

Patogenesis Molekuler dan Imunitas Infeksi Ebola virus

Agung Dwi Wahyu Widodo

Departemen Mikrobiologi dan Parasitologi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya



Subject

- Ebolavirus
- Virologi Molekuler
- Patogenesis Molekuler
- Immunologi
- Ringkasan

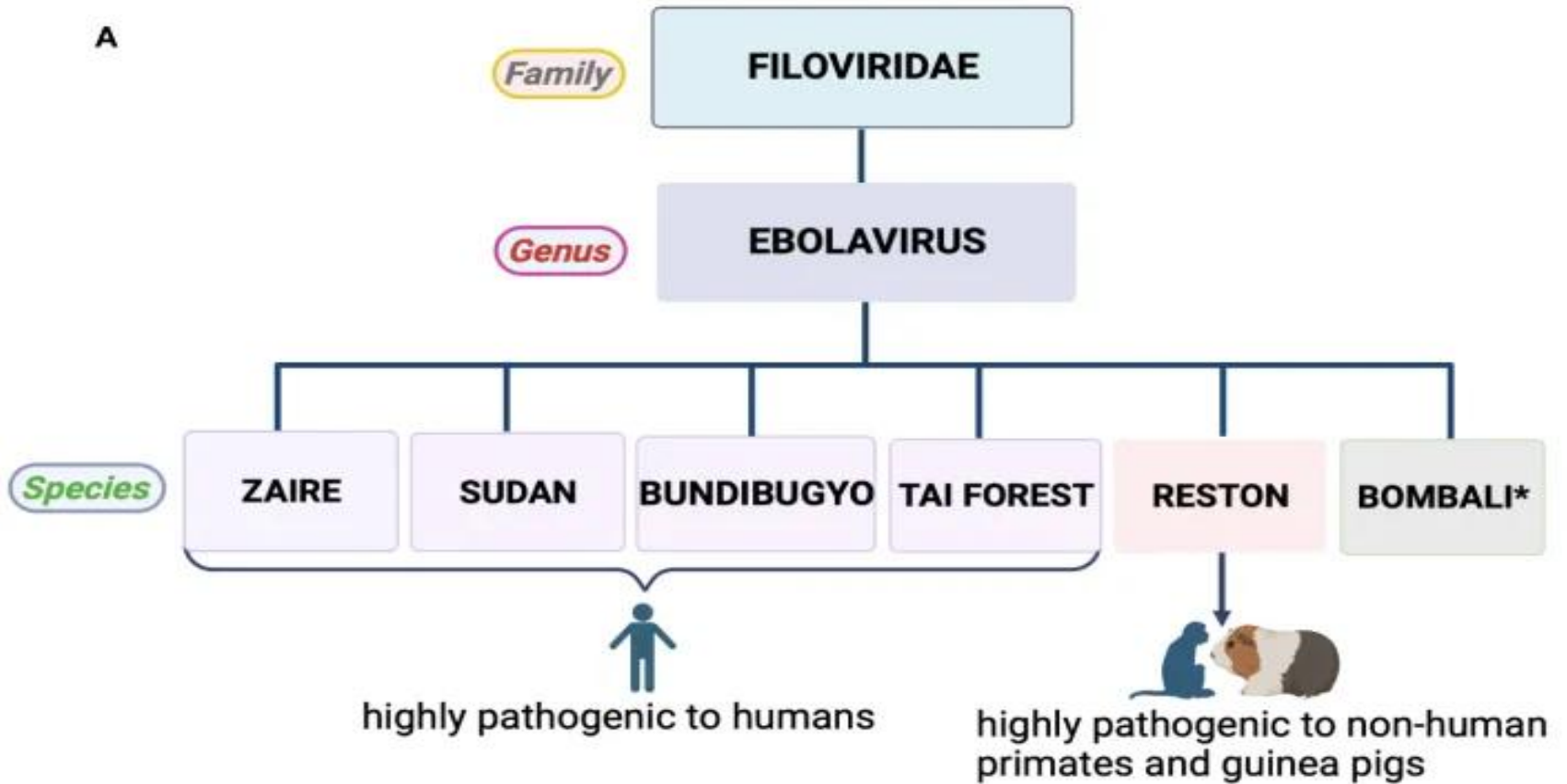
EBOLAVIRUS



Klasifikasi dan Taksonomi

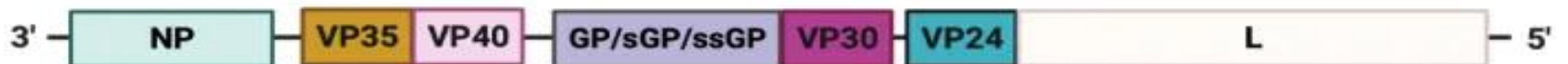
- Ebolavirus adalah virus RNA penyebab penyakit demam berdarah berat pada manusia dan primata non-manusia.
- **Taksonomi**
- Ordo: *Mononegavirales*
- Famili: *Filoviridae*
- Genus: *Ebolavirus*

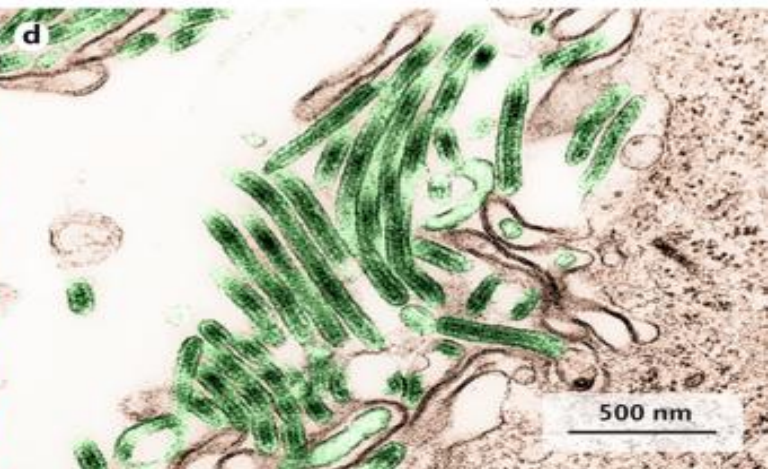
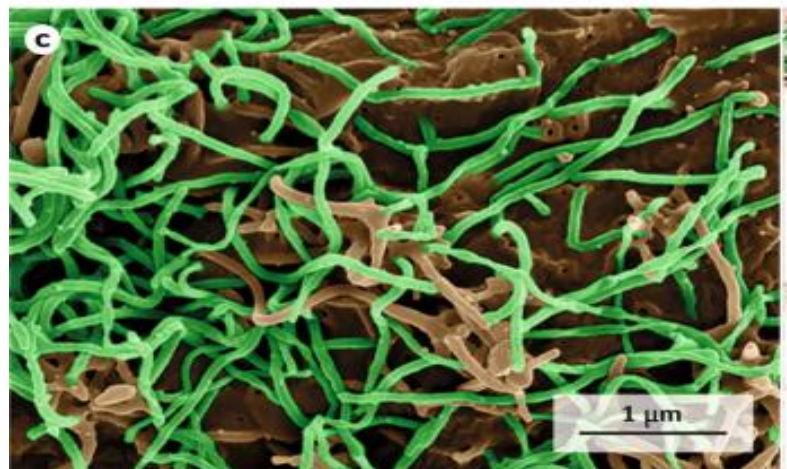
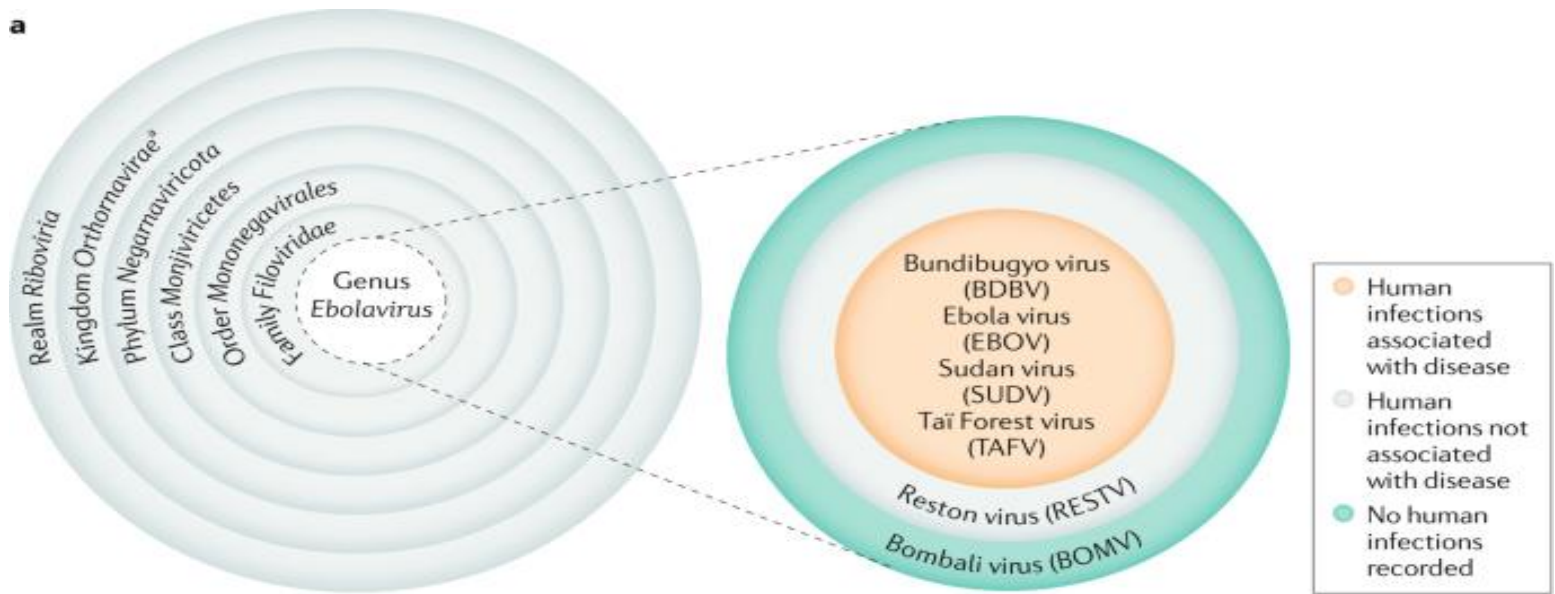
A



B

Genomic RNA





Klasifikasi dan Taksonomi

- **Spesies utama Ebolavirus**
- *Zaire ebolavirus* → paling virulen, mortalitas tertinggi
- *Sudan ebolavirus*
- *Bundibugyo ebolavirus*
- *Tai Forest ebolavirus*
- *Reston ebolavirus* → terutama pada primata/babi, belum terbukti menyebabkan penyakit berat pada manusia
- *Bombali ebolavirus* → ditemukan pada kelelawar

Epidemiologi Singkat

- **Wabah penting**
- 1976: wabah pertama di Zaire dan Sudan
- 2014–2016 Afrika Barat → wabah terbesar
- 2018–2020 Republik Demokratik Kongo
- **Mortalitas**
- Dapat mencapai 25–90%
- Bergantung spesies dan kualitas tata laksana

Sudan EBOV

1976

England
•1 •0 (0%)
Sudan
•284 •151(53%)

1979

Sudan
•34 •22 (65%)

2000

Uganda
•425 •224 (53%)

2004

Sudan
•17 •7 (41%)

2011

Uganda
•1 •1 (100%)

2012

Uganda
•6* •3* (50%)

2022

Uganda
•164 •55 (34%)

Tai' Forest EBOV

1994

Cote d'Ivoire
•1 •0 (0%)

Reston EBOV

1989

Philippines
•3 •0 (0%)

1990

USA
•4 •0 (0%)

2008

Philippines
•6 •0 (0%)

Bundibugyo EBOV

2007

Uganda
•131 •42 (32%)

2012

Sudan
•36* •13* (36%)

Zaire EBOV

1976

DRC
•318 •280 (88%)

1977

DRC
•1 •1 (100%)

1994

Gabon
•52 •31 (60%)

1995

DRC
•315 •250 (79%)

1996

Russia
•1 •1 (100%)
South Africa
•2 •1 (50%)
Gabon (Jan-Apr)
•37 •21 (57%)
Gabon (Jul-Dec)
•60 •45 (75%)

2001

RC
•59 •43 (73%)
Gabon
•65 •53 (81%)

2002

RC
•143 •128 (89%)

2003

RC
•35 •29 (83%)

2004

Russia
•1 •1 (100%)
Sudan
•17 •7(41%)

2005

RC
•12 •10 (83%)

2008

DRC
•32 •15 (47%)

2014

WAE^a
•28,610 •11,308 (39%)
Italy
•1 •0 (0%)
Mali
•8 •6 (75%)
Nigeria
•20 •8 (40%)
Senegal
•1 •0 (0%)
Spain
•1 •0 (0%)
USA
•4 •1 (25%)

2017

DRC
•8 •4 (50%)

2018

DRC, Uganda
•3,470 •2,287 (66%)
DRC (Bikoro region)
•54 •33 (61%)

2020

DRC
•130 •55 (42%)

2021

Guinea
•23 •12 (52%)
DRC (Feb-May)
•23 •6 (50%)
DRC (Oct-Dec)
•11 •9 (82%)

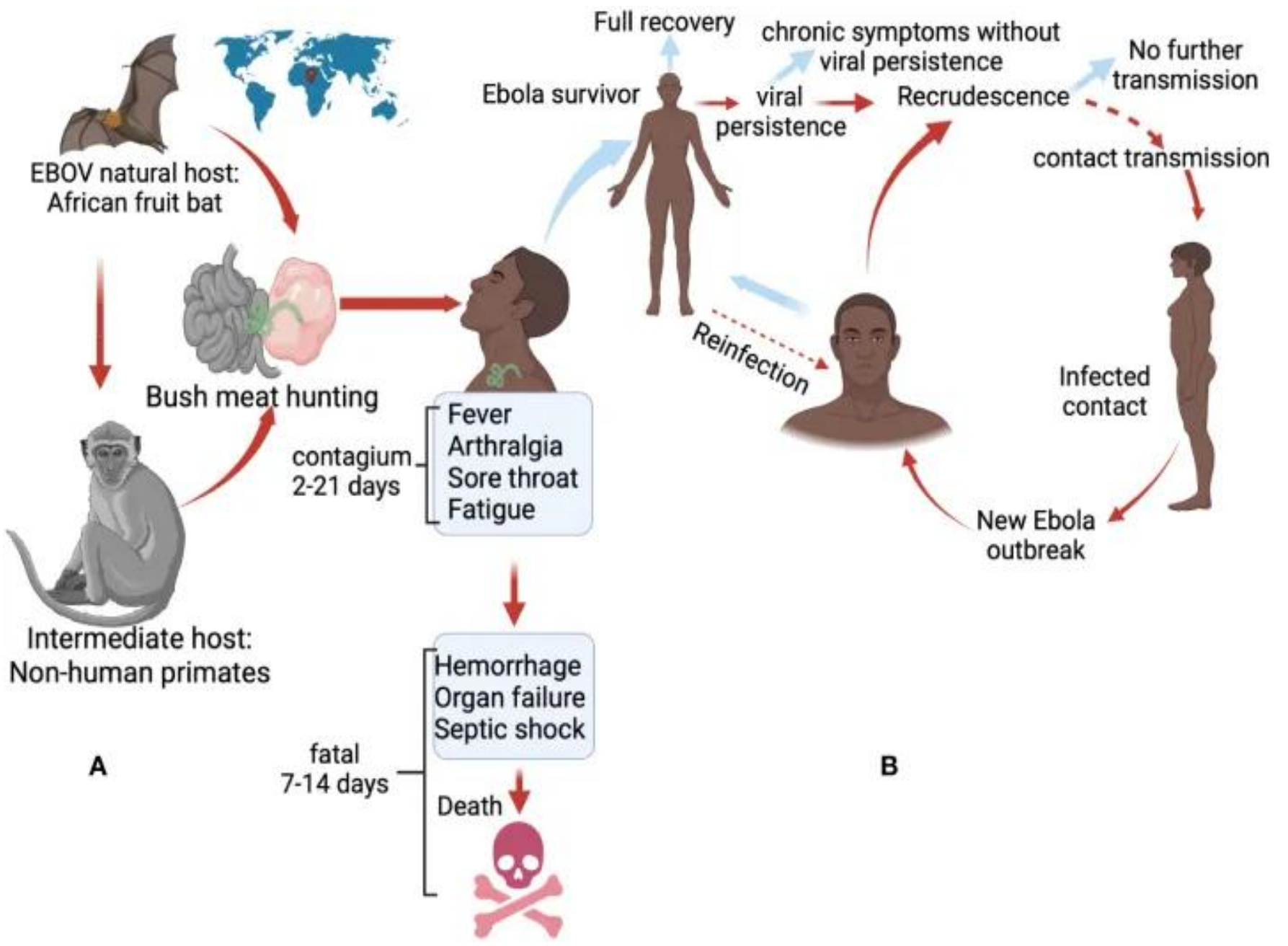
2022

DRC (Apr-Jul)
•5 •5 (100%)
DRC (Aug-Sep)
•1 •1 (100%)

- Reported number of cases
- Reported number of deaths and percentage of fatal cases

Reservoir dan Ekologi

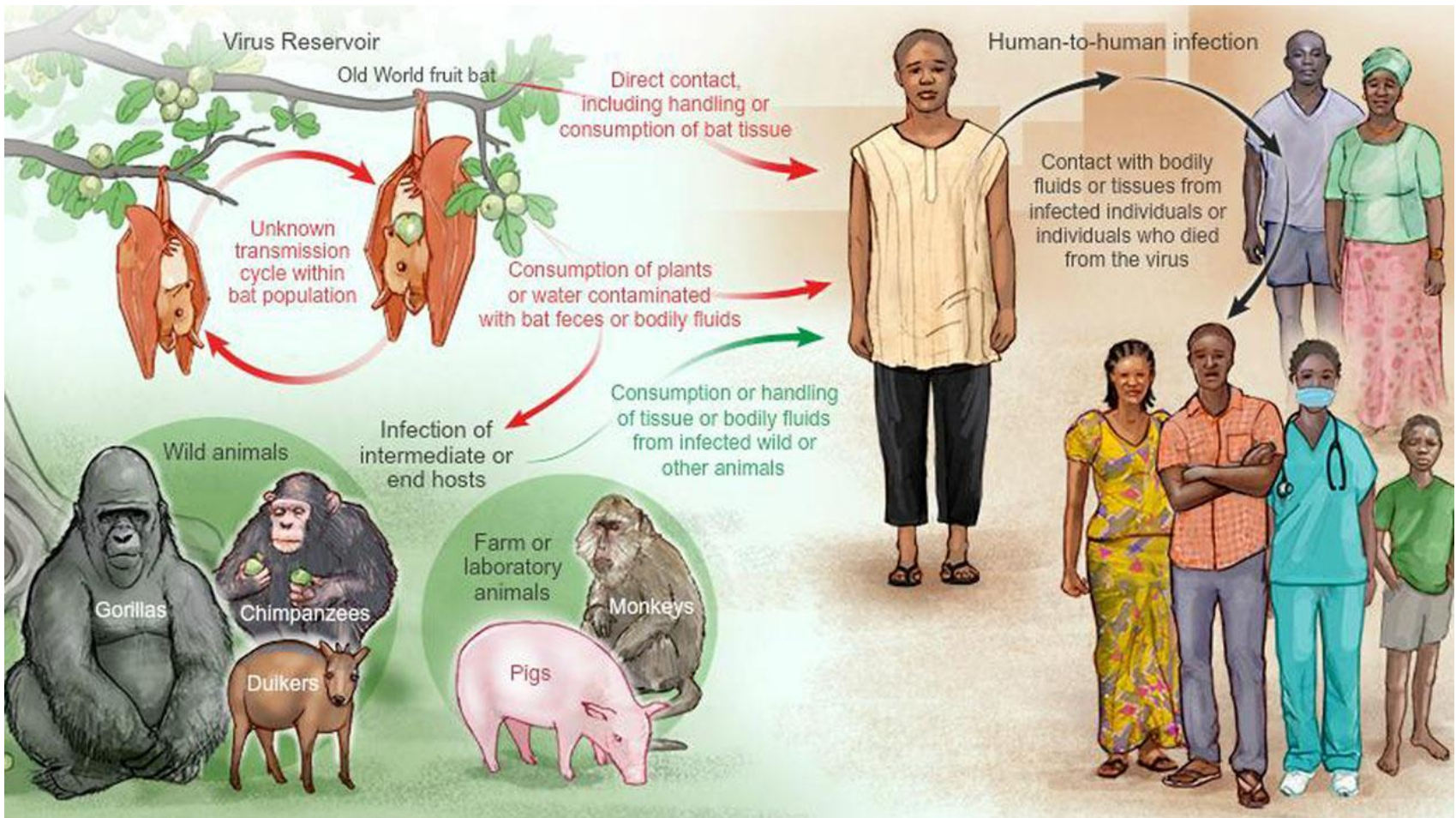
- **Reservoir alami**
- Diduga utama:
- Kelelawar buah Afrika (*Pteropodidae*)
- **Host perantara**
- Primata non-manusia
- Antelop hutan
- Simpanse
- Gorila



Penularan

- **Zoonotik**
- Kontak dengan:
 - darah
 - organ
 - cairan tubuh hewan terinfeksi
- **Antar manusia**
- Melalui:
 - darah
 - cairan tubuh
 - jarum terkontaminasi
 - kontak jenazah

Transmisi Ebolavirus





EPIDEMIOLOGI DAN TRANSMISI EBOLAVIRUS



1. EPIDEMIOLOGI GLOBAL

- Ebolavirus termasuk famili Filoviridae, genus Ebolavirus.
- Penyakit Ebola (Ebola Virus Disease, EVD) pertama kali diidentifikasi tahun 1976 di Democratic Republic of Congo (saat itu Zaire) dan Sudan.
- Reservoir alami : kelelawar buah (Pteropodidae).
- Kasus sporadik terjadi pada manusia melalui kontak dengan hewan terinfeksi.
- Penularan antarmanusia memicu wabah beruntun.



