

# Fakta dan Tantangan dalam Virologi Kedokteran penekanan pada vaksinasi dan pengobatan

Agus Sjahrurachman

*Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*

## PENDAHULUAN

Virologi merupakan salah satu cabang ilmu yang relatif muda dibandingkan dengan ilmu kedokteran lain dan masih belum banyak diminati oleh ilmuwan di Indonesia. Pada sisi lain, virus sebagai jasad paling sederhana ternyata banyak sekali menimbulkan masalah kesehatan. Masalah kesehatan yang berkaitan dengan virus saat ini tidak hanya dikaitkan dengan penyakit infeksi viral yang konvensional tetapi juga dengan berbagai penyakit lain seperti keganasan, penyakit otoimun, penyakit degeneratif, serta keterkaitannya dengan industri bahan dan pelayanan kesehatan. Masalah kesehatan tersebut diatas tidak hanya terjadi di negara berkembang, tetapi juga pada banyak negara maju. Selain itu, jika ditelaah lebih dalam ternyata hampir semua organisme dapat mengandung virus atau komponen virus dalam dirinya.

## SEJARAH AWAL VIROLOGI

Pada pertengahan abad ke 19, eksistensi dunia mikroba dalam bentuk bakteri, jamur dan protozoa telah mampu dibuktikan. Pada masa tersebut, pemakaian postulat Koch yang menyatakan bahwa suatu penyebab penyakit harus : (i) dapat ditemukan pada lesi penyakit, (ii) dapat dibuat biakan murni, (iii) menimbulkan penyakit yang sama jika diinokulasikan pada pejamunya, (iiii) dapat diisolasi kembali dari lesi eksperimental tersebut, telah secara luas diterima ilmuwan sebagai dogma. Pada periode tersebut, Jacob Henle mengajukan hipotesis bahwa di dunia ini terdapat makhluk yang sangat kecil dan tidak mampu diamati dengan mikroskop biasa serta mampu menyebabkan penyakit; tetapi karena tiadanya bukti-bukti ilmiah yang meyakinkan, hipotesis ini banyak sekali ditentang. Pada akhir abad ke 19, Adolf Mayer dan Dimitri Ivanofsky berhasil menginfeksi tembakau sehat dengan filtrat tembakau sakit yang telah dilewatkan pada saringan yang mampu menahan bakteri. Walaupun demikian mereka tidak menyimpulkan bahwa etiologi penyakit tersebut adalah organisme yang lebih

kecil dari bakteri.

Bukti awal bahwa etiologi penyakit tersebut merupakan organisme submikroskopik dideskripsikan oleh Martinus Beijerinck. Beijerinck membuktikan bahwa infeksi etiologi penyakit mosaik tembakau yang telah berulang kali diencerkan akan meningkat kembali jika dipasasi pada tanaman hidup. Bukti ini diperkuat dengan Felix D'Herelle tentang titrasi virus bakteri dengan cara esai plaque pada tahun 1917 dan keberhasilan memvisualisasikan virion dengan mikroskop elektron pada tahun 1939.

Fase berikutnya dari perkembangan virologi adalah fase pemahaman pada tingkat biokimiawi. Pada tahun 1947, Seymour Cohen dan kawan melakukan penelitian tentang infeksi bakteriofaga pada sintesis DNA dan RNA. Cohen menemukan bahwa terjadi perubahan dramatik pada metabolisme RNA, DNA dan protein pada sel pejamu yang terinfeksi virus. Penelitian ini menunjukkan bahwa infeksi virus mampu menimbulkan tatanan baru dalam sintesa makromolekul oleh sel pejamu. Pada periode yang hampir bersamaan ditemukan teknologi pembiakan virus pada biakan sel sebagai pengganti binatang hidup dan telur berembrio. Temuan ini memungkinkan pengendalian variabel penelitian lebih baik. Temuan dalam bentuk teknologi dan bahan serta ide yang dikembangkan daripadanya terbukti berdampak luas, misalnya saja dalam hal pembuatan vaksin. Jika antara tahun 1798-1949, semua vaksin dibuat dalam telur berembrio, setelah periode tersebut banyak vaksin dibuat dalam biakan sel dengan scaling up yang lebih efisien dan efek samping vaksin yang lebih kecil. Pada sisi lain, pemakaian biakan sel memungkinkan virus V dapat dipakai sebagai pelacak untuk mengetahui berbagai fenomena biologis. Dengan menggunakan sel yang diinfeksi oleh virus, dapat diketahui lebih jauh bagaimana pemrosesan pascatranslasi protein, baik berupa pemecahan atau penggabungan, penambahan gugus karbohidrat ataupun terjadinya fosforilasi. Dengan kata lain, banyak pengetahuan tentang metabolisme sel baik yang normal maupun yang tidak normal

berasal dari penelitian interaksi virus dan sel dan dengan dasar itu pula terbuka kemungkinan untuk merekayasa fungsi sel.

