang cepat, kualitas karkas baik, fertilitas tinggi, dan maternitas baik (Brahmantiyo, 2017). Pada penelitian yang dilakukan oleh Chen *et al* (2017) kelinci *New Zealand White* diuji coba untuk mendapatkan serum anti-EV-A71 (virus entero) dengan cara imunisasi terhadap hewan tersebut. Masing-masing partikel virion EV-A71 telah diinaktivasi dengan cara dipanaskan. Hasil uji imunoblot menunjukkan bahwa protease virus (VP1) dapat dikenali oleh antibodi IgG dari kelinci yang diimunisasi dengan partikel virus EV-A71 yang diinaktivasi.

1.6 Hipotesis

1. Terdapat pengaruh vaksin polio inaktif (sIPV) pada gambaran histopatologi organ ginjal kelinci *New Zealand White* (*Oryctolagus cuniculus*) betina.
2. Terdapat pengaruh perbedaan pemberian dosis terhadap gambaran histopatologi organ ginjal pada hewan kelinci *New Zealand White* (*Oryctolagus cuniculus*) betina.