Negara dengan riwayat wabah Ebola

- Wabah besar / sering terjadi
- Wabah sporadik

2. RIWAYAT WABAH UTAMA

Tahun	Lokasi	Spesies Ebolavirus	Kasus	Kematian	CFR (%)
1976	DR Kongo (Zaire)	Zaire ebolavirus	318	280	88%
1976	Sudan	Sudan ebolavirus	284	151	53%
1995	Kikwit, DR Kongo	Zaire ebolavirus	315	250	81%
2000–2001	Uganda	Sudan ebolavirus	425	224	53%
2007	DR Kongo	Bundibugyo ebolavirus	149	37	25%
2014–2016	Africa Barat (Guinea, Liberia, Sierra Leone)	Zaire ebolavirus	28.616	11.310	40%
2018–2020	DR Kongo	Zaire ebolavirus	3.470	2.287	66%
2021	Guinea	Zaire ebolavirus	23	12	52%
2022–2023	Uganda	Sudan ebolavirus	164	77	47%

CFR (Case Fatality Rate) bervariasi tergantung spesies virus, kualitas respons kesehatan, dan sistem surveilans.

3. RESERVOIR DAN SUMBER INFEKSI

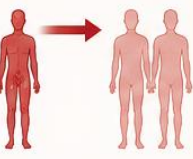
Reservoir alami utama :
Kelelawar buah (Pteropodidae)



Spillover ke manusia melalui :
• Kontak langsung dengan kelelawar (darah, saliva, urin, feses)
• Kontak dengan hewan liar terinfeksi



Penularan antarmanusia menyebabkan wabah



4. TRANSMISI EBOLAVIRUS

Penularan dari hewan ke manusia (Spillover)

Kontak dengan darah, cairan tubuh, jaringan atau organ hewan terinfeksi.

Penularan antarmanusia
Melalui kontak langsung dengan darah, cairan tubuh, atau benda terkontaminasi dari pasien terinfeksi.

Cairan tubuh yang dapat menularkan :

- Darah
- Muntah
- Diare
- Urin
- Air liur
- ASI
- Sperma
- Keringat
- Cairan lainnya

Cara penularan

- Kontak langsung dengan cairan tubuh pasien
- Kontak tidak langsung dengan benda/permukaan terkontaminasi (sprei, pakaian, alat medis, jarum)
- Terpapar luka atau mukosa (mata, hidung, mulut)
- Prosedur perawatan yang menghasilkan percikan (aerosol)
- Transmisi nosokomial di fasilitas kesehatan

Bukan melalui

- Udara/batuk seperti influenza
- Air minum
- Makanan yang dimasak matang
- Gigitan nyamuk
- Kontak sosial biasa (berjabat tangan, duduk bersama)

5. FAKTOR RISIKO TRANSMISI

- Kontak langsung dengan pasien EVD tanpa APD
- Perawatan pasien di rumah tanpa perlindungan
- Prosedur pemulasaraan jenazah tanpa APD
- Penggunaan jarum atau alat terkontaminasi
- Kepadatan dan mobilitas populasi tinggi
- Keterlambatan identifikasi dan isolasi kasus
- Praktik pemakaman tradisional yang melibatkan kontak dengan jenazah

6. PERIODE INKUBASI DAN MASA INFEKSI

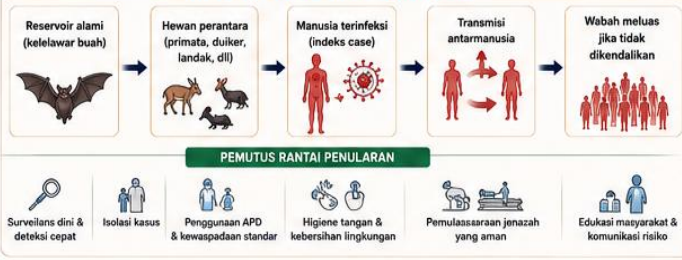
Periode inkubasi
2 – 21 hari (umumnya 8 – 10 hari)

Pasien infeksius
Selama gejala berlangsung dan virus masih terdeteksi dalam cairan tubuh. Virus dapat bertahan pada seks dan ASI hingga beberapa minggu setelah sembuh.

Gejala utama

- Demam mendadak
- Sakit kepala
- Nyeri otot
- Kelemahan
- Muntah
- Diare (sering berdarah)
- Perdarahan internal/eksternal

7. RANTAI PENULARAN EBOLAVIRUS



8. KARAKTERISTIK EPIDEMI WABAH EBOLA

- Wabah sering dimulai di daerah terpencil dan menyebar ke wilayah perkotaan.
- Pola epidemi : awalnya sporadik → kluster kecil → transmisi antarmanusia → wabah besar.
- Tingkat kematian tinggi (Case Fatality Rate 25% – 90%).
- Dapat dikendalikan dengan deteksi dini, isolasi, perawatan suportif, dan perubahan perilaku.

KESIMPULAN

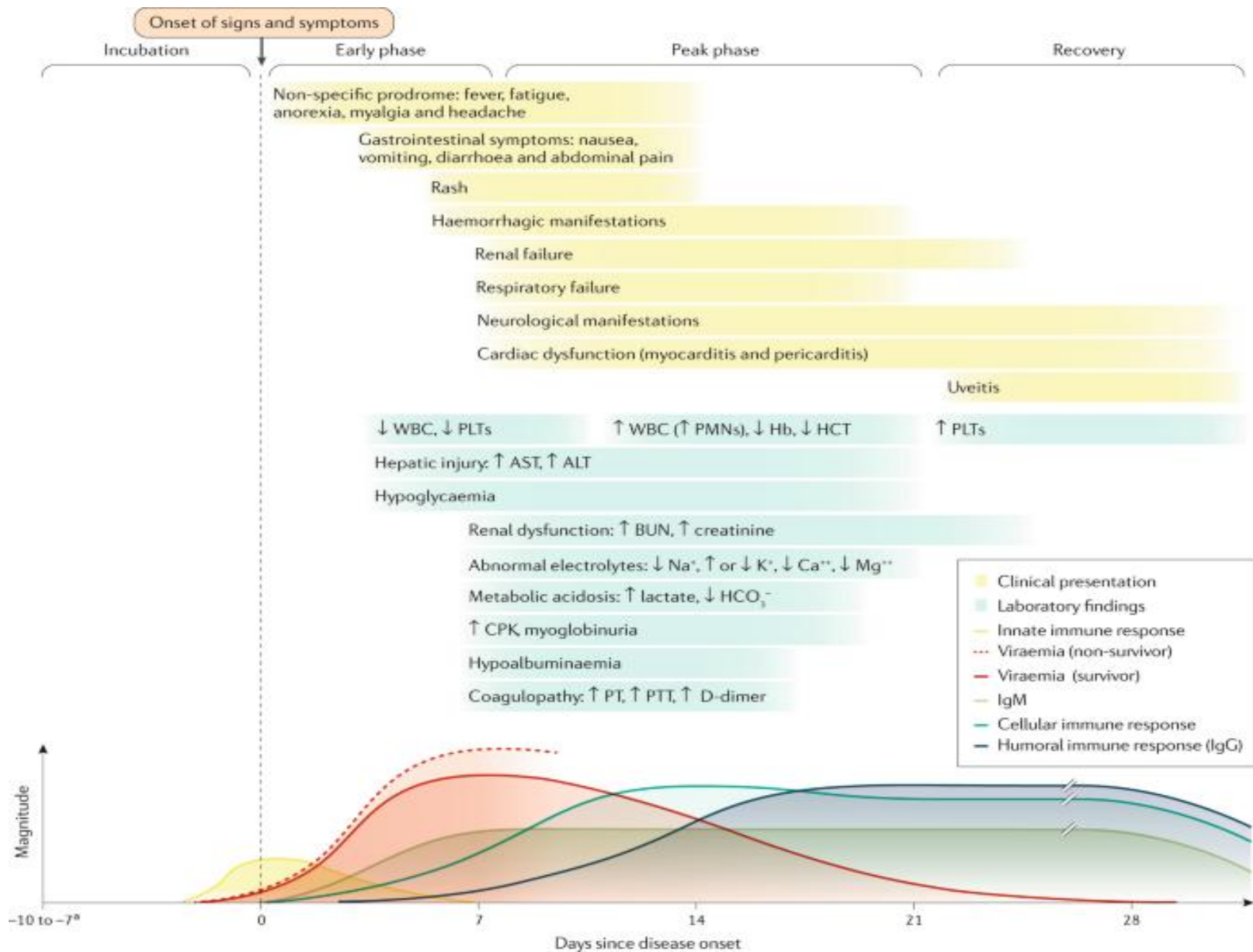
Ebolavirus ditularkan terutama melalui kontak langsung dengan cairan tubuh atau benda terkontaminasi dari pasien atau hewan terinfeksi. Pencegahan dan pengendalian berfokus pada pemutusan rantai penularan, perlindungan petugas kesehatan, dan perubahan perilaku masyarakat.

Stabilitas Lingkungan

- **Sensitif terhadap**
- panas
- sinar UV
- disinfektan lipid:
 - hipoklorit
 - alkohol
 - fenol
- **Dapat bertahan**
- beberapa jam–hari pada cairan biologis tertentu

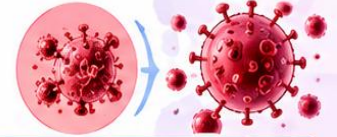
Diagnosis Laboratorium

- **Metode utama**
- RT-PCR
- Antigen detection
- ELISA antibodi
- Virus isolation (BSL-4)
- **Biosafety**
- Penanganan memerlukan:
- Laboratorium BSL-4 untuk kultur virus hidup



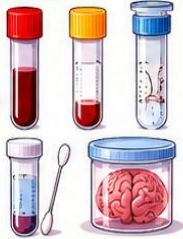


DIAGNOSIS LABORATORIUM MIKROBIOLOGI EBOLAVIRUS



1. SPESIMEN KLINIS

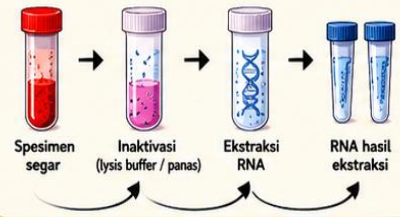
- ✓ Darah (whole blood)
- ✓ Serum / plasma
- ✓ Swab orofaring / nasofaring
- ✓ Urin
- ✓ Cairan serebrospinal
- ✓ Jaringan (post mortem)



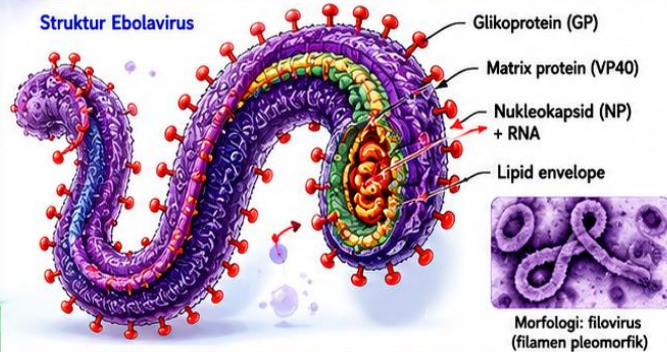
2. ALUR DIAGNOSIS LABORATORIUM



4. TAHAP PEMROSESAN SPESIMEN



Struktur Ebolavirus



5. HASIL & INTERPRETASI

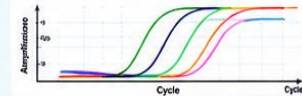
Pemeriksaan	Hasil	Interpretasi
RT-PCR	Positif	Infeksi akut (RNA virus terdeteksi)
Antigen	Positif	Infeksi akut (antigen terdeteksi)
Serologi (IgM/IgG)	Positif	Infeksi lampau / fase konvalesen
Kultur virus	Positif	Isolasi virus berhasil (gold standard)
Semua negatif	Negatif	Tidak ada bukti infeksi Ebolavirus

6. KONTROL KUALITAS & BIOSAFETY



3. METODE DIAGNOSIS

A. RT-PCR (Real Time RT-PCR)



- Deteksi RNA virus
- Sensitif & spesifik tinggi
- Target: gen NP, VP40, GP

B. Antigen Detection (ELISA / Rapid Test)



- Deteksi antigen (NP/GP)
- Hasil cepat
- Sensitivitas sedang

C. Isolasi Virus (BSC-4)



- Kultur pada sel Vero, Huh7
- Gold standard
- Memerlukan fasilitas BSL-4

D. Deteksi Antibodi (Serologi)



- IgM/IgG (ELISA)
- IFA
- Digunakan pada fase konvalesen

7. WAKTU DETEKSI MARKER

Hari setelah infeksi	1-3	4-7	8-14	> 14 hari
RNA (RT-PCR)	[Green bar indicating detection from day 1 to 14]			
Antigen (Ag)	[Orange bar indicating detection from day 4 to 14]			
IgM		[Pink bar indicating detection from day 8 to 14]		
IgG			[Purple bar indicating detection from day 14 onwards]	

8. CATATAN PENTING

- Deteksi RNA dengan RT-PCR adalah metode pilihan untuk diagnosis dini.
- Spesimen harus ditangani di laboratorium BSL-4.
- Hasil negatif tidak menyingkirkan infeksi pada fase sangat awal.
- Konfirmasi di laboratorium rujukan nasional/WHO.



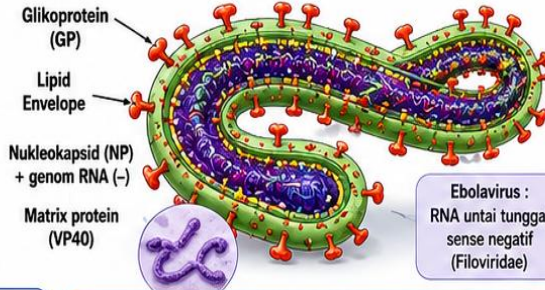


DIAGNOSIS LABORATORIUM MIKROBIOLOGI EBOLAVIRUS (EVD)



1. SPESIMEN KLINIS

- ✓ Darah (fase akut)
- ✓ Serum / plasma
- ✓ Swab tenggorok
- ✓ Urin
- ✓ Feses
- ✓ Cairan tubuh lain (LCS, muntah)
- ✓ Jaringan (autopsi)



ALUR DIAGNOSIS LABORATORIUM



2. PEMERIKSAAN LANGSUNG

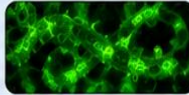
a. Mikroskop Elektron (EM)

- Melihat virion filamen berbentuk benang (80–140 nm x 80 nm)



b. Imunofluoresens (IFA)

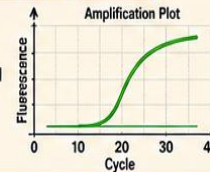
- Deteksi antigen Ebola pada sel terinfeksi (dengan antibodi fluoresen)



3. DETEKSI ASAM NUKLEAT (UJI MOLEKULER)



- ✓ Gold standard diagnosis
- ✓ Sangat sensitif & spesifik
- ✓ Deteksi dini sejak fase viremia awal
- ✓ Metode : Real-time RT-PCR
- ✓ Target gen: NP, VP40, GP, L



4. DETEKSI ANTIGEN

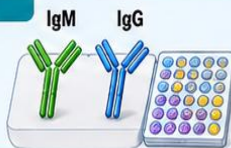
Rapid Diagnostic Test (Ag test)



- ✓ Deteksi antigen Ebola (GP/NP)
- ✓ Cepat (10–20 menit)
- ✓ Spesifitas tinggi
- ✓ Digunakan di lapangan

5. SEROLOGI (ANTIBODI)

- Deteksi IgM dan IgG terhadap Ebola virus
- IgM muncul 7–10 hari setelah onset
- IgG untuk diagnosis retrospektif



6. ISOLASI VIRUS (BSL-4)

- Dilakukan pada laboratorium BSL-4
- Kultur pada sel Vero E6
- Identifikasi dengan IFA/PCR/EM
- Tidak dilakukan rutin (karena risiko tinggi)



7. QUALITY CONTROL & KEAMANAN

- ⚠️ Laboratorium BSL-4
- 🧑‍🚒 PPE lengkap
- 🧴 Dekontaminasi (klorin 0,5–1%)
- 🧊 Pengendalian sampel & rantai dingin

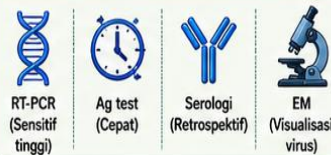


INTERPRETASI HASIL

- ✓ RT-PCR positif = Infeksi aktif (terkonfirmasi)
- ✓ Antigen positif = Infeksi aktif
- ✓ IgM positif = Infeksi baru
- ✓ IgG positif = Infeksi lampau / pemulihan



KEUNGGULAN METODE



RINGKASAN METODE DIAGNOSIS

Metode	Tujuan	Waktu Hasil	Sensitivitas
RT-PCR	Deteksi RNA virus	2–4 jam	Sangat tinggi
Ag test	Deteksi antigen	10–20 menit	Tinggi
Serologi	Deteksi antibodi IgM/IgG	2–4 jam	Sedang
EM / Kultura	Identifikasi virus	Hari	Sangat spesifik