**FAKTA UMUM SAAT INI**

Dengan berjalannya waktu, kita melihat keberhasilan manusia dalam mengendalikan penyakit viral di masyarakat. Penyakit cacar misalnya sudah terbasmi sejak tahun 1970-an. Penyakit poliomyelitis diharapkan terbasmi pada abad 21. Beberapa penyakit viral lainnya sudah lebih terkendali terbukti dengan menurunnya kekerapan penyakit di masyarakat. Namun kitapun tetap melihat ditemukannya penyakit viral baru dan meningkatnya kembali kekerapan penyakit viral tertentu di masyarakat, yang populer disebut sebagai *new emerging and reemerging infectious viral diseases*. Virus penyebab penyakit tersebut diantaranya adalah virus dengue, HIV, cytomegalovirus, virus herpes simplex, virus hepatitis, virus Hanta, virus Japanese B encephalitis, herpes virus 6, dan sebagainya.

Di samping menghadapi penyakit infeksi viral yang "konvensional", kita sekarang dihadapkan juga pada inveksi viral yang tidak "konvensional". Yang dimaksud penyakit infeksi viral tidak konvensional disini adalah infeksi virus, baik endogen maupun eksogen, yang manifestasi kliniknya bergantung pula pada etiologi atau proses lain dan seringkali pada saat terjadinya manifestasi klinik, virus tidak dapat ditemukan lagi pada lesinya. Retrovirus endogen misalnya jarang sekali terdapat dalam bentuk virion infeksi. Retrovirus endogen seringkali berintegrasi dengan genom pejamu. Retrovirus endogen dalam sel pejamunya dapat berupa transkrip provirus defektif pada gen tertentu sehingga tidak replikatif secara penuh atau kadang-kadang secara spontan berekspresi atau dirangsang untuk berekspresi oleh iradiasi, inhibitor sintesis protein, steroid dan sitokin. Kaitan antara retrovirus endogen dengan berbagai penyakit pada manusia memang belum jelas, namun berbagai penelitian menunjukkan kemungkinan kaitan antara retrovirus endogen dengan berbagai gangguan imunoglobulinopati, artritis reumatoid, lupus eritematosus, sindrom Sjorgen, penyakit jaringan ikat, gangguan saraf pusat, psoriasis, dan sebagainya. Selain itu telah pula dikaitkan antara : (i) kelainan jiwa seperti schizoprenia dan gangguan mental bipolar dengan golongan virus herpes, virus borna, arenavirus dan myxovirus, (ii) sarkoma Kaposi, limfoma karsinoma nasofaring, aterosklerosis dengan virus herpes, (iii) hepatoma dengan virus hepatitis, (iiii) papilomatosis kulit dan mukosa, karsinoma kulit dan genitalia dengan HPV.

Fenomena infeksi yang tidak konvensional tersebut juga telah mengilhami berbagai peneliti untuk menetapkan kriteria baru bagi penetapan hubungan sebab-akibat pada penyakit infeksi, sebagai pengganti postulat Koch. Evan misalnya pada tahun 1976, mengajukan satu set kriteria yang komprehensif pada tingkat populasi dan sel atau organisme sehingga secara biologis dan epidemiologis untuk menyatakan hubungan sebab-akibat. Dengan ditemukannya patogenesis penyakit yang bertingkat atau multifaktorial dan berkembangnya teknologi sampai tingkat molekuler seperti teknologi reaksi rantai polimerasa, teknologi sekuensing gen, dan sebagainya terbuka kemungkinan baru untuk menetapkan etiologi penyakit akibat infeksi virus ditetapkan dengan kriteria-kriteria molekuler.

Walau masih diperdebatkan, Fedrik dan Relman pada tahun 1996 mengajukan kriteria yang intinya adalah menggabungkan distribusi dan jumlah rantai asam nukleat patogen, sifat biologis patogen dan respon pejamunya.

**FAKTA DAN TANTANGAN DALAM BIDANG VAKSINASI**

Sudah merupakan pengetahuan umum bahwa upaya mencegah penyakit, termasuk penyakit viral, baik daripada upaya mengobatinya dan salah satu teknik pencegahan terbaik adalah dengan jalan melakukan vaksinasi. Pada saat ini berbagai vaksin virus, seperti terlihat pada tabel 1, sudah tersedia di pasaran. Beberapa vaksin lain yang masih dalam uji klinik adalah vaksin rotavirus, dan vaksin virus dengue. Vaksin yang telah dikembangkan tersebut sejak awal dirancang dan dikaji untuk dipakai oleh individu dengan sistim kekebalan normal.

Pada sisi lain, kita mengamati peningkatan individu yang mengalami gangguan sistem kekebalan, baik karena penyakitnya yang primer mengenai sistem kekebalan seperti AIDS ataupun sekunder akibat keganasan atau akibat tindakan medis. Penggunaan vaksin virus infeksi untuk penderita tersebut sampai tahap tertentu merupakan hal yang kontradiktif dengan rancangan pengembangan vaksin itu sendiri. Vaksin berupa virus infeksi akan berkembang biak dalam tubuh sampai timbulnya respon kekebalan dari pejamunya. Pada penderita dengan gangguan kekebalan, respon kekebalan yang akan menghambat replikasi virus mungkin tidak memadai. Karena itu vaksin virus infeksi yang diberikan pada penderita dengan gangguan kekebalan selalu membawa risiko lebih besar dibandingkan dengan pada orang sehat. Dan karena mekanisme proteksi terhadap penyakit viral satu sama lain tidak sama serta banyak yang belum dapat dipastikan, efek proteksi dari vaksinasi pada penderita dengan gangguan kekebalan juga dapat berbeda dengan pada orang sehat. Pemahaman lebih mendalam tentang peran kekebalan humoral dan kekebalan seluler dalam hal proteksi terhadap infeksi viral tertentu diharapkan akan menghasilkan strategi baru untuk mengatasi kelemahan yang mungkin terjadi pada salah satu aspek kekebalan di atas dengan jalan meningkatkan peran aspek lainnya. Atas dasar itu, penelitian multidisiplin yang melibatkan klinisi, ahli ilmu biomedik dan ahli epidemiologi yang berkaitan dengan masalah ini perlu terus ditingkatkan.