PRINSIP UTAMA

- ✓ Deteksi dini dengan RT-PCR adalah GOLD STANDARD
- ✓ Spesimen diambil dengan aman dan tepat waktu
- ✓ Penggunaan biosafety level 4 sangat penting
- ✓ Interpretasi klinis bersama riwayat epidemiologi



DIAGNOSIS EBOLAVIRUS HARUS DILAKUKAN DI LABORATORIUM BSL-4 DENGAN PROTOKOL KEAMANAN YANG SANGAT KETAT

Pencegahan

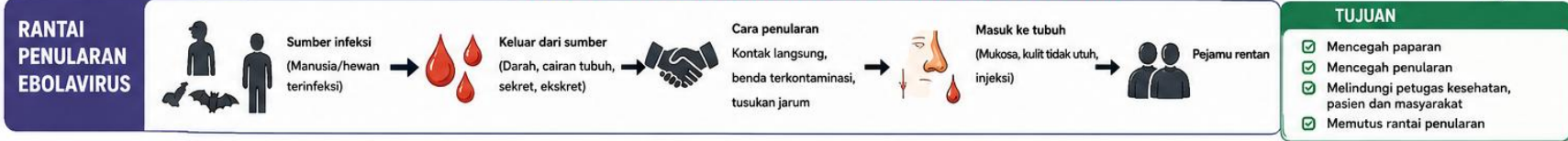
- **Vaksin**
- Vaksin utama:
 - rVSV-ZEBOV terhadap *Zaire ebolavirus*
- **Pencegahan infeksi**
 - isolasi pasien
 - APD lengkap
 - hand hygiene
 - safe burial
 - tracing kontak



PENCEGAHAN DAN PENGENDALIAN INFEKSI EBOLAVIRUS



PRINSIP UTAMA : HENTIKAN RANTAI PENULARAN



1. KEWASPADAAN & KEWASPADAAN DINI

- Kewaspadaan terhadap kasus suspek sesuai definisi kasus
- Skrining suhu & gejala di pintu masuk (bandara, pelabuhan, fasilitas kesehatan)
- Edukasi masyarakat tentang gejala dan cara penularan
- Pelaporan segera kasus suspek ke otoritas kesehatan

2. PENCEGAHAN PENULARAN

- Hindari kontak langsung dengan darah, cairan tubuh, dan benda terkontaminasi
- Jangan berbagi jarum, alat medis, pribadi
- Gunakan Alat Pelindung Diri (APD)
- Hindari kontak dengan pasien/jenazah suspek atau terkonfirmasi
- Cuci tangan dengan sabun & air mengalir atau handrub berbasis alkohol
- Praktik kebersihan pernapasan (etnika batuk/bersin)

3. PENGENDALIAN DI FASILITAS KESEHATAN

- Triage cepat & pisahkan pasien suspek di area khusus
- Gunakan peralatan medis sekali pakai bila memungkinkan
- Gunakan APD lengkap (sesuai standar)
- Disinfeksi rutin permukaan & peralatan dengan klorin 0,5% atau sesuai anjuran
- Batasi jumlah petugas yang terlibat
- Kelola linen, limbah & alat tajam secara aman

4. PENGENDALIAN LINGKUNGAN & LIMBAH

- Disinfeksi lingkungan dengan klorin 0,5% (5.000 ppm) atau sesuai anjuran
- Kelola limbah infeksius sebagai limbah B3
- Sterilisasi alat medis (autoklaf) atau gunakan sekali pakai
- Cuci dan disinfeksi linen dengan prosedur yang benar
- Pengelolaan jenazah secara aman dan bermartabat

5. PERLINDUNGAN PETUGAS KESEHATAN

- ✓ Pelatihan rutin tentang EVD & penggunaan APD
- ✓ Gunakan APD lengkap sesuai prosedur (donning & doffing)
- ✓ Hindari kontak risiko tinggi
- ✓ Cuci tangan sebelum & sesudah tindakan
- ✓ Segera laporkan paparan/kecelakaan kerja
- ✓ Pemantauan kesehatan 21 hari setelah paparan risiko

6. SURVEILANS, KONTAK ERAT & ISOLASI

- Identifikasi & pencatatan kontak erat
- Pemantauan kontak selama 21 hari (pemeriksaan gejala & suhu harian)
- Isolasi pasien di fasilitas yang ditunjuk hingga tidak menular
- Pembatasan pergerakan saat wabah

7. KOMUNIKASI RISIKO & KETERLIBATAN MASYARAKAT

- Sampaikan informasi yang akurat, jelas & tepat waktu
- Libatkan tokoh masyarakat & komunitas
- Lawan stigma dan diskriminasi
- Dorong perilaku hidup bersih & aman

8. PENCEGAHAN PADA HEWAN DAN PERILAKU AMAN

- Hindari kontak dengan kelelawar, primata, atau bangkai hewan
- Jangan mengonsumsi daging hewan liar (bushmeat)
- Laporkan kematian hewan yang tidak wajar ke petugas

INGAT !

- ✓ Cuci tangan
- ✓ Gunakan APD
- ✓ Bersihkan & disinfeksi
- ✓ Laporkan cepat
- ✓ Lindungi diri, lindungi orang lain

VIROLOGI MOLEKULER EBOLAVIRUS

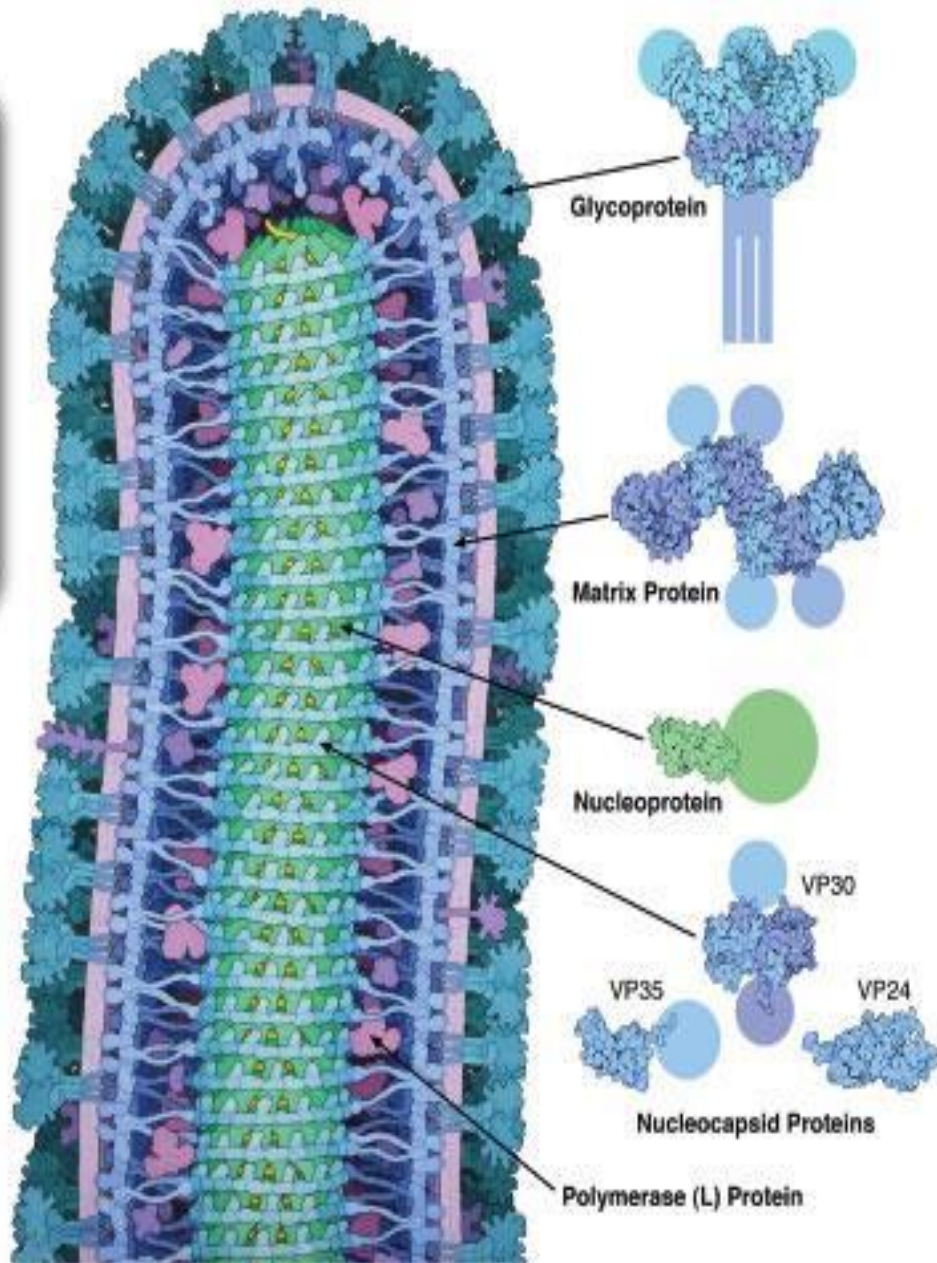


Ebolavirus Proteins

RCSB PDB-101

Credits: David S. Goodsell
and the RCSB PDB

Image edited to add copyright,
click to access the original



Virologi Molekuler Ebolavirus

- **Definisi**
- Ebolavirus merupakan virus RNA sense negatif dari famili *Filoviridae* yang memiliki mekanisme molekuler kompleks untuk:
 - replikasi RNA,
 - evasi imun,
 - modulasi sel host,
 - dan virulensi tinggi.

Virologi Molekuler Ebolavirus

- **Virologi molekuler** mempelajari:
 1. struktur genom,
 2. ekspresi gen,
 3. protein virus,
 4. interaksi virus–host,
 5. mekanisme replikasi,
 6. evolusi molekuler,
 7. dan determinan virulensi.

Komponen utama virion

Komponen

Envelope lipid

Glycoprotein (GP)

Matrix protein VP40

Nucleoprotein (NP)

VP35

VP30

VP24

L protein

Fungsi

Proteksi dan budding

Attachment & entry

Assembly dan budding

Pembungkus genom

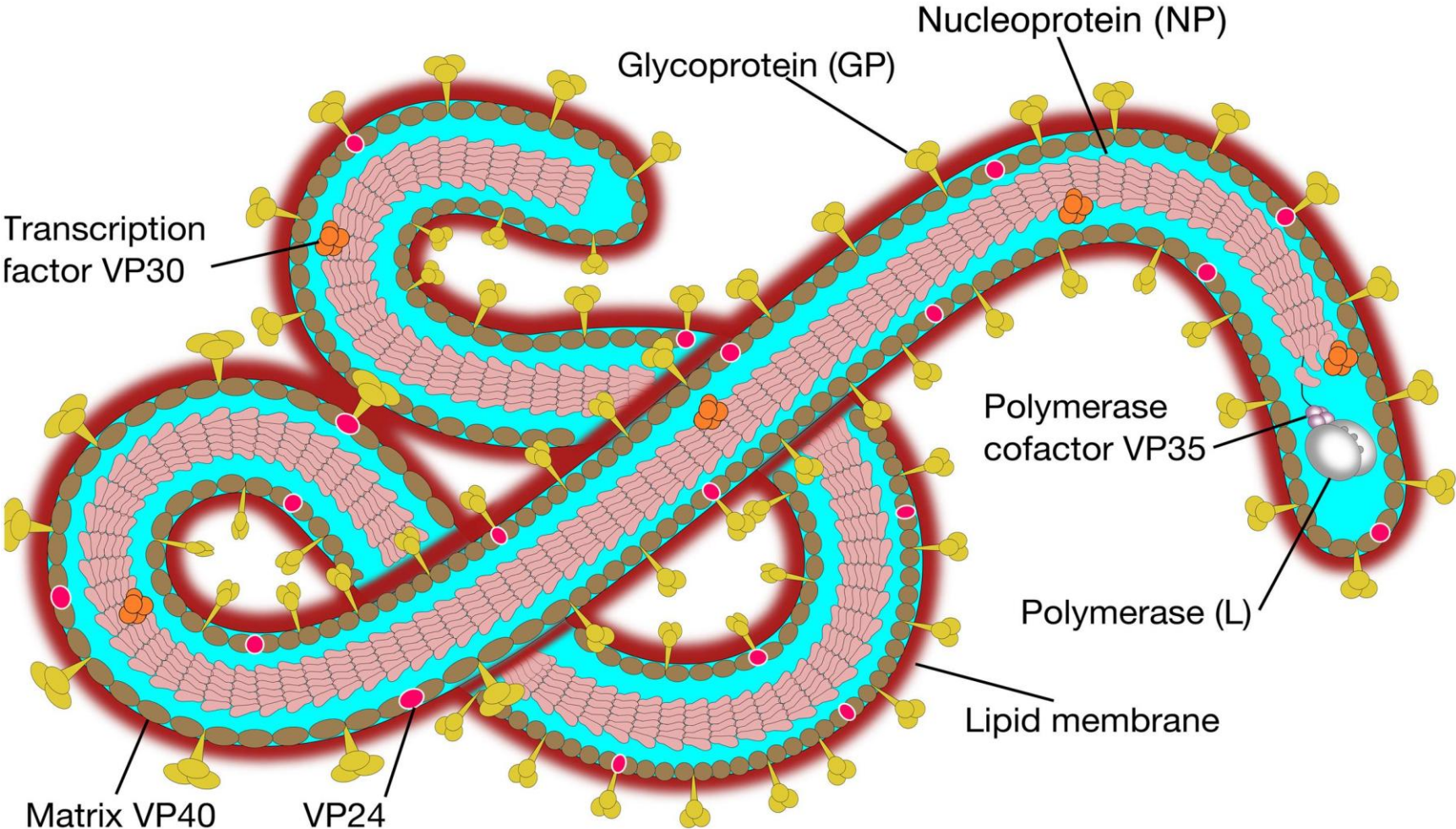
Polymerase cofactor & IFN
antagonist

Aktivator transkripsi

Antagonis interferon

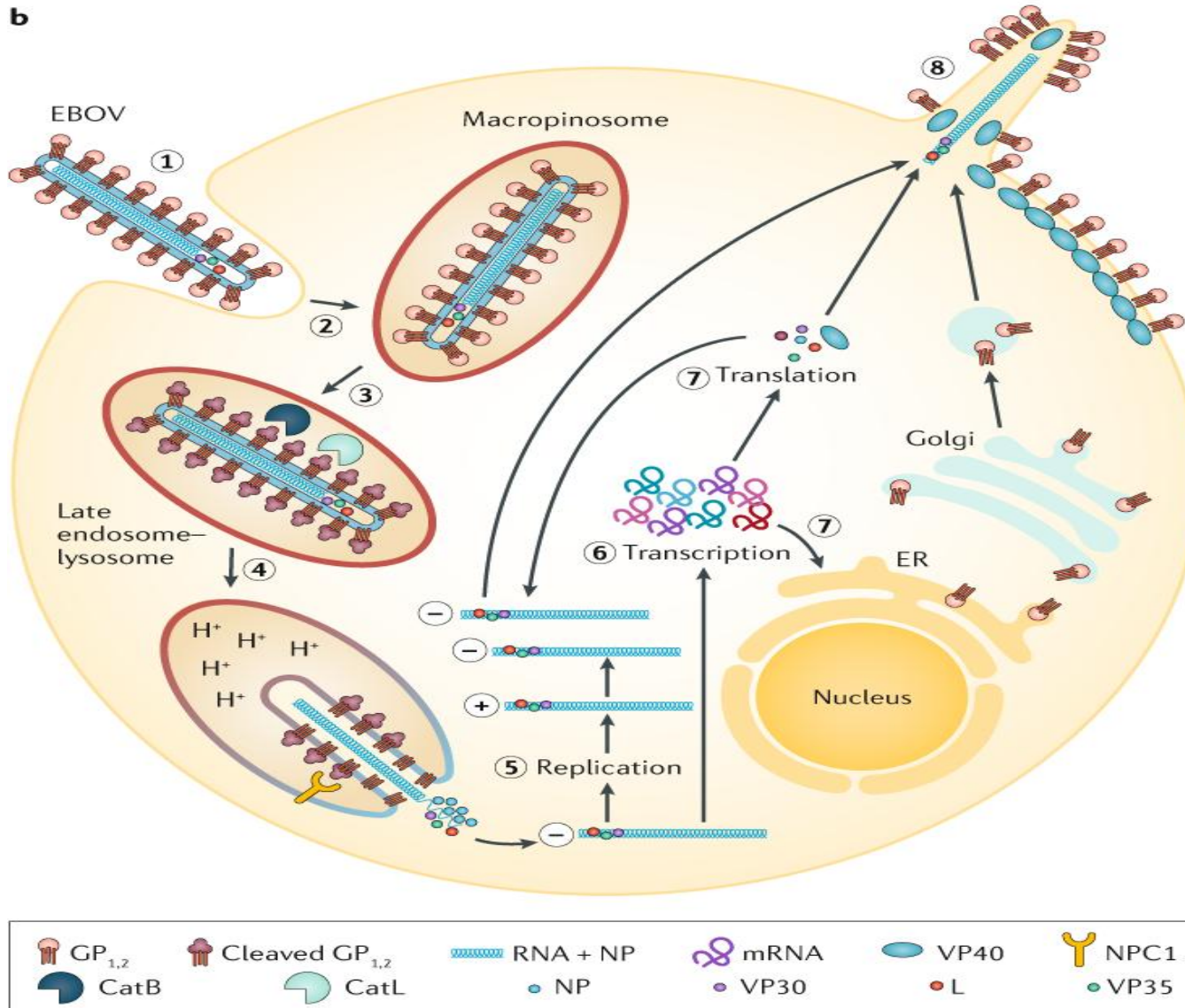
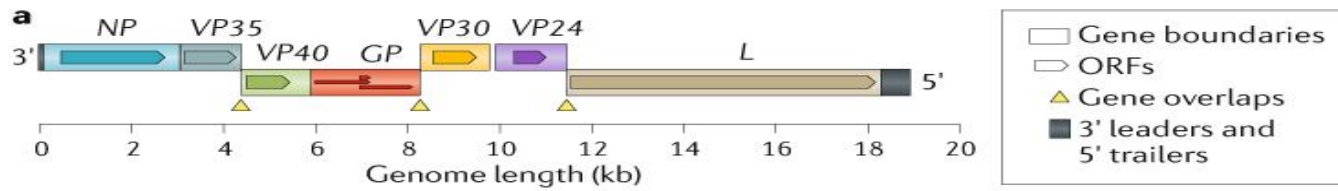
RNA polymerase

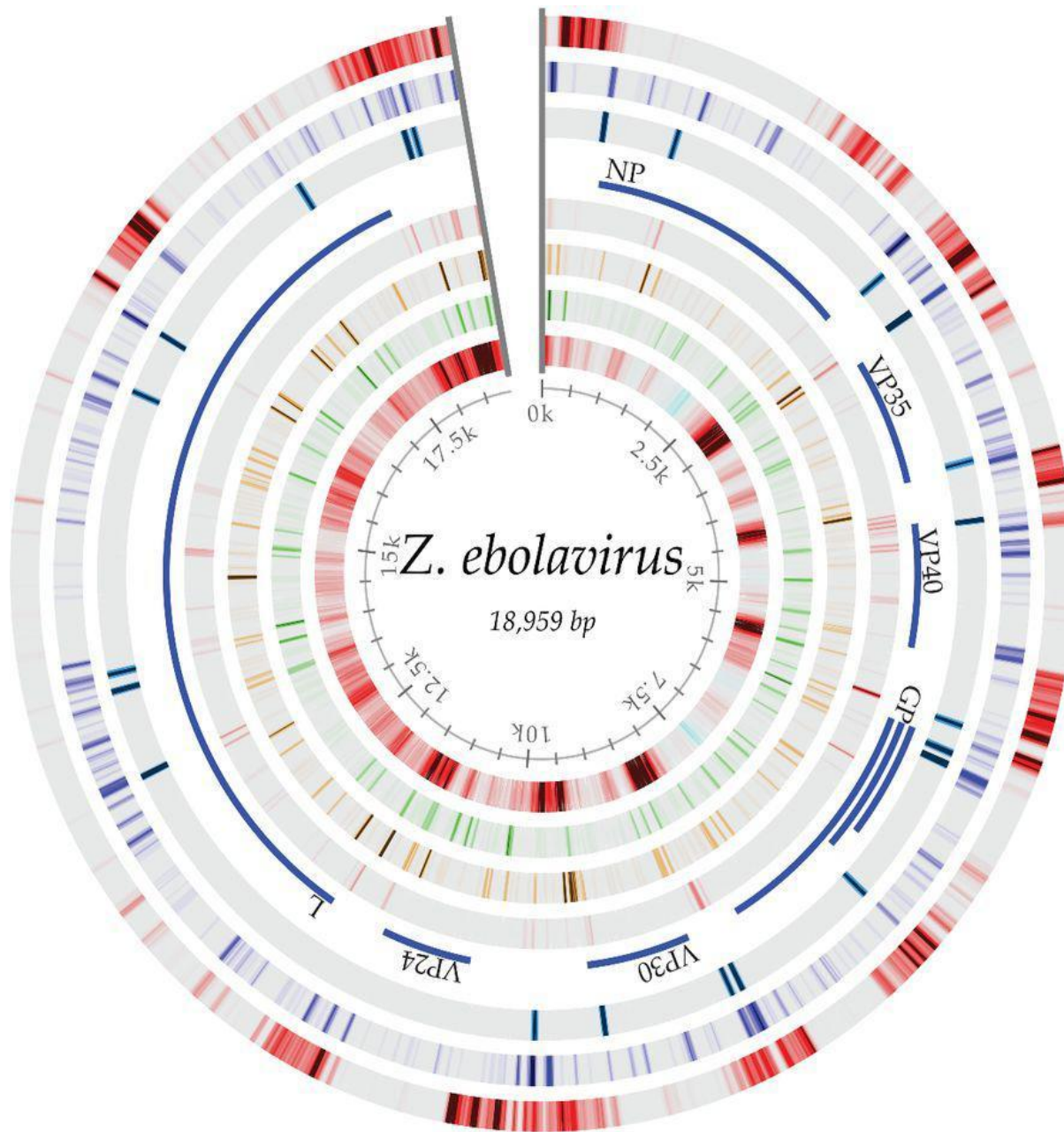
Ebolavirus



Genom Molekuler

- **Karakteristik genom**
- Single-stranded RNA negatif
- Non-segmented
- ± 19 kb
- Linear
- **Organisasi genom**
- $3' - NP - VP35 - VP40$
- $- GP - VP30 - VP24 - L - 5'$
- **Leader dan trailer region**
- **Leader (3')**
- Berfungsi:
 - inisiasi transkripsi
 - pengikatan polimerase
- **Trailer (5')**
- Berfungsi:
 - replikasi genom
 - encapsidation





Legend

Variation



Quasi-palindromes



Perfect-palindromes



Annotations:



Local Inverted Repeats



Palindromic hexamers



Simple Repeats



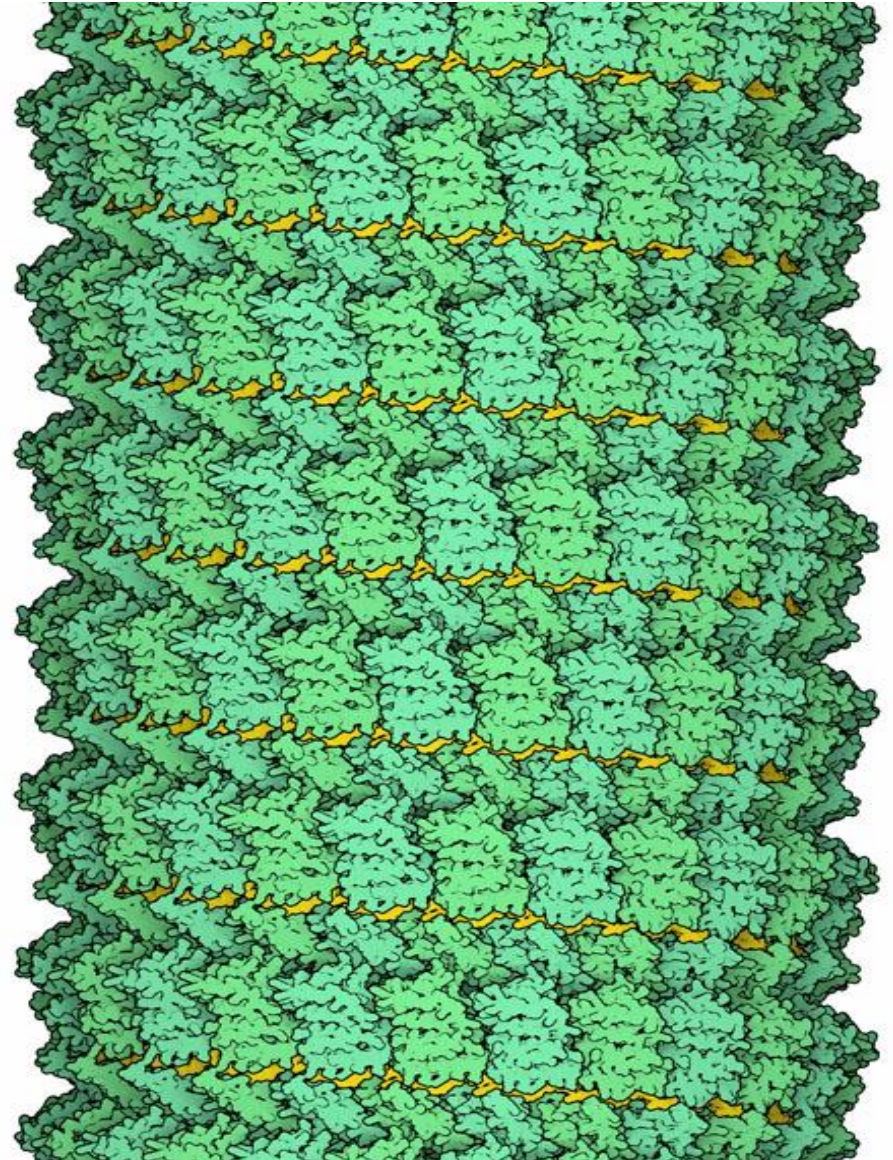
Percent AT



Resolution: 8

Protein Virus dan Fungsi Molekuler

- **1. Nucleoprotein (NP)**
- **Fungsi**
 - Membungkus RNA virus
 - Membentuk nukleokapsid
 - Menstabilkan genom
- **Peran molekuler**
- NP diperlukan untuk:
 - transkripsi
 - replikasi
 - assembly



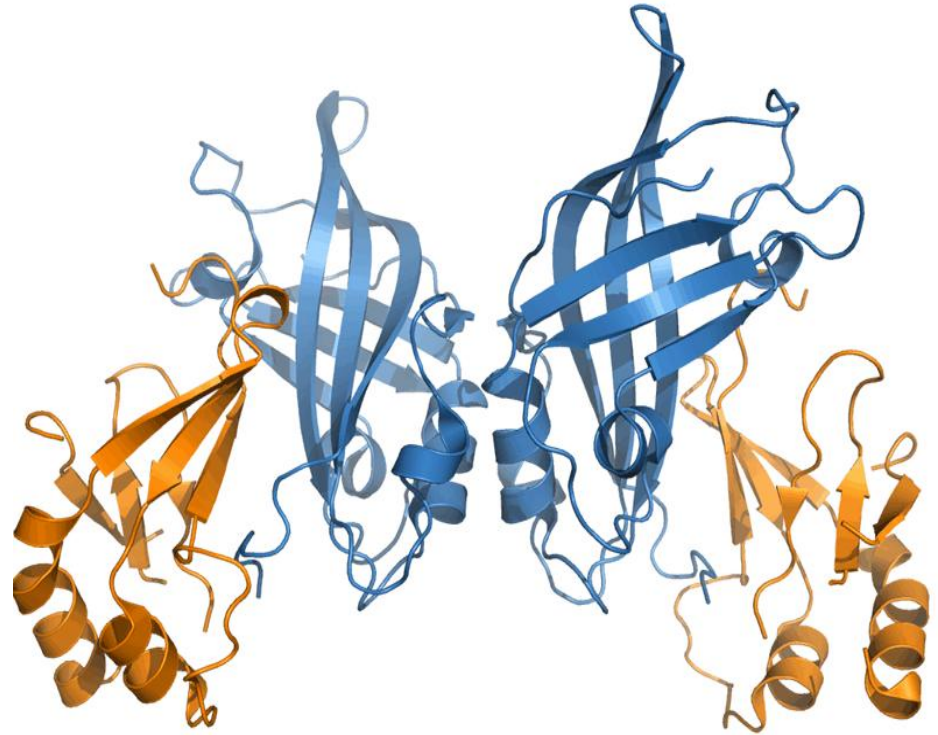
Protein Virus dan Fungsi Molekuler

- **2. VP35**
- **Fungsi utama**
- **a. Kofaktor polimerase**
- Membantu protein L dalam
 - sintesis mRNA
 - replikasi genom
- **b. Antagonis interferon**
- VP35:
 - menghambat RIG-I
 - menghambat MDA5
 - menghambat aktivasi IRF3
- Akibat:
 - penurunan IFN tipe I
 - immune evasion



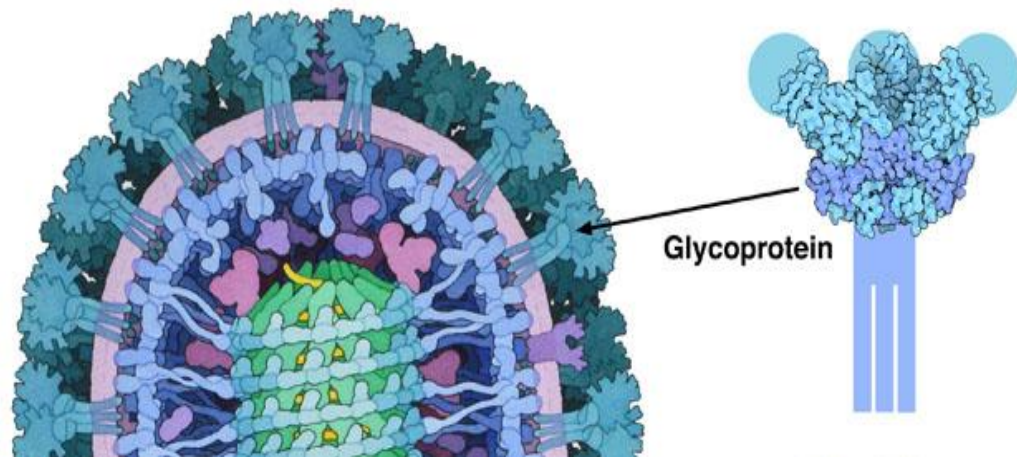
Protein Virus dan Fungsi Molekuler

- **3. VP40**
- **Protein matriks utama**
- **Fungsi**
 - Assembly virion
 - Budding
 - Regulasi morfogenesis
- **Mekanisme**
- **VP40:**
 - berinteraksi dengan membran plasma
 - menginduksi pembentukan partikel virus-like particle (VLP)



Protein Virus dan Fungsi Molekuler

- **4. Glycoprotein (GP)**
- **Struktur**
- GP dipotong menjadi:
- GP1
- GP2
- **GP1**
- attachment receptor
- **GP2**
- membrane fusion
- **Peran GP dalam virulensi**
- GP menyebabkan:
- kerusakan endotel
- peningkatan permeabilitas vaskular
- cytotoxicity
- disfungsi imun



Editing RNA pada gen GP

- Salah satu ciri molekuler unik Ebolavirus adalah:
- **RNA editing oleh polymerase**
- Hasilnya:

Produk

sGP

GP penuh

ssGP

Fungsi

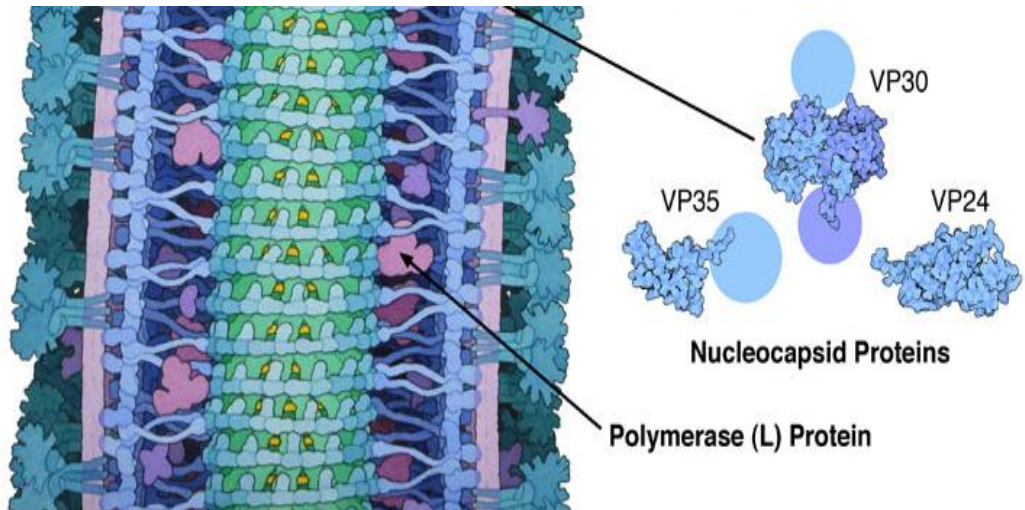
Soluble decoy protein

Protein envelope

Fungsi belum sepenuhnya jelas

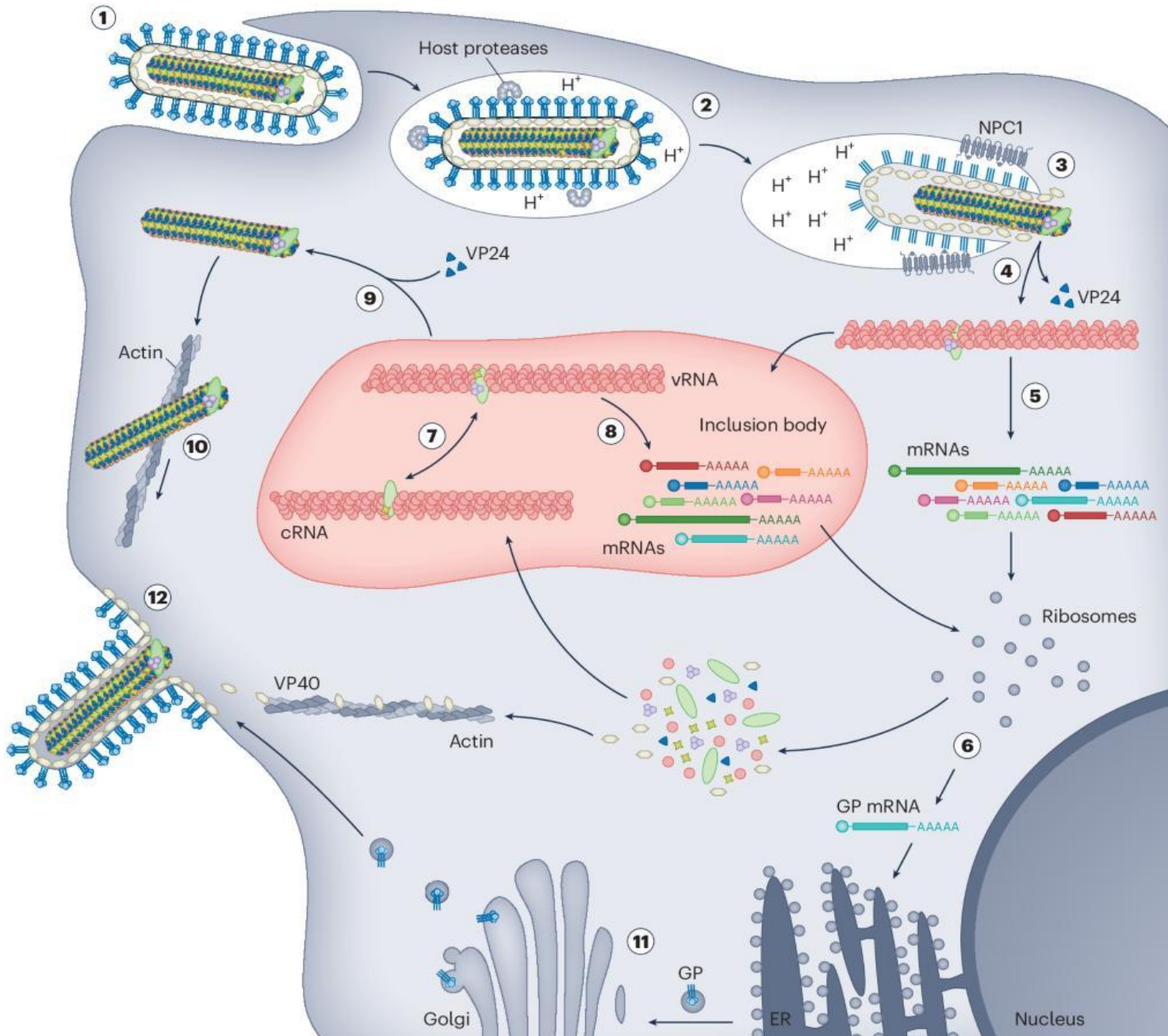
Protein Virus dan Fungsi Molekuler

- **7. L Protein**
- **RNA-dependent RNA polymerase**
- **Fungsi**
 - transkripsi mRNA
 - sintesis antigenom
 - replikasi genom
- **Aktivitas enzimatis**
 - polymerase
 - capping
 - methylation
 - polyadenylation



Mekanisme Replikasi Molekuler

- **Tahap replikasi**
- **1. Attachment**
- GP berikatan dengan:
 - lectin receptor
 - TIM-1
 - DC-SIGN
- **2. Endositosis**
- Virus masuk melalui:
 - macropinocytosis
- **3. Pemrosesan GP**
- Dalam endosom:
 - cathepsin B/L memotong GP
 - memungkinkan binding NPC1
- **NPC1 sangat penting**
 - Niemann–Pick C1 receptor menjadi reseptor esensial entry Ebolavirus.