**Tabel 1. Vaksin virus yang tersedia di pasaran.**

Vaksin	Jenis vaksin	Cara pemberian
Hepatitis B	Sub unit virus, tak infeksi	Suntikan
Cacar air	Varian virus, infeksi	Suntikan
Campak	Varian virus, infeksi	Suntikan
Campak Jerman	Varian virus, infeksi	Suntikan
Gondongan	Varian virus, infeksi	Suntikan
Poliomyelitis	Varian virus, infeksi	Oral
Demam kuning	Varian virus, infeksi	Suntikan
Adenovirus	Varian virus, infeksi	Suntikan
Influenza	Sub unit virus, tak infeksi	Suntikan
Hepatitis A	Varian virus, tak infeksi	Suntikan

Selain masih terbatasnya jenis vaksin untuk penyakit viral, ajukan yang terdapat dalam sediaan vaksin sendiri masih sangat

terbatas. Hampir semua ajuvan yang terdapat dalam sediaa vaksin yang dipakai pada manusia pada saat ini adalah alum. Pada sisi lain telah diketahui bahwa alum adalah : (i) suatu senyawa yang tidak stabil, (ii) kadang-kadang membentuk granuloma pada tempat penyuntikan dan (iii) kurang menginduksi kekebalan seluler. Karena peran ajuvan yang penting dalam proses induksi kekebalan, baik untuk menimbulkan efek deposisi antigen maupun efek perbaikan presentasi antigen kepada sel sistim kekebalan, perlu terus dicari senyawa lain berupa ajuvan baru atau senyawa lain yang sinergis dengan ajuvan. Dari berbagai penelitian telah diidentifikasi beberapa senyawa yang potensial dipakai sebagai ajuvan atau imunomodulator. Di antaranya adalah senyawa yang berasal atau derivat hasil sintesis in vitro dari komponen mikroorganisma seperti : lipopolisakarida (LPS) atau analog, muramil dipeptida atau analog, analog poliribonukleotida. Senyawa yang tidak berasal dari mikroorganisme yang juga potensial dipakai antara lain: sitokin, saponin dan hormon. Bagaimana formulasinya dalam sediaan vaksin masih perlu diteliti lebih mendalam.

Sebagai buah dari pengembangan teknologi biologi molekuler yang pesat, dalam beberapa tahun terakhir telah dikakukan berbagai penelitian pengembangan vaksin pada tingkat genetik. Perkembangan yang relatif baru dalam vaksinologi ini dimulai dari upaya pemindahan gen dalam vektor plasmid untuk pengembangan pengobatan kelainan genetika pada tahun 1991 oleh William dan kawan-kawan. Pengamatan dari penyuntikan intramuskuler DNA sirkuler menunjukkan bahwa DNA tersebut dengan mudah masuk ke dalam sel dan tetap berada dalam status episomal untuk jangka panjang. Dari berbagai penelitian yang dilakukan setelah itu, terbukti bahwa inokulasi intramuskular, intradermal atau intravena plasmid yang membawa gen penyandi protein asing, baik protein virus atau hormon, mampu menginduksi kekebalan humoral dan kekebalan seluler.

Dibandingkan dengan vaksin konvensional, vaksin genetik mempunyai kekurangan dan kelebihan. Vaksin genetik memang menguntungkan jika ditinjau dari sisi kemudahan pembuatan, stabilitasnya terhadap pengaruh suhu, dosisnya yang kecil, tiadanya risiko terjadinya penyakit serupa dengan penyakit alaminya dan kemampuannya menginduksi berbagai spektrum sistim kekebalan. Namun di sisi lain, masih banyak hal yang perlu diklarifikasi agar teknologi ini dapat dipakai untuk pencegahan berbagai penyakit manusia. Perlu pembuktian lebih lanjut bahwa (i) tidak akan terjadi integrasi gen dalam plasmid ke dalam kromosom yang berdampak negatif, (ii) tidak akan terjadi perangsangan penyakit otoimun sebagai akibat timbulnya antibodi anti DNA, (iii) tidak menimbulkan toleransi akibat lamanya ekspresi antigen dari sel yang tidak membawa costimulatory signals.

Pada akhirnya, sekalipun potensi vaksin genetik untuk pencegahan berbagai penyakit manusia belum terbukti, dengan teknologi vaksinasi genetik para ilmuwan telah mampu melakukan penelitian yang lebih mendalam dan rinci tentang proses timbulnya kekebalan. Dengan jalan memodifikasi gen yang terdapat pada vektor melalui antara lain memungkinkan pendalaman pengetahuan yang lebih baik tentang lokalisasi dan struktur antigen oleh beberapa ilmuwan diibaratkan sebagai

temuan biologis yang setara dengan temuan fusi dingin pada teknologi nuklir.