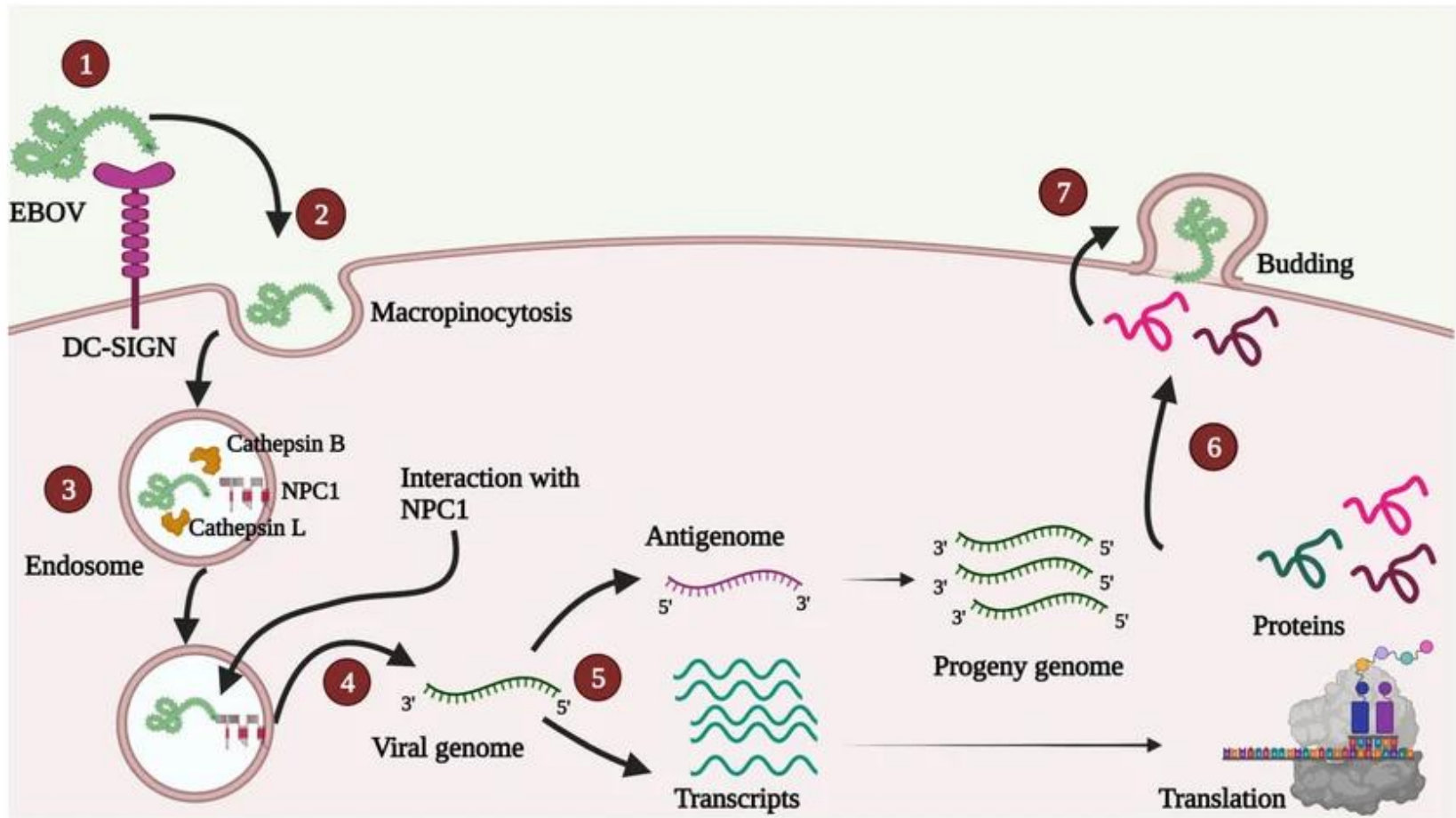


- 1 Attachment and macropinocytosis
- 2 Cleavage of GP and acidification
- 3 Receptor binding and fusion
- 4 Relaxation
- 5 Primary transcription
- 6 Translation
- 7 Replication
- 8 Secondary transcription
- 9 Condensation
- 10 Nucleocapsid transport
- 11 GP processing
- 12 Budding

Mekanisme Replikasi Molekuler

- **4. Fusi membran**
- GP2 memediasi:
 - fusi envelope–endosom
 - pelepasan nukleokapsid
- **5. Transkripsi**
- Protein L menghasilkan:
 - mRNA monocistronic
- Terjadi gradien transkripsi:
 - gen dekat 3' diekspresikan lebih tinggi

Mekanisme Replikasi EBOV



Mekanisme Replikasi Molekuler

- **6. Replikasi**
- RNA negatif → antigenom positif → genom baru negatif.

- **7. Assembly dan budding**
- VP40:
 - mengorganisasi assembly
 - merekrut ESCRT host

Interaksi Virus–Host

- Jalur yang dipengaruhi

Jalur host

IFN signaling

JAK-STAT

RIG-I pathway

Apoptosis

Cytokine signaling

Efek

Diinhibisi

Diinhibisi

Diinhibisi

Dimodulasi

Hiperaktivasi

Evolusi Molekuler

- **Mutation rate**
- Sebagai virus RNA:
 - mutasi relatif tinggi
- Namun:
 - lebih stabil dibanding influenza
- **Adaptasi**
- Mutasi dapat mempengaruhi:
 - transmisi
 - virulensi
 - escape antibodi

Target Antiviral Molekuler

Target

GP

NPC1

VP35

Polymerase L

VP40

Mekanisme

Hambat entry

Hambat fusi

Hambat evasi IFN

Hambat replikasi

Hambat budding

Dasar Molekuler Vaksin

- **rVSV-ZEBOV**
- Menggunakan:
 - virus vesikular stomatitis rekombinan
 - mengekspresikan GP Ebola
- Menimbulkan:
 - antibodi netralisasi
 - respons sel T

Ringkasan

Aspek	Karakteristik
Genom	ssRNA negatif
Panjang genom	±19 kb
Protein utama	NP, VP35, VP40, GP, VP30, VP24, L
Entry receptor penting	NPC1
Evasi imun	VP35 & VP24
Protein virulensi utama	GP
Replikasi	Sitoplasma
Budding	Dimediasi VP40
Target antiviral	GP, L, NPC1, VP35



VIROLOGI MOLEKULAR EBOLAVIRUS

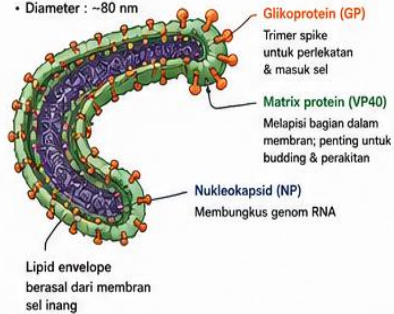


Famili : Filoviridae | Genus : Ebolavirus | Virus beramplop, RNA untai tunggal sense negatif

1. MORFOLOGI VIRUS

Filovirus berbentuk filamen, pleomorfik

- Panjang : 80–14.000 nm
- Diameter : ~80 nm

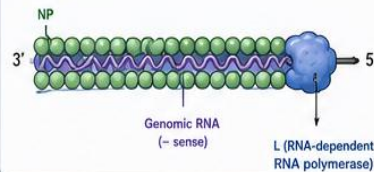


2. GENOM DAN ORGANISASI

Genom RNA untai tunggal sense negatif, non-segmented, panjang ±19 kb, memiliki 7 gen utama berurutan 3'→5'



Struktur genom



Fitur penting

- Ujung 3' dan 5' genom memiliki struktur sekunder yang dibutuhkan untuk replikasi & transkripsi
- Tidak memiliki poly-A tail
- Replikasi terjadi di sitoplasma

3. PROTEIN STRUKTURAL & FUNGSI NYA

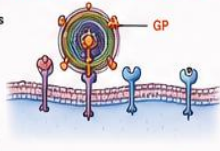
Protein	Fungsi utama
NP (Nucleoprotein)	Membungkus genom RNA membentuk nukleokapsid; berperan dalam replikasi & transkripsi.
VP35	Inhibitor interferon (menekan produksi IFN); berikatan dengan dsRNA & protein RIG-I.
VP40	Protein matriks; perakitan virion, budding, dan pembentukan partikel virus.
GP (Glycoprotein)	Trimer permukaan; mediasi perlekatan ke reseptor, fusi membran, dan masuknya virus.
VP30	Faktor transkripsi; menghubungkan NP dengan polimerase L.
VP24	Menghambat sinyal interferon dengan mengikat karyopherin-α (menghambat nuklir import STAT1).
L (RNA-dependent RNA polymerase)	Polimerase untuk transkripsi mRNA dan replikasi genom RNA.

Protein tambahan: sGP (soluble GP) – bentuk terpotong dari GP, bertindak sebagai decoy untuk antibodi & mengganggu respons imun.

4. RESEPTOR SEL INANG & MASUKNYA VIRUS

Reseptor/attachment factors

- DC-SIGN
- TIM-1
- C-type lectins
- Integrins (αvβ3, αvβ5)
- Protein NPC1 (untuk fusi)

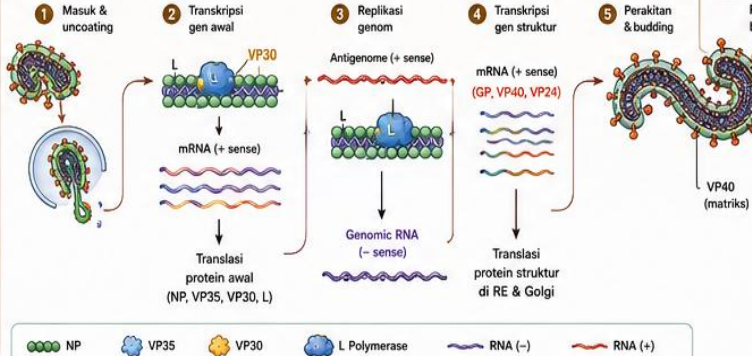


Mekanisme masuk

1. GP berikatan dengan reseptor pada permukaan sel
2. Endositosis (makropinositosis/clathrin-mediated)
3. Pemrosesan GP oleh katepsin di endosom
4. Fusi membran virus-endosom (bergantung pH rendah)
5. Nukleokapsid dilepas ke sitoplasma



5. SIKLUS REPLIKASI EBOLAVIRUS (DI SITOPLASMA)



6. EKSPRESI GEN

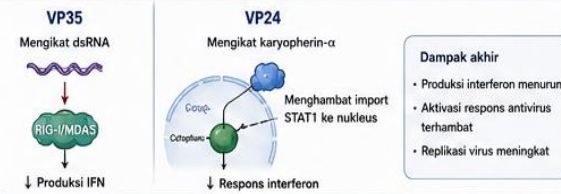
- Gen awal (diekspresikan pertama) NP, VP35, VP30, L
- Gen struktur (diekspresikan kemudian) GP, VP40, VP24



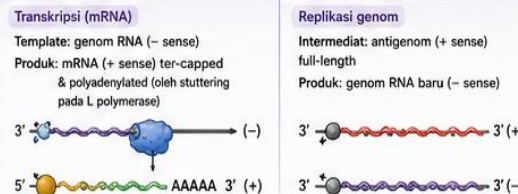
7. PERAKITAN & PELEPASAN

- Nukleokapsid berinteraksi dengan VP40 di membran
- GP ditransport ke membran melalui jalur sekretori
- Virion terbentuk & keluar dengan budding (menggambil amplop dari membran sel inang)

8. MEKANISME EVASI IMUN (MOLEKULAR)



9. REPLIKASI & TRANSKRIPSI: CATATAN MOLEKULAR



10. KARAKTERISTIK MOLEKULAR PENTING

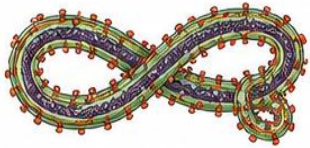


- RNA virus besar (±19 kb) – salah satu terbesar di antara RNA virus
- Replikasi di sitoplasma (tidak masuk nukleus)
- Polimerase L memiliki aktivitas cap-snatching (5' cap dari mRNA sel inang)
- Mutasi relatif rendah karena proofreading-like aktivitas L polimerase

RINGKASAN: Ebolavirus adalah virus RNA untai tunggal sense negatif beramplop. Genom 7 gen dienkapsidasi oleh NP dan direplikasi di sitoplasma oleh L polimerase dengan bantuan VP30. Protein virus (terutama VP35 dan VP24) menekan respons interferon sehingga memungkinkan replikasi sistemik dan patogenesis berat.

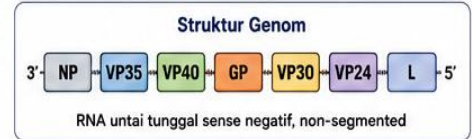


Biosafety level 4 (BSL-4) diperlukan untuk penelitian Ebolavirus.



FAKTOR VIRULENSI EBOLAVIRUS

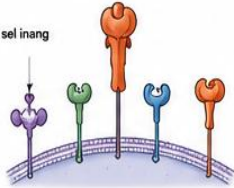
Kemampuan *Ebolavirus* menyebabkan penyakit berat melalui replikasi efisien, evasi sistem imun, kerusakan sel, disfungsi vaskular dan gangguan koagulasi.



1. GLIKOPROTEIN (GP)

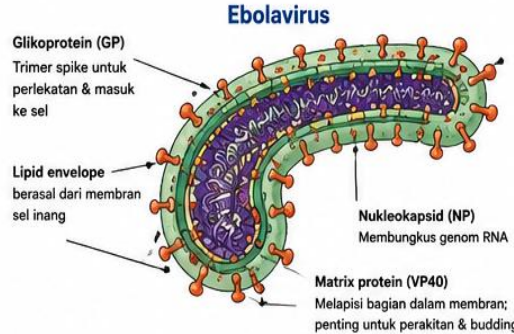
Mengikat reseptor sel inang

- DC-SIGN
- TIM-1
- L-SIGN
- NPC1



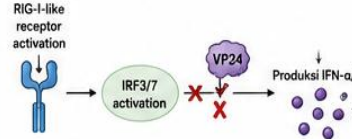
Fungsi virulensi :

- Memediasi perlekatan, fusi membran, dan masuknya virus
- Menentukan tropisme sel (makrofag, sel dendritik, sel endotel)
- Memicu respons imun yang tidak protektif



2. VP35 - INHIBITOR INTERFERON

Menghambat respons interferon tipe I

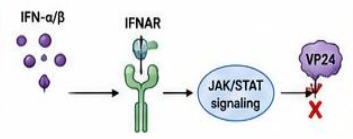


Fungsi virulensi :

- Mengikat dsRNA melalui domain dsRNA-binding
- Menghambat aktivasi IRF3/7 dan transkripsi IFN-α/β
- Mengurangi ekspresi gen-stimulated by IFN

3. VP24 - MENGHAMBAT SIGNALING IFN

Menghambat jalur sinyal interferon

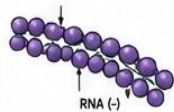


Fungsi virulensi :

- Mengikat karyopherin-α1 (importin α1)
- Menghambat translokasi STAT1 ke nukleus
- Menghambat ekspresi gen antiviral

4. NUKLEOPROTEIN (NP)

Membungkus genom RNA dan membentuk kompleks ribonukleoprotein (RNP)

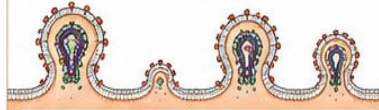


Fungsi virulensi :

- Melindungi genom RNA dari deteksi PRR (Pattern Recognition Receptor)
- Penting untuk replikasi dan transkripsi genom
- Menghambat aktivasi reseptor innate immunity

5. VP40 - PROTEIN MATRIX

Berperan dalam perakitan, budding, dan pelepasan virion

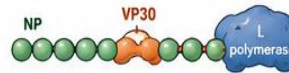


Fungsi virulensi :

- Membentuk lapisan matriks di bawah envelope
- Merekrut lipid raft untuk budding
- Meningkatkan efisiensi pelepasan virus

6. VP30 - FAKTOR TRANSKRIPSI

Menghubungkan NP dengan L polymerase



Fungsi virulensi :

- Bertindak sebagai faktor transkripsi primer
- Meningkatkan efisiensi replikasi & transkripsi
- Esensial untuk produksi virus yang tinggi

7. L - RNA-DEPENDENT RNA POLYMERASE

Enzim utama replikasi & transkripsi



Fungsi virulensi :

- Replikasi genom RNA dengan fidelitas tinggi
- Mendukung viral load yang sangat tinggi
- Mutasi adaptif yang meningkatkan patogenisitas

8. sGP (SOLUBLE GLYCOPROTEIN)

Bentuk terlarut dari GP

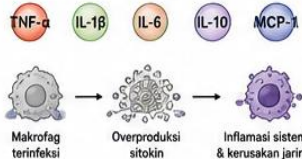


Fungsi virulensi :

- Mengikat antibodi dan reseptor decoy
- Mengganggu respons imun humoral
- Meningkatkan penyebaran virus

9. MODULASI RESPONS IMUN & SITOKIN

Memicu badai sitokin dan disfungsi imun

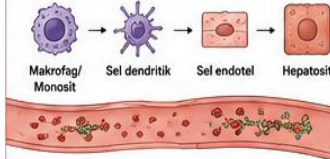


Fungsi virulensi :

- Mengaktivasi makrofag terinfeksi secara berlebihan
- Menyebabkan badai sitokin (cytokine storm)
- Mengakibatkan kebocoran vaskular & syok

10. TROPISME SEL & DISSEMINASI

Menginfeksi berbagai sel target

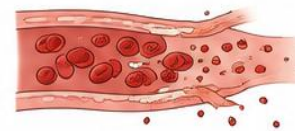


Fungsi virulensi :

- Infeksi luas ke organ (hati, limpa, ginjal, adrenal, dll)
- Viral load tinggi dalam darah (viremia masif)
- Menyebabkan kerusakan multiorgan

11. GANGGUAN KOAGULASI & KERUSAKAN VASKULAR

Menimbulkan perdarahan & syok



Fungsi virulensi :

- Infeksi sel endotel & aktivasi koagulasi (TF)
- Menyebabkan DIC, perdarahan, kebocoran vaskular
- Berkontribusi pada mortalitas tinggi

DAMPAK AKHIR VIRULENSI

- Replikasi virus sangat tinggi
- Evasi imun efektif
- Inflamasi sistemik berat
- Disfungsi endotel & koagulasi
- Kegagalan multiorgan

PENYAKIT BERAT & MORTALITAS TINGGI



Ebolavirus memiliki berbagai faktor virulensi yang bekerja sinergis: menghambat respons imun, meningkatkan replikasi, menyebar luas ke organ, memicu inflamasi berlebihan, merusak pembuluh darah dan sistem koagulasi sehingga menyebabkan penyakit sangat berat dan kematian.

PATOGENESIS MOLEKULER EBOLAVIRUS



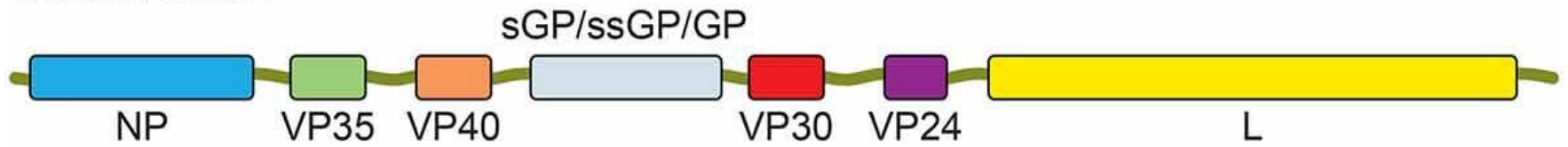
Patogenesis Molekuler Infeksi Ebolavirus

- **Pendahuluan**
- Ebolavirus adalah virus RNA untai tunggal sense negatif dari famili *Filoviridae* yang menyebabkan penyakit berat berupa *Ebola Virus Disease (EVD)* dengan mortalitas tinggi.
- **Patogenesis molekuler infeksi Ebolavirus** melibatkan interaksi kompleks antara protein virus dan sistem imun hospes yang menyebabkan disfungsi imun, badai sitokin, kerusakan endotel, gangguan koagulasi, hingga kegagalan multiorgan.