## FAKTA DAN TANTANGAN DALAM PENGOBATAN

Salah satu sisi penting lain dalam virologi adalah pengobatan infeksi virus. Sampai saat ini tujuan tersebut dicapai dengan penggunaan analog nukleosida, imunoglobulin dan imunomodulator.

Pengembangan obat antivirus yang berupa analog nukleosida dimulai pada tahun 1950-an, saat berbagai penelitian pengembangan obat antitumor yang berbasis penghambatan sintesis DNA menghasilkan senyawa yang juga mampu menghambat sintesis DNA virus. Adapun penggunaan obat antivirus pertama pada manusia terjadi pada tahun 1960-an, yaitu saat dibuktikan oleh Bauer bahwa tiosemikarbason dapat dipakai untuk mencegah cacar dan pemakaian idoksuridin oleh Kaufman untuk pengobatan topikal keratitis herpetika. Beberapa obat antivirus yang digunakan untuk pengobatan saat ini dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Pengobatan infeksi virus lain dilakukan dengan imunoglobulin yang tersedia dalam bentuk suntikan intramuskular ataupun intravena. Walaupun demikian kenyataan menunjukkan bahwa sampai saat ini imunoglobulin lebih banyak berguna untuk pencegahan dibandingkan untuk pengobatan dan ketersediaannya masih terbatas untuk beberapa virus saja seperti untuk Hepatitis A, Hepatitis B, Varicella, Rabies dan Cytomegalovirus.

Imunomodulator digunakan untuk memperkuat atau mengembalikan respon imun sehingga mempercepat penyembuhan. Beberapa waktu lalu levamisole, isoprinosin dan faktor transfer telah digunakan dalam pengobatan infeksi viral. Efek kliniknya sampai saat ini tetap tidak meyakinkan. Sebagai salah satu sitokin, interferon in vitro mempunyai aktivitas antiviral yaitu melalui perangsangan pembentukan enzim penghancur mRNA virus pada sel yang tidak terinfeksi atau melalui penghambatan morfogenesis virus pada sel terinfeksi. In vivo, efek interferon lebih kompleks karena juga mampu merangsang natural killer cells, proliferasi limfosit B, ekspresi reseptor HLA dan menghambat blastogenesis limfosit. Manfaatnya untuk pengobatan telah dibuktikan pada hepatitis B dan hepatitis C kronis serta condyloma acuminata.

Memperhatikan uraian di atas, jelas bahwa ketersediaan obat antiviral masih sangat memprihatinkan, tidak hanya karena banyak sekali penyakit viral yang belum ada obatnya, namun juga telah banyaknya virus yang menjadi resisten terhadap obat yang ada; adanya mekanisme infeksi laten oleh virus tertentu seperti HIV HPV, HSV dan adanya efek anti-proliferasi sel boleh beberapa obat antiviral yang memungkinkan terjadinya immunosupresi. Karena itu perlu terus dikembangkan obat antiviral baru yang lebih poten, stabil dan tidak toksik bagi sel pejamunya. Untuk itu pengetahuan dasar tentang tahapan dan senyawa kimia yang terkait dengan kembang biak virus mulai dari perlekatan, penetrasi, pelepasan selubung, transkripsi dan translasi awal, sintesis asam nukleat dan protein struktural, perakitan dan pelepasan virus dari sel perlu terus diteliti karena dengan pemahaman atas proses tersebut dapat diketahui tahapan replikasi virus yang paling bebas dari

pengaruh metabolisme sel.

Dalam berbagai literatur telah dilaporkan berbagai upaya penelitian tentang cara-cara baru pengobatan infeksi viral, misalnya melalui pengembangan *carrier* obat dari imunomodulator, pengembangan obat baru dengan jalan computerized drug design, pengembangan terapi genetik dan pemanfaatan obat yang ada melalui terapi kombinasi.

Dengan tujuan meningkatkan efikasi, mengurangi efek toksik obat dan mengurangi kemungkinan timbulnya virus resisten terapi dengan kombinasi obat antiviral yang ada telah dicobakan pada pasien. Penelitian telah banyak dilakukan pada penderita AIDS, seperti pemakaian kombinasi obat bukan nukleosida dan analog nukleosida. Walaupun hasilnya belum memuaskan, hasil sementara menunjukkan bahwa kombinasi lebih baik dalam hal mengurangi efek toksik obat atau bahkan memperbaiki kondisi kekebalan tak spesifik seperti ditunjukkan dengan meningkatkan lekosit atau makrofag.

Penelitian tentang *carrier* berbagai senyawa yang secara biologis aktif termasuk obat antiviral misalnya telah dilakukan dengan menggunakan liposom atau dengan menggabungkan kompleks liposom-obat dengan antibodi spesifik, sehingga liposom dapat diarahkan menuju ke jaringan terinfeksi saja. Penelitian pada binatang percobaan membuktikan bahwa pemakaian liposom dapat menaikkan permeabilitas sel terhadap foscarnet, memperpanjang waktu paruh dideoksitildin pada otak tikus dan mengurangi infektifitas HIV.

**Tabel 2. Beberapa obat anti viral yang tersedia di pasaran.**

Obat	Sediaan	Indikasi
Asiklovir	Oral, injeksi atau topikal	Herpes genitalis dan mukokutan Varicella-Zoster Ensefalitis herpetika Herpes neonatorum
Gansiklovir	Injeksi	Retinitis cytomegalovirus
Zidovudine	Oral	Infeksi HIV
Vidarabine	Injeksi, topikal	Ensefalitis herpetika Herpes neonatorum Varicella-Zoster Keratitis herpetika
Amantadine	Oral	Influenza A
Ribavirin	Aerosol, Injeksi	Infeksi Respiratory syncytial virus berat Demam Lassa
Interferon	Injeksi	Hepatitis viral kronik Condyloma accuminata
Foscarnet	Injeksi	Retinitis cytomegalovirus Varicella-Zoster
Didanosine	Oral	Infeksi HIV
Trifluridine	Tetes	Keratitis herpetika
Idoxuridine	Tetes	Keratitis herpetika

Pengembangan obat antiviral lainnya dilakukan dengan teknologi *computerized drug design*. Penetapan teknologi ini diharapkan dapat memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan pengembangan antiviral tradisional yang biasanya dimulai dengan melakukan penapisan sediaan yang dilakukan secara acak melalui pengujian daya hambat replikasi virus dari sediaan tersebut pada biakan sel dan dilanjutkan dengan identifikasi senyawa yang paling poten dan upaya modifikasi struktur kimianya. Dengan teknologi baru seperti kristalografi sinar X dimungkinkan pemetaan struktur tiga dimensi dari

molekul protein penyusun virus dan dengan bantuan perhitungan termodinamik dimungkinkan indentifikasi hubungan antar atom dalam molekul tersebut. Dengan cara ini dapat diperkirakan lokasi makro molekul virus yang potensial dihancurkan/diganggu. Dengan cara ini Rossmann dan kawan berhasil mengidentifikasi bagian makromolekul rhinovirus yang dapat berinteraksi dengan senyawa WIN 51711 dan menyebabkan rhinovirus kehilangan infektivitasnya. Beberapa turunan senyawa tersebut saat ini sedang dalam uji klinik. Selain itu telah pula dilakukan penelitian serupa untuk menghambat hemaglutinin dan neuraminidasa virus influenza dan penghambat *reverse transcriptase* HIV. Walaupun teknologi ini masih baru, teknologi ini terus berkembang pesat dan memberi harapan dalam pengembangan obat antiviral baru yang lebih baik.

Pendekatan pengembangan yang berbeda juga layak dipertimbangkan. Telah diketahui bahwa apoptosis merupakan salah satu mekanisme tubuh untuk tetap mempertahankan tingkat kesehatannya. Karena itu gangguan pada mekanisme apoptosis berperan pula pada berbagai penyakit viral karena dengan tetap hidupnya sel pejamu, replikasi virus dimungkinkan terus berlangsung. Virus Epstein-Barr, penyebab mononukleosis infeksiosa, membawa gen penyandi molekul yang mirip dengan molekul Bel-2 suatu senyawa penghambat apoptosis. Selain itu virus Epstein-Barr juga merangsang sel yang diinfeksi untuk meningkatkan produksi Bel-2. Virus Papiloma, yang dikaitkan dengan banyak neoplasia, sebaliknya menginaktivasi molekul p53, suatu penginduksi apoptosis. Virus cacar sapi (*cowpox*) juga menghalangi apoptosis dengan jalan lain lagi, yaitu menyandi protein yang menghambat protease yang penting dalam proses apoptosis. Penelitian untuk merangsang apoptosis pada penyakit viral tertentu telah berlangsung, walaupun belum memberikan hasil memuaskan. Penelitian perlu terus diperluas dan ditingkatkan dengan lebih mengarahkan calon obat hanya pada sel terinfeksi (*targetted drugs*).

Salah satu perkembangan yang mendapat perhatian sangat tinggi dalam pengobatan infeksi virus adalah pengobatan genetik. Dalam hal ini diharapkan dengan memasukkan gen yang secara spesifik menghambat atau menghalangi ekspresi atau fungsi produk gen viral tertentu akan menyebabkan replikasi virus di dalam sel terhalang atau dibatasi. Selain itu mungkin pula sel direkayasa agar mampu mensekresi senyawa yang menghambat infektivitas virus yang berada ekstra seluler. Teoretis keberhasilan terapi genetik ini akan tergantung pada : (i) ketetapan seleksi sel atau jaringan, (ii) efisiensi *delivery system*, (iii) ketepatan ekspresi, regulasi dan stabilitas produk gen dan (iv) efisiensi penghambatan replikasi virus oleh produk gen tersebut. Adapun penelitian yang telah dilakukan adalah dengan : (i) pendekatan asam nukleat seperti pemakaian *antisense DNA* atau RNA, *RNA decoys* atau RNA katalitik (Ribozim), (ii) pendekatan protein seperti *Transdominant Negative Protein (TNP)* atau antibodi rantai tunggal, (iii) pendekatan imunoterapi yang melibatkan vaksin genetik atau limfosit yang spesifik untuk virus tertentu.