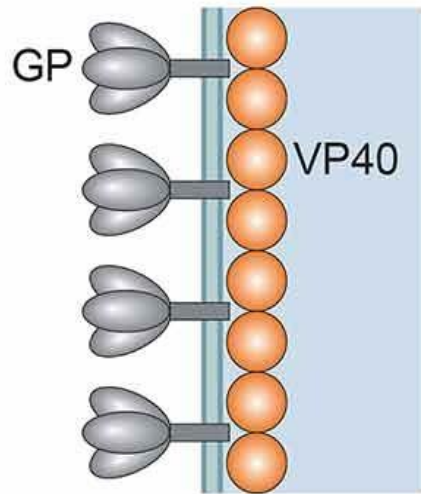
Struktur dan Genom Ebolavirus

- **Struktur Virus**
- Ebolavirus berbentuk filamen dengan amplop lipid dan mengandung genom RNA negatif sepanjang ± 19 kb.
- Protein utama:
- **NP (Nucleoprotein)** → membungkus RNA virus
- **VP35** → kofaktor polimerase dan antagonis interferon
- **VP40** → matriks virus dan budding
- **GP (Glycoprotein)** → adhesi dan masuk sel
- **VP30** → aktivator transkripsi
- **VP24** → antagonis interferon
- **L protein** → RNA-dependent RNA polymerase

Genomic RNA

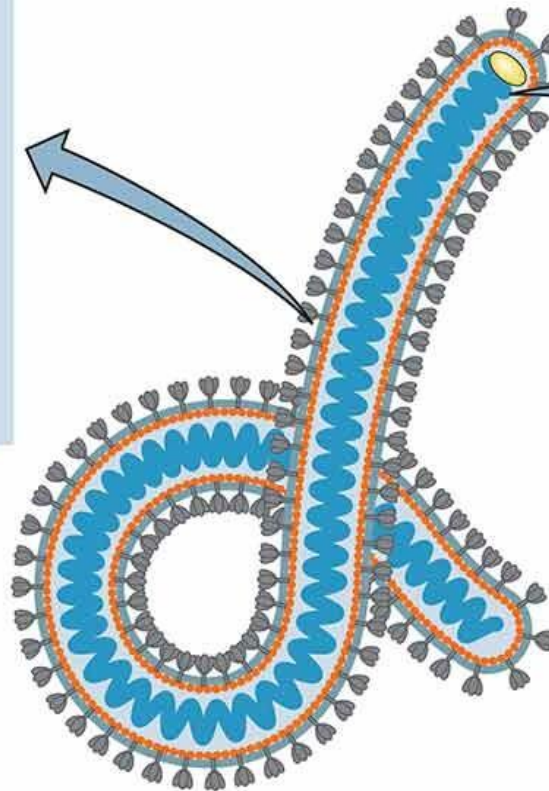


Envelope



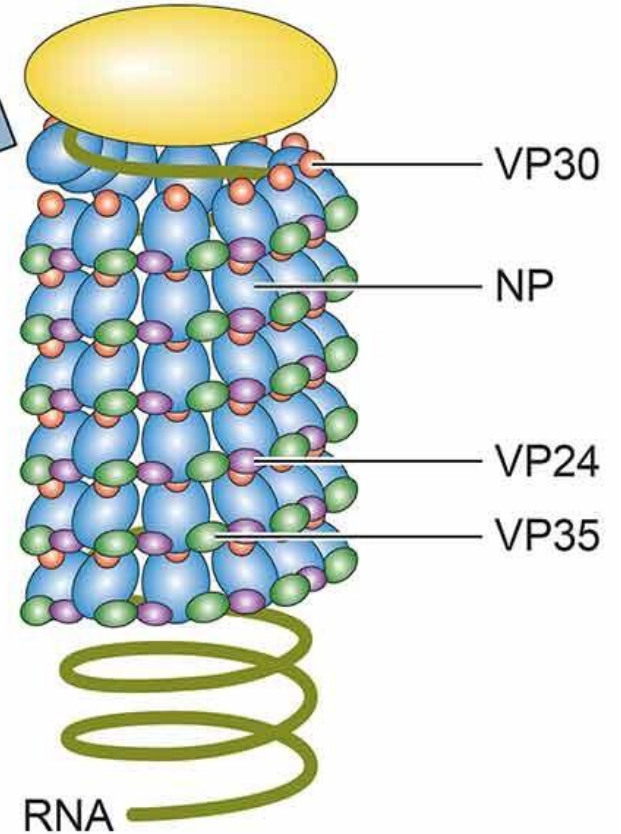
Host-derived membrane

EBOV



Ribonucleoprotein complex

Polymerase (L)

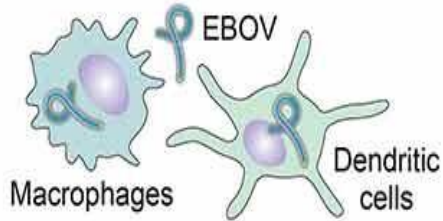


Tahapan Patogenesis Molekuler

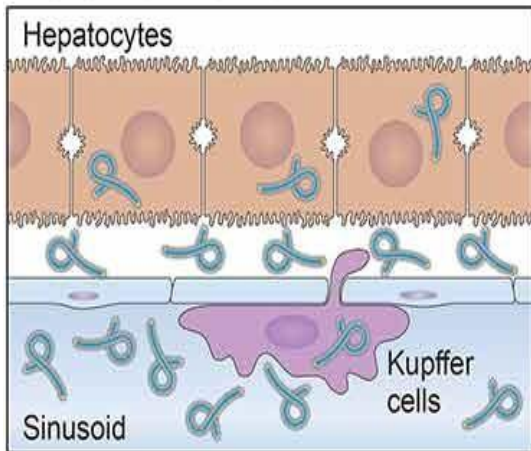
- **1. Masuknya Virus ke Dalam Tubuh**
- Penularan terjadi melalui:
 - Darah
 - Cairan tubuh
 - Mukosa
 - Luka kulit
- Target awal:
 - Monosit
 - Makrofag
 - Sel dendritik

Species-specific and variant-specific virulence of ebolaviruses

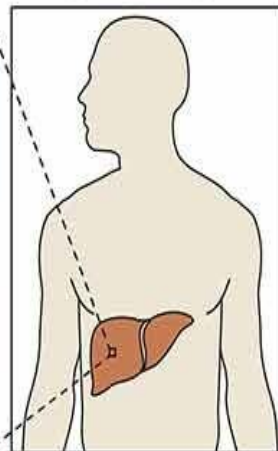
1. Replication in MPS*



2. Spread to parenchymal cells (e.g. hepatocytes)



3. Liver and other organ damage



4. High serum virus load

5. Cytokine/chemokine storm



6. Immune dysregulation

	EBOV					
	Makona	Others	SUDV	BDBV	TAFV	RESTV
CFRs	40%	72%	53%	33%	0%	0%
Cases	28610	4989	778	169	1	0
<hr/>						
1	+++	+++	na	+	na	+++
2	++	+++	++	+	na	-
3	++	+++	++	+	na	-
4	++	+++	++	+	+	-
5	++	+++	++	+	na	-
6	++	+++	++	-	na	-

Tahapan Patogenesis Molekuler

- **2. Attachment dan Entry Virus**
- Protein GP virus berikatan dengan:
 - DC-SIGN
 - TIM-1
 - Integrin
 - Niemann-Pick C1 (NPC1)
- GP mengalami pemrosesan di endosom oleh katepsin sehingga memungkinkan fusi membran.
- **Mekanisme penting**
 - Makropinositosis
 - Fusi membran endosomal
 - Pelepasan nukleokapsid ke sitoplasma
- **Interaksi GP–NPC1**
- $GP_{Ebola} + NPC1 \rightarrow Fusion Membran$

Replikasi dan Transkripsi Virus

- **Sintesis RNA Virus**
 - Protein L bersama VP35 melakukan:
 - Transkripsi mRNA
 - Replikasi genom RNA negatif
- **Siklus replikasi**
 - Transkripsi mRNA
 - Translasi protein virus
 - Replikasi antigenom
 - Perakitan virion
 - Budding

Disfungsi Imun Innate

- **Infeksi Makrofag dan Sel Dendritik**
- Makrofag terinfeksi menghasilkan:
 - TNF- α
 - IL-1 β
 - IL-6
 - MCP-1
- Hal ini menyebabkan:
 - Inflamasi sistemik
 - Rekrutmen leukosit
 - Kerusakan vaskular

Penghambatan Interferon

- **Peran VP35**
- VP35 menghambat:
 - RIG-I
 - MDA5
 - IRF-3
 - Produksi IFN tipe I
- **Jalur interferon**
- $dsRNA \xrightarrow{RIG-I/MDA5} IRF3 \rightarrow IFN - \alpha/\beta$
- VP35 memblokir jalur tersebut sehingga virus lolos dari respons antiviral awal.

Penghambatan Interferon

- **Peran VP24**

- VP24 menghambat translokasi STAT1 ke nukleus sehingga sinyal interferon tidak berjalan.

- **Jalur JAK-STAT**

- *IFN* → *JAK/STAT* → *ISG*

- **Akibat:**

- Penurunan ekspresi gen antiviral
- Replikasi virus meningkat

Badai Sitokin (Cytokine Storm)

- Makrofag hiperaktif menghasilkan:
 - TNF- α
 - IL-6
 - IL-8
 - IL-10
 - Nitric oxide
- Akibat:
 - Vasodilatasi berat
 - Kebocoran vaskular
 - Syok septik-like

Kerusakan Endotel dan Vaskular

- **Peran Glycoprotein (GP)**
- GP menyebabkan:
 - Sitotoksisitas endotel
 - Disrupsi tight junction
 - Apoptosis sel endotel
- **Efek permeabilitas vaskular**
- $\uparrow \textit{Cytokine} + \textit{GP} \rightarrow \uparrow \textit{Permeabilitas Vaskular}$
- Akibat:
 - Edema
 - Hipotensi
 - Perdarahan

Gangguan Koagulasi

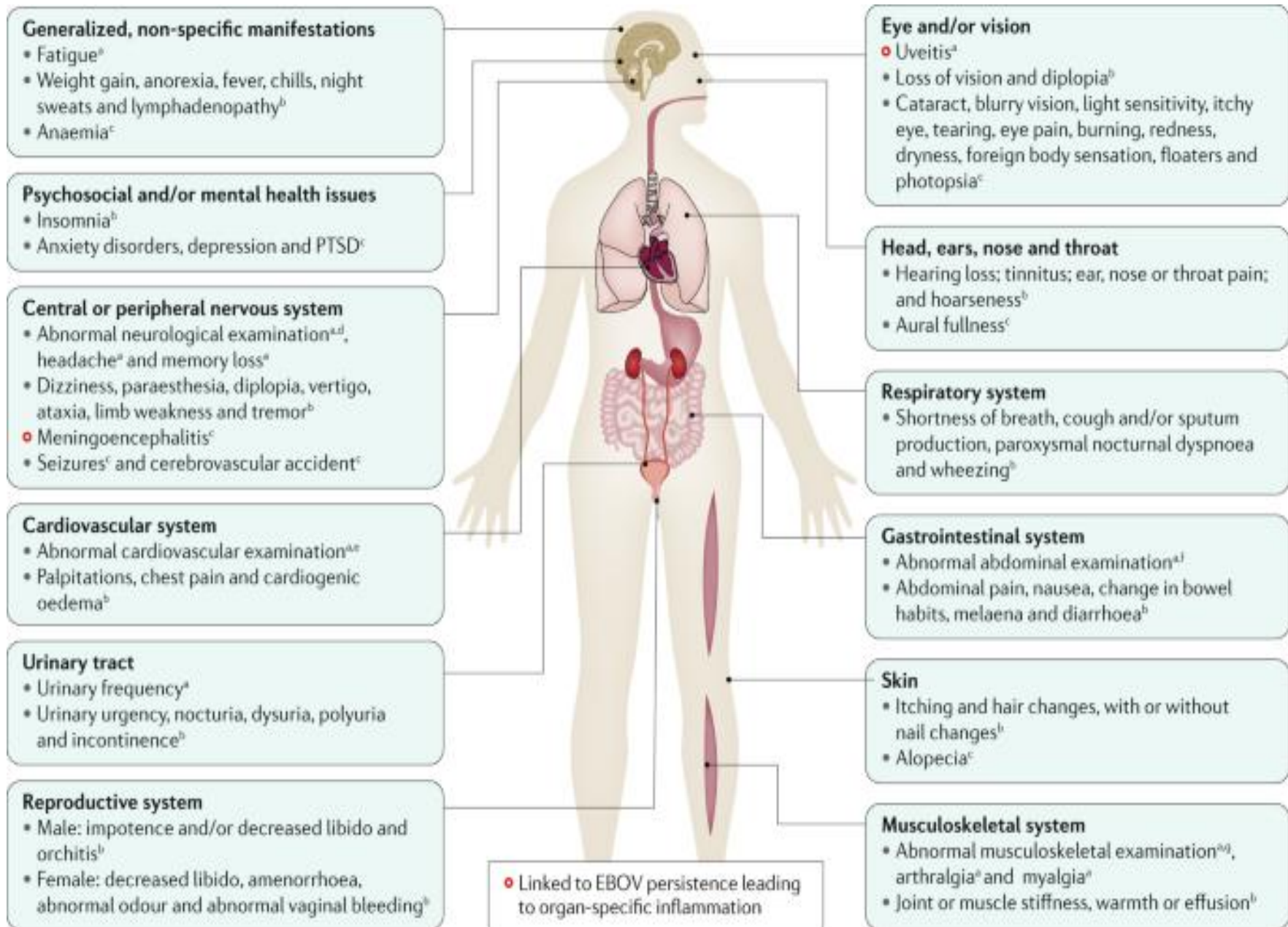
- **Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)**
- Makrofag teraktivasi meningkatkan:
 - Tissue factor
 - Aktivasi koagulasi
 - Konsumsi trombosit
- **Jalur koagulasi**
- *Tissue Factor → Thrombin → Fibrin*
- Akibat:
 - Mikrotrombus
 - Perdarahan difus
 - Kegagalan organ

Limfopenia dan Apoptosis Limfosit

- Walaupun limfosit tidak banyak terinfeksi langsung, terjadi:
 - Apoptosis bystander
 - Kehilangan CD4 dan CD8
 - Imunosupresi berat
- Mekanisme:
 - Fas/FasL
 - TRAIL
 - Mediator inflamasi

Penyebaran Sistemik

- Virus menyebar ke:
 - Hati
 - Limpa
 - Ginjal
 - Adrenal
 - Paru
 - SSP



Clinical Disease in Macrophage-laden Tissues

Nervous System

Acute Encephalopathy
Sensory Dysfunction
Neuromotor Dysfunction
Memory Loss

Mouth/Pharynx

Virus Detectable in Saliva

Endocrine Tissues

Liver

Hepatocyte Injury (\uparrow AST/ \uparrow ALT)

Urinary Tract System

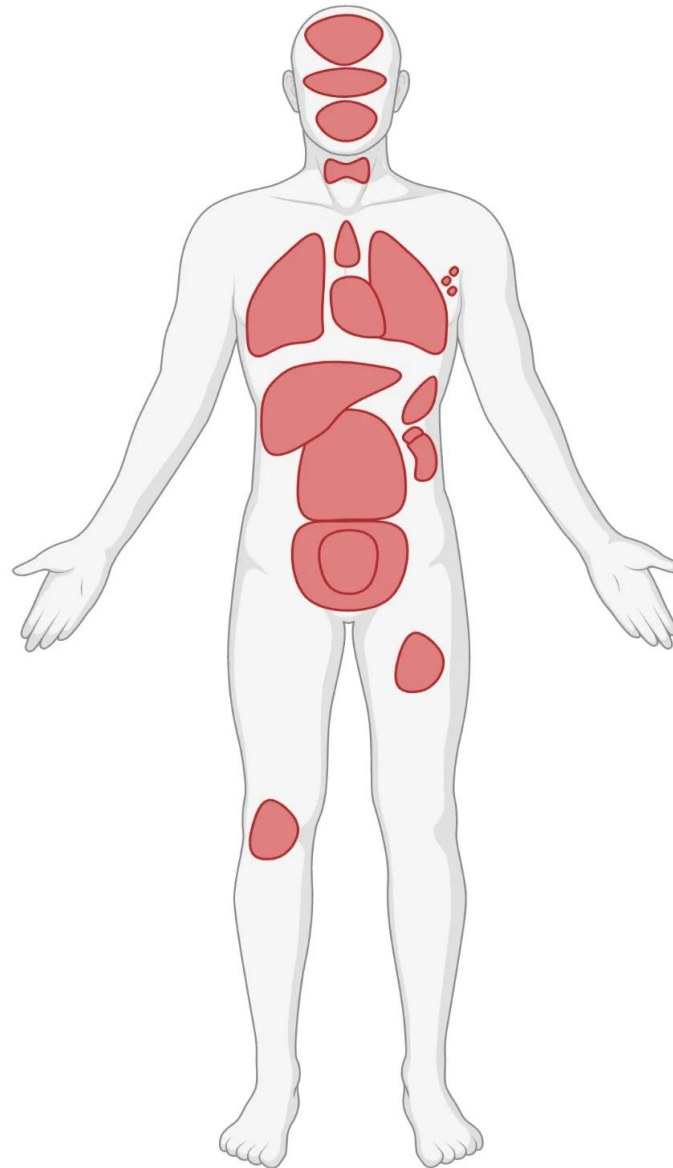
Acute Kidney Injury
Improper Urinary Function
Virus Detectable in Urine

Reproductive System

Male: Impotence, Orchitis
Female: Amenorrhea, Abnormal
Vaginal Bleeding, Pregnancy
Loss?