Pendekatan *antisense nucleic acid* memanfaatkan model pasangan basa asam nukleat dari Watson dan Crick untuk

menghalangi ekspresi gen. Dalam hal ini transkrip *antisense* dapat dirancang agar spesifik untuk target pada gen penyebab infeksi. Penelitian dengan menggunakan berbagai DNA *antisense* terhadap HIV, HCV, HPV telah dilakukan. Sayangnya hasil yang didapat sampai saat ini masih menunjukkan bahwa penghambatan ekspresi gen masih terbatas karena masih kurangnya DNA *antisense* yang mampu masuk ke dalam sel dan terjadinya degradasi DNA *antisense* di dalam sel. Karena itu dicoba pula diteliti pemanfaatan RNA *antisense* yang bersifat katalitik, yaitu ribozim. Dengan kemampuannya berhibridisasi dengan untai komplementer dari gen virus penyebab infeksi dan dilanjutkan dengan pembentukan ikatan fosfodiester, maka satu ribozim akan mampu menginaktivasi banyak gen sehingga memungkinkan penghambatan pada berbagai tahap replikasi virus. Selain itu pemanfaatan berbagai jenis ribozim pada satu vektor memungkinkan untai nukleotida sasaran pada penyebab infeksi menjadi banyak. Karena ribozim rentan terhadap inaktivasi oleh RNase yang banyak terdapat intraseluler, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan ribozim yang lebih stabil. Senyawa lain yang diteliti pemakaiannya adalah molekul RNA pendek yang penting dalam elemen pengatur cis yang dapat digunakan sebagai umpan (*decoy*) untuk menghambat pengikatan antara aktivator trans dengan elemen cis-nya. Walaupun RNA *decoy* ini hampir tak dipengaruhi oleh variabilitas etiologi infeksi, masih belum jelas apakah hasil akhirnya bersifat toksik bagi sel atau tidak.

Masa depan terapi genetik juga telah diteliti melalui pendekatan protein. Dalam hal ini sel direkayasa secara genetik sehingga mampu menghasilkan protein dimaksud dan sampai saat ini telah diteliti melalui beberapa pendekatan yang dipakai yaitu : Transdominant Negative Protein atau TNP dan protein seluler anti infeksi. TNP yang merupakan mutan dari protein pengatur atau protein struktural mampu menghambat replikasi penyebab infeksi melalui cara kompetisi substrat esensial atau ko-faktor yang tersedia dalam jumlah terbatas atau menginaktivasi fungsi protein asli melalui pembentukan polimer, intrabodi dan *suicide gene* karena terdapat kemungkinan terjadinya respon imun pada TNP yang diekspresikan pada sel pejamu yang mungkin akan mengurangi efek terapeutiknya, alternatif merekayasa sel agar menghasilkan anti infectious cellular protein lebih memberi harapan. Dalam hal ini perlu terus dicari protein seluler yang langsung mengikat protein pengatur atau protein struktural virus atau secara tak langsung melalui pengaruhnya pada ekspresi genom virus. Karena protein tersebut merupakan protein hospes, maka kecil kemungkinan sel yang direkayasa akan dieliminasi oleh sistem kekebalannya sendiri. Pendekatan lain yang direkayasa akan dieliminasi oleh sistem kekebalannya sendiri. Pendekatan lain yang relatif lebih baru adalah pendekatan intrabodi dan *suicide gene*. Pada pendekatan intrabodi, sel direkayasa agar menghasilkan antibodi rantai tunggal yang tetap terikat pada retikulum endoplasmik dan tidak dieksresikan keluar sel. Intrabodi diharapkan mampu mengikat dan menghambat fungsi gen tertentu atau membuat kompartemisasi protein virus tidak tepat sehingga akhirnya memutuskan rantai replikasi virus. Dibandingkan dengan tiga pendekatan di atas, pendekatan *suicide gene* berbeda objeknya. Pada pendekatan *suicide gene*, yang menjadi objek adalah sel

yang terinfeksi dan bukan replikasi virusnya. Pada pendekatan *suicide gene*, sel direkayasa agar mampu mengekspresikan faktor yang langsung menyebabkan kematian sel, misalnya saja dengan merekayasa gen sel dengan gen toksin difteri atau gen sitosin deaminasa. Cara lainnya adalah merekayasa sel sedemikian rupa sehingga pasca pemaparan terhadap senyawa tertentu menyebabkan sel terinfeksi akan mati, misalnya sel yang direkayasa oleh gen timidin kinase virus Herpes simplex akan mati setelah sel terpapar dengan nukleosida analog antiherpes seperti gansiklovir dan lain-lain.

Salah satu potensi lain, paling tidak sebagai *adjunct therapy* yang juga sedang dikembangkan adalah *adoptive cell therapy*. Pendekatannya dilakukan dengan membiakkan dan "mendidik" sel limfosit dan atau sel sistem kekebalan lain dari subset tertentu in vitro dan menginfuskannya kembali pada penderita. Sehubungan dengan hal tersebut perlu terus dikembangkan teknologi "mendidik" subset sel-sel tersebut di atas yang tepat guna, termasuk kemungkinan mengeksplorasi perekayasaan sel in vitro dengan teknik DNA rekombinan.

Pada sisi lain perlu pula terus ditingkatkan pemahaman penggunaan antiviral untuk penderita karena obat antiviral tertentu, khususnya dari analog nukleosida, hanya efektif untuk virus tertentu pada kondisi replikasi tertentu. Pendalaman pemahaman spektrum dan cara kerja antiviral diharapkan mampu mengurangi pemakaian antiviral yang tidak rasional.

## PENUTUP

Jelas bagi kita bahwa dengan makin majunya ilmu pengetahuan dan teknologi, terjadi perubahan pola penyakit termasuk penyakit infeksi viral. Tantangan-tantangan baru terus kita hadapi, tidak hanya dari segi pencegahan dan pengobatan. Tantangan baru juga kita hadapi pada pengendalian penyakit dan rehabilitasinya, dimana faktor lingkungan baik lingkungan mati dan lingkungan makhluk hidup, berperan besar khususnya dalam hal infeksi oleh arbovirus yang ternyata kian meluas sebarannya. Tantangan-tantangan tersebut menuntut kita untuk selalu mawas diri dan selalu mencari pemecahannya yang secara ilmiah dapat dipertanggungjawabkan.

Ilmu pengetahuan di masa datang, seperti telah diramalkan oleh banyak ilmuwan akan didominasi oleh pemanfaatan hasil riset yang pesat dalam tiga bidang utama, yaitu : (i) teknologi informatika dan telekomunikasi, (ii) ilmu bahan dan (iii) bioteknologi. Beberapa hal yang dapat dihubungkan dengan hal tersebut telah tergambar dengan makin dekatnya penggunaan terapi gen untuk kanker, makin banyak produk barang hasil riset bioteknologi yang tersedia di pasaran yang dapat dipakai baik untuk pengobatan, diagnostikum, pencegahan penyakit ataupun dalam penyediaan papan, pangan dan bahan industri lain bahkan dalam penanganan limbah yang membahayakan manusia. Kita juga melihat makin besarnya kemungkinan pengembangan tiruan/duplikat dari jaringan atau organ yang dapat ditransplantasikan tanpa perlu khawatir dengan reaksi penolakan jaringan. Juga telah diramalkan tersedianya lensa kontak yang dapat tersambung dengan komputer dan memungkinkan membaca pesan internet tanpa membuka mata pada awal abad 21, ramalan teridentifikasi dasarnya genetika dari semua penyakit juga pada awal abad 21 atau kemampuan

mereproduksi manusia secara penuh in vitro bahkan kemungkinan pembekuan semua fungsi badan secara temporer ataupun penyambungan langsung komputer dengan otak sehingga berbagai hasil pemikiran dapat dirobotisasi. Karena sangat luas dan dalamnya tantangan ilmu pengetahuan dan teknologi yang selayaknya dikuasai, ada baiknya jika kita renung ulang apakah materi dan cara belajar yang kita jalani sudah pada jalan yang tepat atau belum. Selayaknya selalu kita ingat bahwa dengan makin canggihnya teknologi informasi, telekomunikasi dan robotik, kompetisi yang kita hadapi akan makin ketat dan mendunia sifatnya. Molecular, robotic and telemedicine rasanya sudah berada di pelupuk mata kita.