Joints

Acute/Chronic Arthralgia



Eye

Uveitis
Vision Impairment/Loss
Eye Pain
Sensitivity to Light

Lymph Nodes

Lung

Shortness of Breath
Cough/Wheezing
Paroxysmal Nocturnal
Dyspnea

Heart

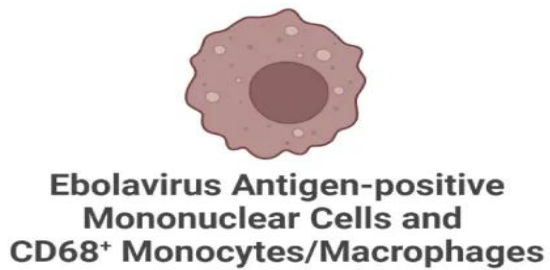
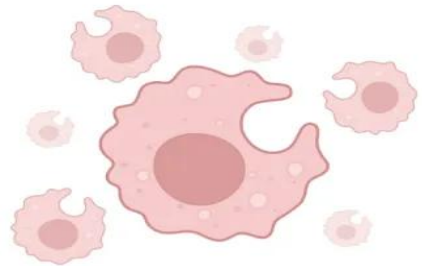
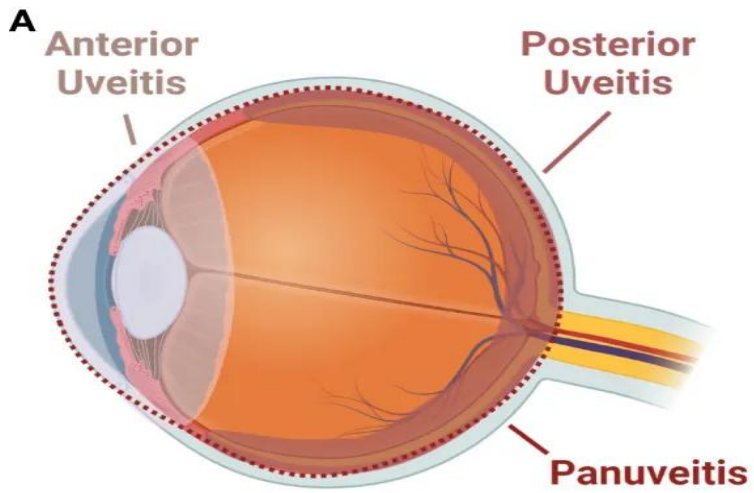
Abnormal Rhythm
Palpitations
Chest Pain
Cardiogenic Edema

Spleen

Gastrointestinal Tract

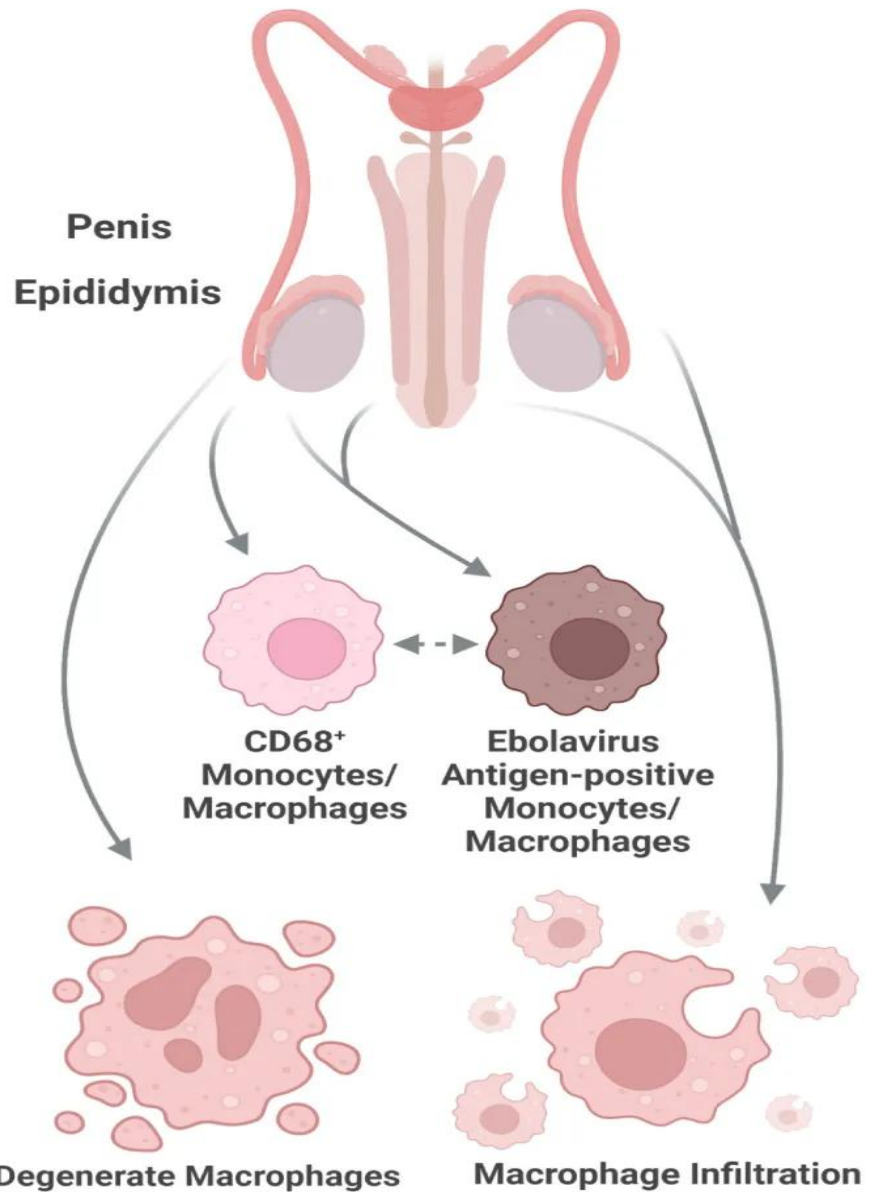
Vomiting/Diarrhea
Abdominal Pain
Melena

Primary Lymphoid Tissues



CD68⁺ Monocytes/Macrophages

B



Kerusakan Organ

- **Hati**

- Nekrosis hepatosit
- Penurunan sintesis faktor koagulasi

- **Adrenal**

- Nekrosis korteks adrenal
- Gangguan regulasi tekanan darah

- **Ginjal**

- Acute kidney injury

CNS

Infectious Ebola virus was recovered after 10 months in CSF



Eye

Infectious Ebola virus was recovered after 92 days within Aqueous Humour



Breast

Infectious Ebola Virus was recovered after 15 days in Breast Milk



GIT

Infectious Ebola Virus was recovered after 8 days in Vomit



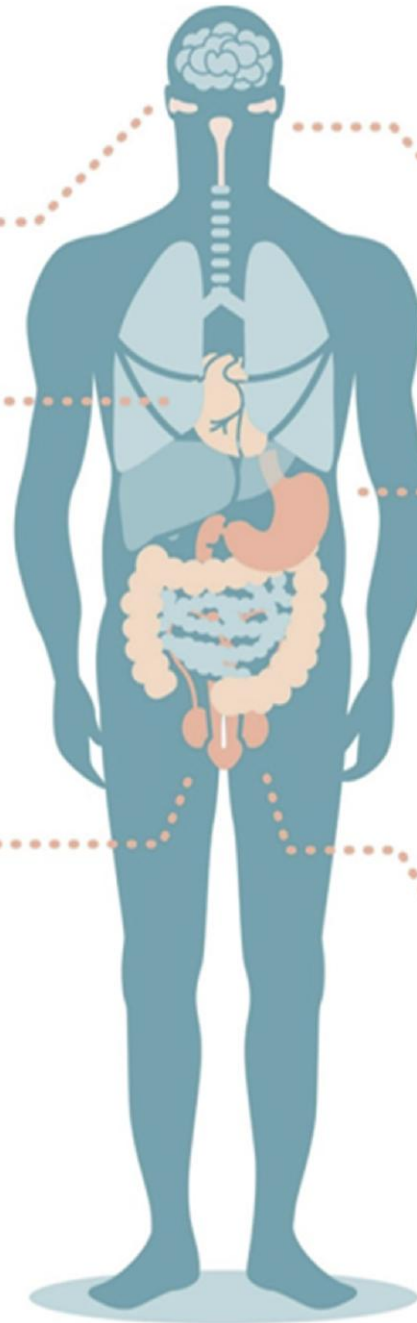
UT

Infectious Ebola Virus was recovered after 26 days in Urine



Testes

Infectious Ebola virus was recovered after 82 days in Seminal Fluid



Mekanisme Molekuler Virulensi

- **Faktor virulensi utama**

Faktor

Fungsi

GP

Entry dan kerusakan endotel

VP35

Antagonis interferon

VP24

Hambatan JAK-STAT

VP40

Budding virus

sGP

Immune decoy

Soluble Glycoprotein (sGP)

- sGP:
 - Mengikat antibodi netralisasi
 - Mengalihkan respons imun
 - Mengurangi efektivitas antibodi terhadap GP permukaan

Patogenesis Syok dan Kematian

- Penyebab utama kematian:
 - Syok hipovolemik
 - Kebocoran vaskular
 - DIC
 - Kegagalan multiorgan
 - Disfungsi imun berat

Ringkasan Mekanisme Patogenesis

- **Urutan patogenesis**
 1. Entry melalui mukosa/luka
 2. Infeksi makrofag dan DC
 3. Replikasi masif
 4. Hambatan interferon
 5. Cytokine storm
 6. Kerusakan vaskular
 7. DIC
 8. Kegagalan multiorgan

PATOGENESIS INFEKSI EBOLAVIRUS

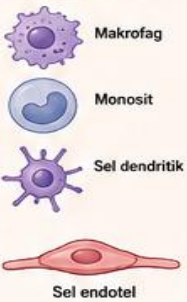
1. MASUKNYA VIRUS

Cara penularan

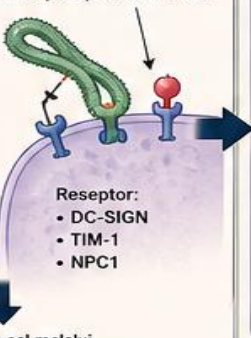
- Kontak langsung darah atau cairan tubuh penderita
- Mukosa mata, hidung, mulut
- Luka pada kulit
- Jarum/alat medis terkontaminasi
- Kontak dengan hewan reservoir/primata



Target awal infeksi



GP (Glycoprotein) virus berikatan dengan reseptor permukaan sel



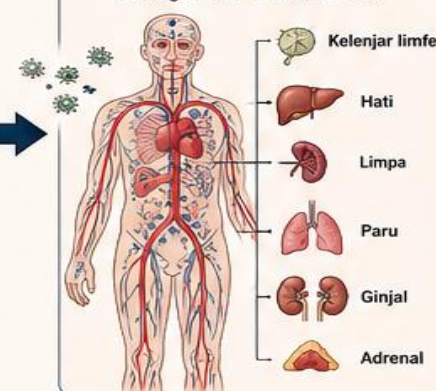
Masuk ke sel melalui makropinositosis / endositosis

2. REPLIKASI VIRUS DI DALAM SEL

- 1 Uncoating di endosom
- 2 RNA virus (sense negatif) dilepaskan ke sitoplasma
- 3 Sintesis protein virus
- 4 Replikasi genom RNA (oleh RNA-dependent RNA polymerase)
- 5 Perakitan virion baru dan keluar melalui budding

3. PENYEBARAN SISTEMIK

Sel terinfeksi (makrofag/monosit) membawa virus ke kelenjar limfe dan organ lain → viremia masif



4. AKTIVASI SITOKINE BERLEBIHAN ("CYTOKINE STORM")

Makrofag terinfeksi melepaskan mediator inflamasi:

- TNF- α
- IL-1 β
- IL-6
- MCP-1
- IFN

Akibat:

- Inflamasi sistemik berat
- Vasodilatasi
- Kebocoran kapiler
- Syok

Manifestasi:

- Demam tinggi
- Hipotensi
- Edema
- Kerusakan jaringan luas

DISFUNGSI SISTEM IMUN

5. INHIBISI RESPONS IMUN ADAPTIF (IMMUNE EVASION)

Protein virus menghambat respons interferon



VP35 — Menghambat produksi IFN

VP24 — Menghambat signaling IFN

Akibat:

- Respons antivirus gagal
- Aktivasi limfosit T terganggu
- Apoptosis limosit masif

Limfopenia berat (Imunosupresi progresif)

6. DISFUNGSI ENDOTEL & KEBOCORAN VASKULAR

Infeksi & inflamasi merusak sel endotel



Akibat:

- Peningkatan permeabilitas vaskular
- Kehilangan integritas pembuluh darah
- Perdarahan, hipovolemia, syok

Manifestasi perdarahan:

- Petekie, ekimosis, hematemesis, melena, perdarahan mukosa

7. GANGGUAN KOAGULASI (DIC)



Makrofag teraktivasi mengekspresikan tissue factor

Aktivasi koagulasi berlebihan

Koagulasi Intravaskular Diseminata (DIC)

- Konsumsi faktor pembekuan
- Trombositopenia
- Mikrothrombi
- Perdarahan luas
- Kegagalan organ

8. NEKROSIS ORGAN & KEGAGALAN MULTIORGAN

HATI	ADRENAL	LIMPA & JARINGAN LIMFOID	GINJAL	PARU	SALURAN CERNA
<ul style="list-style-type: none"> • Nekrosis hepatosit • Penurunan sintesis faktor koagulasi Akibat: gangguan pembekuan darah, ↑ AST/ALT	<ul style="list-style-type: none"> • Nekrosis adrenal Akibat: gangguan produksi steroid → hipotensi refrakter	<ul style="list-style-type: none"> • Nekrosis jaringan limfoid • Depleksi limfosit Akibat: immunosupresi berat	<ul style="list-style-type: none"> • Nekrosis tubular akut Akibat: gagal ginjal akut	<ul style="list-style-type: none"> • Edema paru • Perdarahan alveolar Akibat: gangguan pertukaran gas	<ul style="list-style-type: none"> • Ulserasi mukosa • Perdarahan saluran cerna Akibat: diare berat, perdarahan

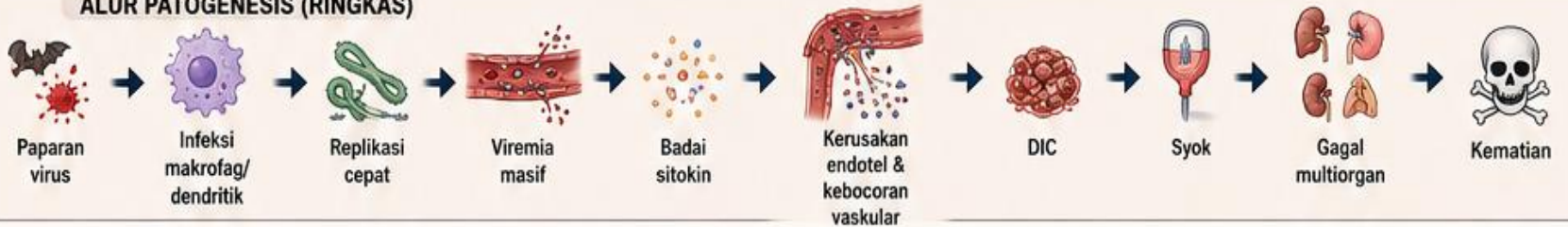
9. MEKANISME KEMATIAN

- Syok hipovolemik
- Syok septik-like
- DIC
- Kegagalan multiorgan
- Gangguan metabolik berat

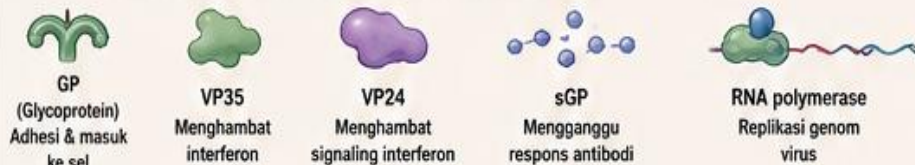
Faktor prognosis buruk:

- Viral load tinggi
- Limfopenia berat
- Disfungsi hati berat
- Syok dini

ALUR PATOGENESIS (RINGKAS)



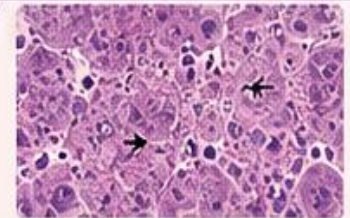
FAKTOR VIRULENSI PENTING EBOLAVIRUS



GAMBARAN HISTOPATOLOGI



- Nekrosis hati multifokal
- Depleksi jaringan limfoid
- Mikrothrombi
- Perdarahan jaringan
- Inklusi virus dalam sitoplasma





MANIFESTASI KLINIS INFEKSI EBOLAVIRUS (EVD)



Masa inkubasi : 2 – 21 hari (umumnya 8 – 10 hari). Penyakit berawal mendadak dengan gejala nonspesifik, kemudian dapat berkembang cepat menjadi penyakit berat dengan kegagalan multiorgan dan perdarahan.

1. TAHAP AWAL (2 – 7 HARI)

Gejala umum (nonspesifik)

- Demam mendadak
- Sakit kepala hebat
- Nyeri otot (mialgia)
- Kelelahan, lemah
- Sakit tenggorokan
- Menggigil
- Anoreksia (nafsu makan turun)



Gejala mirip influenza/ infeksi virus lain

2. TAHAP LANJUT (5 – 10 HARI)

Gejala gastrointestinal & sistemik semakin jelas

- Demam tinggi persisten
- Mual dan muntah
- Diare (sering cair, dapat darah)
- Nyeri perut
- Nyeri otot dan sendi hebat
- Kelemahan berat
- Dehidrasi



3. TAHAP BERAT (7 – 14 HARI)

Dapat terjadi perburukan cepat

- Syok (hipotensi, takikardia)
- Gangguan kesadaran, gelisah
- Sesak napas
- Nyeri dada
- Oliguria / gagal ginjal
- Disfungsi hati (peningkatan AST/ALT, bilirubin)
- Koagulopati (trombositopenia, DIC)



4. TAHAP AKHIR (7 – 16 HARI ke atas)

Manifestasi perdarahan & kegagalan multiorgan

Perdarahan dapat berupa :

- Petekie, ekimosis, ruam perdarahan
- Perdarahan gusi
- Mimisan
- Perdarahan saluran cerna (hematemesis, melena)
- Perdarahan konjungtiva
- Perdarahan pada tempat suntikan

Komplikasi :

- Syok hipovolemik/septik
- Gagal multiorgan
- Asidosis metabolik



5. PEMULIHAN (PASCA AKUT)

Bila pasien bertahan hidup

- Demam berangsur hilang
- Nafsu makan membaik
- Kelemahan menetap selama berminggu-minggu
- Pemulihan organ berlangsung bertahap



Gejala sisa yang dapat terjadi (berminggu-bulan) :

- Kelelahan kronis
- Nyeri sendi
- Penurunan penglihatan
- Gangguan pendengaran
- Gangguan psikiatri (depresi, PTSD)

MANIFESTASI BERDASARKAN SISTEM ORGAN

Sistem konstitusional



- Demam tinggi
- Menggigil
- Kelelahan berat
- Malaise

Gastrointestinal



- Mual, muntah
- Diare (sering berdarah)
- Nyeri perut
- Anoreksia

Muskuloskeletal



- Nyeri otot (mialgia)
- Nyeri sendi (artralgia)
- Kelemahan berat

Kardiovaskular



- Takikardia
- Hipotensi / syok
- Perfusi jaringan menurun

Respiratorik



- Sesak napas
- Nyeri dada
- Edema paru (pada kasus berat)

Hepatik



- Peningkatan AST/ALT
- Ikterus
- Gangguan sintesis protein

Hematologi



- Trombositopenia
- Koagulopati
- DIC
- Perdarahan

Renal



- Oliguria / anuria
- Proteinuria / hematuria
- Gagal ginjal akut

Neurologis



- Sakit kepala hebat
- Disorientasi
- Gelisah
- Kejang
- Koma (lanjut)



TANDA BAHAYA (memerlukan penanganan segera)

- Demam tinggi persisten
- Muntah/diare hebat
- Tidak dapat minum
- Nyeri perut hebat
- Perdarahan (gusi, mimisan, muntah darah, BAB berdarah)
- Sesak napas
- Penurunan kesadaran
- Tanda syok (lemah, pusing, nadi cepat, tekanan darah turun)



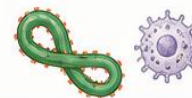
CATATAN PENTING

Manifestasi klinis Ebolavirus sangat bervariasi, dari infeksi ringan hingga penyakit fulminan. Gejala awal tidak spesifik sehingga kewaspadaan epidemiologis (riwayat pajanan) sangat penting untuk diagnosis dini dan isolasi segera.





PENATALAKSANAAN PASIEN EBOLAVIRUS



Pendekatan Terpadu : Isolasi Dini – Terapi Suportif Optimal – Pencegahan Penularan – Perawatan Komplikasi

1. IDENTIFIKASI & TRIAGE



- Anamnesis (riwayat paparan, perjalanan, kontak dengan kasus/hewan terinfeksi)
- Gejala: demam mendadak, lemah, nyeri otot, muntah, diare, nyeri tenggorokan, perdarahan
- Triage segera dan isolasi pasien yang dicurigai



2. ISOLASI & PENCEGAHAN INFEKSI

- Isolasi di ruang bertekanan negatif (jika tersedia)
- Hanya petugas terlatih yang masuk
- Penggunaan APD lengkap setiap saat :
 - Gown/coverall impermeabel
 - Sarung tangan (double glove)
 - Masker N95/FFP2
 - Pelindung wajah (face shield/goggle)
 - Sepatu boot/penutup kaki
 - Penutup kepala
- Batasi jumlah pengunjung
- Kelola limbah infeksius sesuai prosedur



3. TERAPI SUPORTIF OPTIMAL

a. Stabilitas Hemodinamik



- Rehidrasi agresif dengan cairan kristaloid (Ringer Laktat / NaCl 0,9%)
- Monitor tanda vital, tekanan darah, perfusi perifer, produksi urin
- Vasopresor (mis: noradrenalin) bila syok refrakter setelah cairan adekuat

b. Koreksi Gangguan Cairan & Elektrolit



- Monitor elektrolit, ureum, kreatinin
- Koreksi hiponatremia, hipokalemia, asidosis metabolik, dsb.

c. Terapi Simtomatik



- Antipiretik (parasetamol)
- Antiemetik untuk muntah
- Analgesik untuk nyeri
- Antidiare (jika tidak ada darah)

d. Dukungan Organ



- Respirasi : oksigenasi, monitor SpO₂, ventilasi mekanik bila gagal napas



- Ginjal : monitor diuresis, cairan, dialisis bila gagal ginjal akut



- Hati : monitor AST/ALT, bilirubin, koagulasi



- Koagulasi : monitor PT, aPTT, fibrinogen, trombosit; tata laksana DIC

e. Nutrisi



- Diet seimbang, tinggi kalori dan protein
- Nutrisi enteral jika memungkinkan



Catatan Penting

Belum ada terapi antivirus yang terbukti spesifik untuk semua spesies Ebolavirus. Terapi suportif yang optimal secara dini meningkatkan peluang survival.