#### KEPUSTAKAAN

1. Agus S, Simanjuntak G, Widodo, Suroso T. Current situation on dengue haemorrhagic fever and diarrheal diseases in Indonesia. WHO SEARO Symposium on Emerging Infectious Diseases. New Delhi, 1996.
2. Amann RI, Ludwig W, Scheifer KH. Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation. *Microbiol. Rev.* 1995; 143-69.
3. Barlett JG. Infectious disease. *JAMA South East Asia Ed* 1997; 13 : 27-8.
4. Bean B. Antiviral therapy : Current concept and practices. *Clin. Microb. Rev.* 1992; 5:146-82.
5. Bernstein DI, Miller RL, Harrison CJ. Adjuvant effect of imiquimod on a Herpes simplex virus type 2 glycoprotein vaccine in guinea pig. *J. Infect. Dis.* 1993; 167 : 731-5.
6. Boller K, Konig H, Sauter M, et al. Evidence that HE RV-K is endogenous retrovirus sequence that code for teratocarcinoma-derived retrovirus HTCV. *Virol* 1993; 196 : 349-353.
7. Braun DK, Dominguez D, Pellet PE. Human Herpes Virus 6. *Clin. Microb. Rev.* 1995; 6 : 521-67.
8. Bunnell BA, Morgan RA. Gene therapy for infectious disease. *Clin. Microb. Rev.* 1998; 11 : 42-56.
9. Carpenter CCJ, Fischl M, Hammer SM. et al. PA. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997 : Up dated recommendation of the international AIDS society-USA panel. *JAMA* 1997; 196:29-39.
10. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of Herpes-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266 : 1865-9.
11. Chars Y, Molrine DC, George S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody response to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease. *J. Infect. Dis.* 1996; 173: 256-8.
12. Clemens R, Safary A, et al. Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect. Dis.* 1995; 171, suppl 1.
13. Callen BR. Mechanism of action of regulatory proteins encoded by complex retrovirus. *Microb. Rev.* 1992; 56 : 375-94.
14. Cuthbert JA. Hepatitis C : Progress and problems. *Clin. Microb. Rev.* 1994 ; 7 : 505-32.
15. Desmyter J, Colaert J, DeGroot G, et al. Efficacy of heat-inactivated hepatitis B vaccine in haemodialysis patients and staff. *Lancet* 1993; ii : 1323-7.
16. Duke RC, Ojcius DM, Young JDE. Cell suicide in health and disease. *Scient. Am.* 1996. 275 : 48-55.
17. Ertl H, Xiang Z. Genetic immunization. *Viral. Immunol* 1996; 9 : 1-9.
18. Farber C, Barath AA, Dieye T. The effects of immunization in human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J. Med.* 1996; 335 : 817-8.
19. Field AK, Biron KK. "The end of innocence" revisited : Resistance of herpesvirus to antiviral drugs. *Clin. Microb. Rev.* 1994 ; 7 : 1-13.
20. Fredricks DN, Relman D. Sequence-based identification of microbial pathogens : a Reconsideration of Koch Postulates. *Clin. Microb. Rev.* 1996; 9 : 18-33.
21. Hatalski CG, Lewis AJ, Lipkin WI. Borne disease. *Emerg. Infect. Dis.* 1998 ; 3 : 129-35.
22. Hierholzer JC. Adenovirus in the immunocompromised host. *Clin. Microb. Rev.* 1992; 5 : 262-74.
23. Hyde B. Infectious diseases : Whether or not? *ASM News.* 1998; 64 : 317-8.
24. Johnson AG. Molecular adjuvants and immunomodulators : New approaches to immunization. *Clin. Microb. Rev.* 1994; 7 : 277-89.
25. Jones TC, Stern A, Lin R. Potential role of granulocyte-macrophage colony stimulating as vaccine adjuvant. *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.* 1994; 13, Supl 2, 47-53.
26. Lam SK. Emerging infectious diseases-South East Asia. *Emerg. Infect. Dis.* 1998; 4 : 145-8.
27. Levine A. The origin of virology. In : *Virology*. Field, BN, Knipe DM, Howley PM. et al. Lippincott-Raven Publ. Philadelphia, 1996 ; p 1-15.
28. Lin R, Tarr PD, Jones TC. Present status of the use of cytokines as adjuvants with vaccines to protect against infectious diseases. *Clin. Infect. Dis.* 1995 ; 21 : 1439-49.
29. Lorber B. Are all disease infectious?. *Ann. Int. Med.* 1996 ; 125 : 844-51.
30. Midthun K, Kapikian AZ. Rotavirus vaccines : An overview. *Clin. Microb. Rev.* 1996 ; 9 : 423-34.
31. Nevins JR, Oldstone MBA. Cell transformation by viruses. In : *Field's Virology*. Fields BN, Knipe DM, Howley PM. et al. (eds). Lippincott-Raven. Publ. Philadelphia, USA, 1996 ; p 301-45.
32. Niklasson B, Hornfeldt B, Lundman B. Could myociditis, insulindependent diabetes mellitus and Gullain-Barre syndrome be caused by one or more infectious agents carried by rodents ?. *Emerg. Infect. Dis.* 1998 ; 4 : 187-93.
33. Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin. Microb. Rev.* 1997 ; 10 : 86-124.
34. Pirofski LA, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clin. Microb. Rev.* 1998 ; 11 : 1-26.
35. Plotkin SA. Vaccination in the 21<sup>st</sup> century. *J. Infect. Dis.* 1993; 168 : 29-37.
36. Relman DA. The identification of uncultured microbial pathogens. *J. Infect. Dis.* 1993 ; 168 : 1-8.
37. Shah KV and Howley PM. Papillomaviruses. In: *Field's Virology*. Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Monath TP, Melnick, JL, Roizman B. and Strauss SE. (eds). Lippincott-Raven. Publ. Philadelphia, USA. 1996 ; p 2077-110.
38. Scheffner M, Romanczuk, H, Munger, K, Huibregtse JM, Miettinen JA, Howley PM. Functions of human papillomavirus proteins. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1994 ; 186 : 83-99.
39. Talal N, Flescher E, Dang H. Evidence for retroviral involvement in autoimmune diseases. *Ann. Allergy* 1992 ; 69 : 221-4.
40. Urnovitz HB, Murphy WH. Human endogenous retroviruses : Nature, occurrence and clinical implication in human diseases. *Clin. Microb. Rev.* 1996 ; 9 : 72-99.
41. Van Damme P, Mathei C, Thoelen S, Meheus A, Safary A, Andre FE. Single dose inactivated hepatitis A vaccine : Rationale and clinical assessment of the safety and immunogenicity. *J. Med. Virol.* 1994 ; 44:35-441.
42. Viscidi RP, Sun Y, Tsuki B, Bosch FX, Munoz M, Shah KV. Serologic response in human papillomavirus-associated invasive cervical carcinoma. *Int. J. Cancer.* 1993 ; 55 : 780-4.
43. Ullmer JB, Donnelly JJ, Parker SE, et al. Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science* 1993 ; 259 : 174-50.
44. Wolfe ND, Escalante AA, Karesh WB, Kilbourn A, Spielman A, Lal AA. Wild primate populations in emerging infection disease research : The Missing Link? *Emerg. Infect. Dis.* 1998 ; 4 : 149-58.
45. Yolken RH, Torrey ER. Viruses, schizophrenia and bipolar disorder. *Clin. Microb. Rev.* 1995 ; 8 : 131-45.
46. Dominant communicable disease : South East Asia Regions. WHO Regional Office for South East Asia 1997.
47. Hepatitis A Vaccine. *Med. Progress*, 1997 ; 24 : 8-10.