4. TERAPI SPESIFIK (BILA TERSEDIA & SESUAI PROTOKOL)



- Antibodi monoklonal (Inmazeb® / REGN-EB3, mAb114)



- Antiviral (Remdesivir) dapat dipertimbangkan dalam uji klinis / protokol nasional



- Terapi plasma konvalesen (bila tersedia & sesuai indikasi)



- Imunomodulator / terapi pendukung sesuai kondisi pasien (mis: kortikosteroid bila syok refrakter setelah evaluasi risiko-manafaat)

Semua terapi spesifik harus sesuai panduan nasional & tersedia melalui protokol penelitian/disetujui otoritas.

5. MONITORING & EVALUASI



- Tanda vital setiap 2–4 jam
- Pemantauan cairan masuk/keluar
- Laboratorium serial :
 - Darah lengkap, elektrolit, ureum, kreatinin
 - Fungsi hati (AST, ALT, bilirubin)
 - Koagulasi (PT, aPTT, fibrinogen, D-dimer)
 - Gas darah bila perlu
 - Viral load (jika tersedia)
- Evaluasi harian status organ & respon terapi

6. PENCEGAHAN PENULARAN (KEPADA PETUGAS & KOMUNITAS)



- Cuci tangan dengan sabun/alkohol sebelum & sesudah kontak



- APD lengkap saat merawat pasien atau menangani sampel



- Dekontaminasi peralatan & lingkungan dengan disinfektan (klorin 0,5% / 5000 ppm)



- Penanganan & pembuangan limbah medis infeksius sesuai SOP



- Edukasi keluarga & komunitas untuk menghindari kontak dengan cairan tubuh pasien

7. KRITERIA PEMULIHAN & DISCHARGE



Pasien dapat dipulangkan bila :

- Suhu tubuh normal > 48–72 jam
- Perbaikan klinis (makan baik, tidak muntah/diare, tanda vital stabil)
- Pemeriksaan laboratorium membaik
- Dua kali pemeriksaan PCR negatif dengan selang minimal 48 jam

Lanjutkan edukasi pencegahan kekambuhan & pantau selama masa follow-up (21–42 hari).

8. KOMPLIKASI YANG HARUS DIAWASI



- Syok hipovolemik / septik
- Perdarahan (saluran cerna, mukosa, intrakranial)
- Gagal ginjal akut
- Gagal napas / ARDS
- Gangguan hati berat
- Gangguan koagulasi / DIC
- Infeksi sekunder
- Gangguan elektrolit berat

ALUR TATALAKSANA RINGKAS



Curigai Ebola (Triage)



Isolasi segera & APD lengkap



Resusitasi cairan & terapi suportif awal



Monitoring ketat & koreksi gangguan



Terapi spesifik (bila ada) + suportif optimal



Perbaikan klinis & PCR negatif



Discharge & follow-up

PRINSIP UTAMA

1. Lindungi diri – Lindungi pasien – Lindungi komunitas
2. Terapi suportif yang cepat & agresif menyelamatkan nyawa
3. Kepatuhan terhadap pencegahan infeksi adalah kunci memutus rantai penularan

Kesimpulan

- **Patogenesis molekuler infeksi Ebolavirus** terutama disebabkan oleh kemampuan virus:
 - Menghindari respons interferon
 - Menginfeksi sel imun innate
 - Memicu badai sitokin
 - Menyebabkan kerusakan endotel dan koagulasi sistemik
- Protein VP35 dan VP24 merupakan antagonis imun utama, sedangkan GP berperan penting dalam entry virus dan kerusakan vaskular.
- **Kombinasi replikasi virus tinggi dan disfungsi imun** menyebabkan mortalitas tinggi pada Ebola Virus Disease.

IMUNOLOGI INFEKSI EBOLAVIRUS

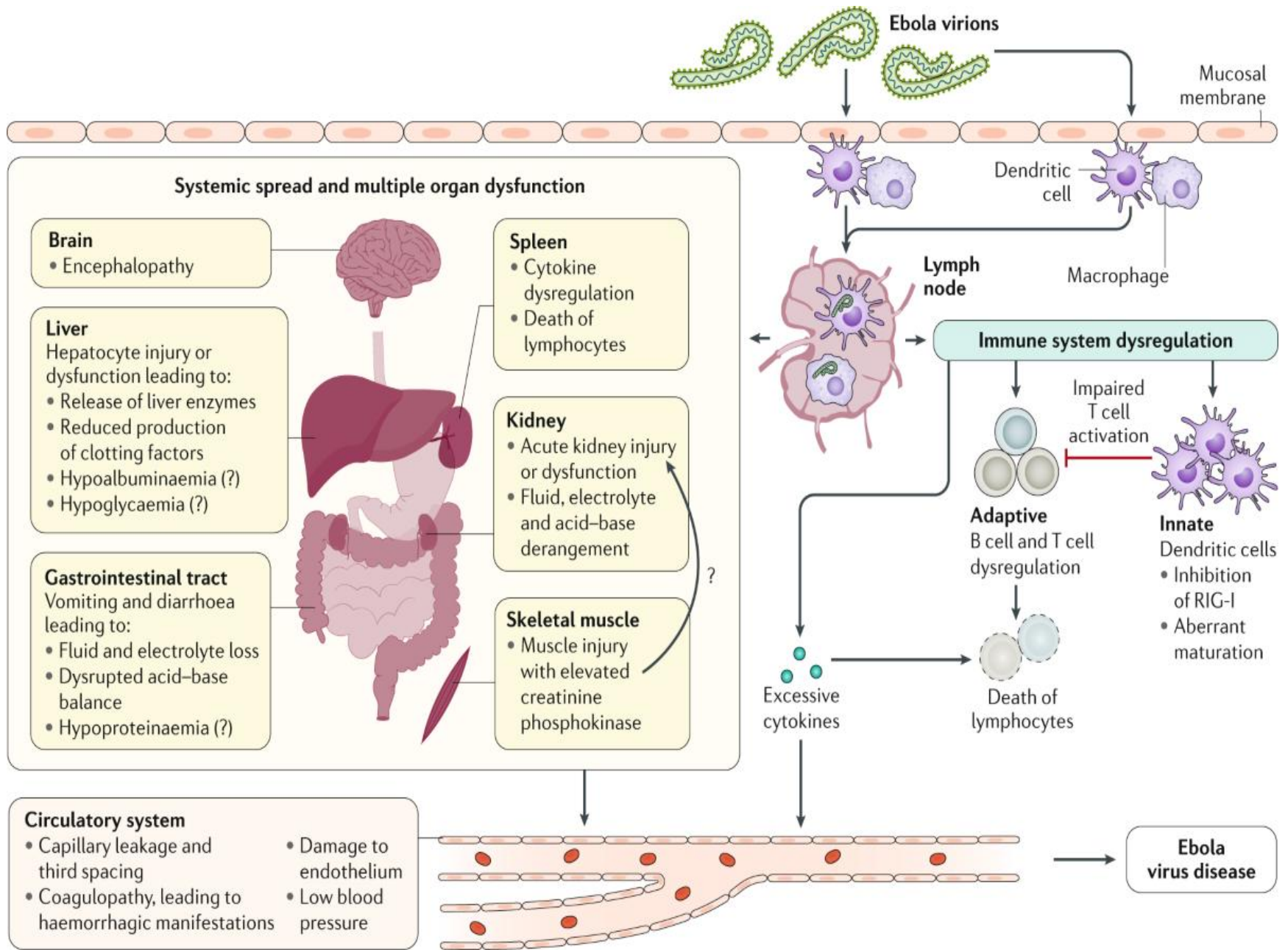


Imunologi Infeksi Ebolavirus

- **Pendahuluan**
- Ebolavirus menyebabkan *Ebola Virus Disease (EVD)*, yaitu **infeksi virus hemoragik berat** yang ditandai oleh **disregulasi imun masif**.
- **Respons imun** terhadap Ebolavirus melibatkan interaksi kompleks antara **sistem imun innate** dan **adaptif**.
- Pada **kasus berat** terjadi **hiperaktivasi inflamasi** disertai **kegagalan respons antivirus efektif** sehingga muncul **badai sitokin, limfopenia, dan kegagalan multiorgan**.

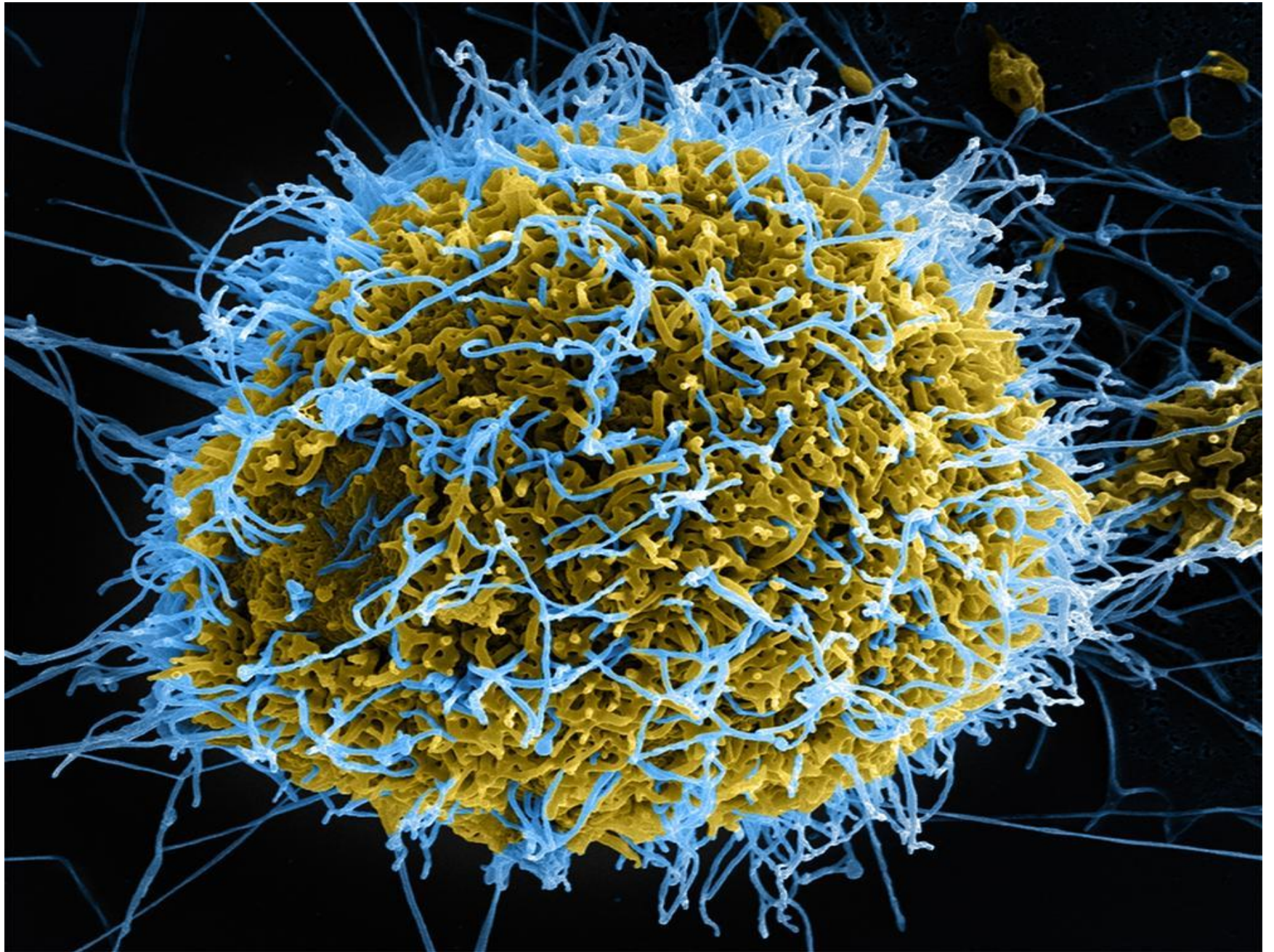
Sistem Imun pada Infeksi Ebolavirus

- **Dua komponen utama**
- **Imunitas innate**
 - Garis pertahanan awal
 - Dominan pada fase akut awal
- **Imunitas adaptif**
 - Aktivasi limfosit T dan B
 - Penting untuk eliminasi virus dan memori imun



Imunitas Innate pada Infeksi Ebolavirus

- **Sel Target Awal**
- Ebolavirus pertama kali menginfeksi:
 - Monosit
 - Makrofag
 - Sel dendritik
- Sel-sel ini menjadi tempat utama replikasi virus awal.



Pengenalan Virus oleh Sistem Innate

- **PAMPs Virus**
- RNA virus dikenali sebagai:
 - Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs)
- **Pattern Recognition Receptors (PRRs)**
- Reseptor yang berperan:
 - RIG-I
 - MDA5
 - TLR3
 - TLR7
 - TLR8
- **Jalur pengenalan RNA virus**
- $RNA\ Virus \xrightarrow{PRR} IRF3 / NF\kappa B$
 $\rightarrow IFN\ dan\ Sitokin$
- Aktivasi ini normalnya menghasilkan:
 - Interferon tipe I
 - Sitokin proinflamasi
 - Aktivasi antiviral

Interferon pada Infeksi Ebolavirus

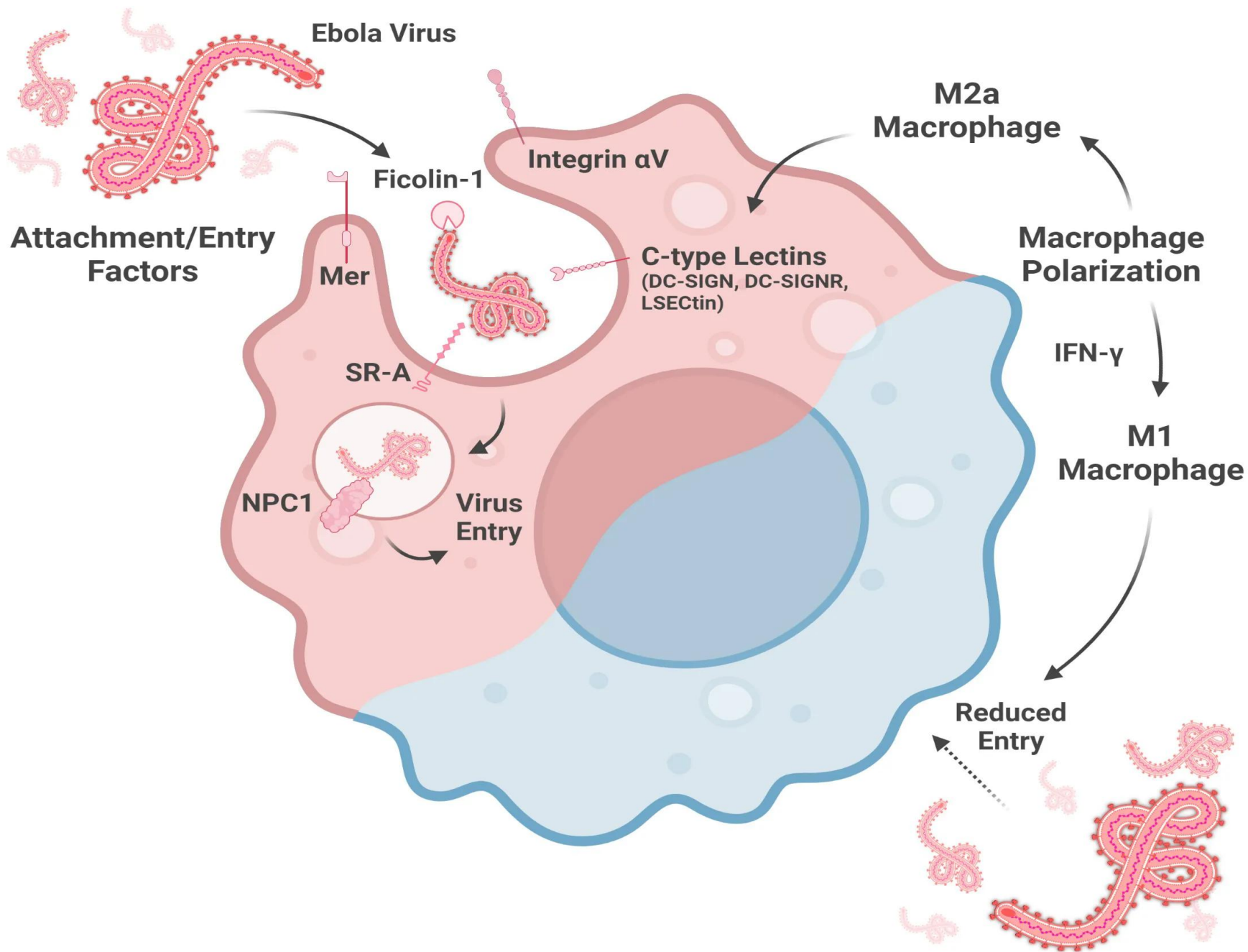
- **Fungsi Interferon**
- Interferon tipe I:
 - Menghambat replikasi virus
 - Mengaktivasi gen antiviral
 - Meningkatkan presentasi antigen

Interferon pada Infeksi Ebolavirus

- **Hambatan oleh VP35**
- Protein VP35:
 - Mengikat dsRNA virus
 - Menghambat aktivasi RIG-I/MDA5
 - Menghambat IRF3
- **Jalur interferon**
- $dsRNA \rightarrow RIG - I/MDA5 \rightarrow IRF3 \rightarrow IFN - \alpha/\beta$
- Akibat:
 - Produksi interferon menurun
 - Replikasi virus meningkat
- **Hambatan oleh VP24**
- VP24 menghambat:
 - Translokasi STAT1 ke nukleus
- **Jalur JAK-STAT**
- $IFN \rightarrow JAK/STAT \rightarrow ISG$
- Akibat:
 - Gen antiviral tidak aktif
 - Respons antivirus gagal

Aktivasi Makrofag

- Makrofag terinfeksi menghasilkan:
 - TNF- α
 - IL-1 β
 - IL-6
 - MCP-1
 - Nitric oxide
- Efek:
 - Inflamasi sistemik
 - Aktivasi endotel
 - Kebocoran vaskular



Cytokine Storm

- **Mekanisme**
- Aktivasi imun berlebihan menghasilkan:
 - TNF- α
 - IL-6
 - IL-8
 - IFN- γ
 - IL-10
- **Konsep badai sitokin**
- \uparrow *Sitokin* \rightarrow *Inflamasi Sistemik* \rightarrow *Syok*
- **Akibat:**
 - Vasodilatasi
 - Permeabilitas vaskular meningkat
 - Hipotensi
 - Syok

TLR-4 Activation



CD163
TLR-4

Shed
CD163

Detection
in Serum

MMP-
mediated
Cleavage?

Cytokine Secretion

MIP-1 α

RANTES

TNF- α

MCP-1

?

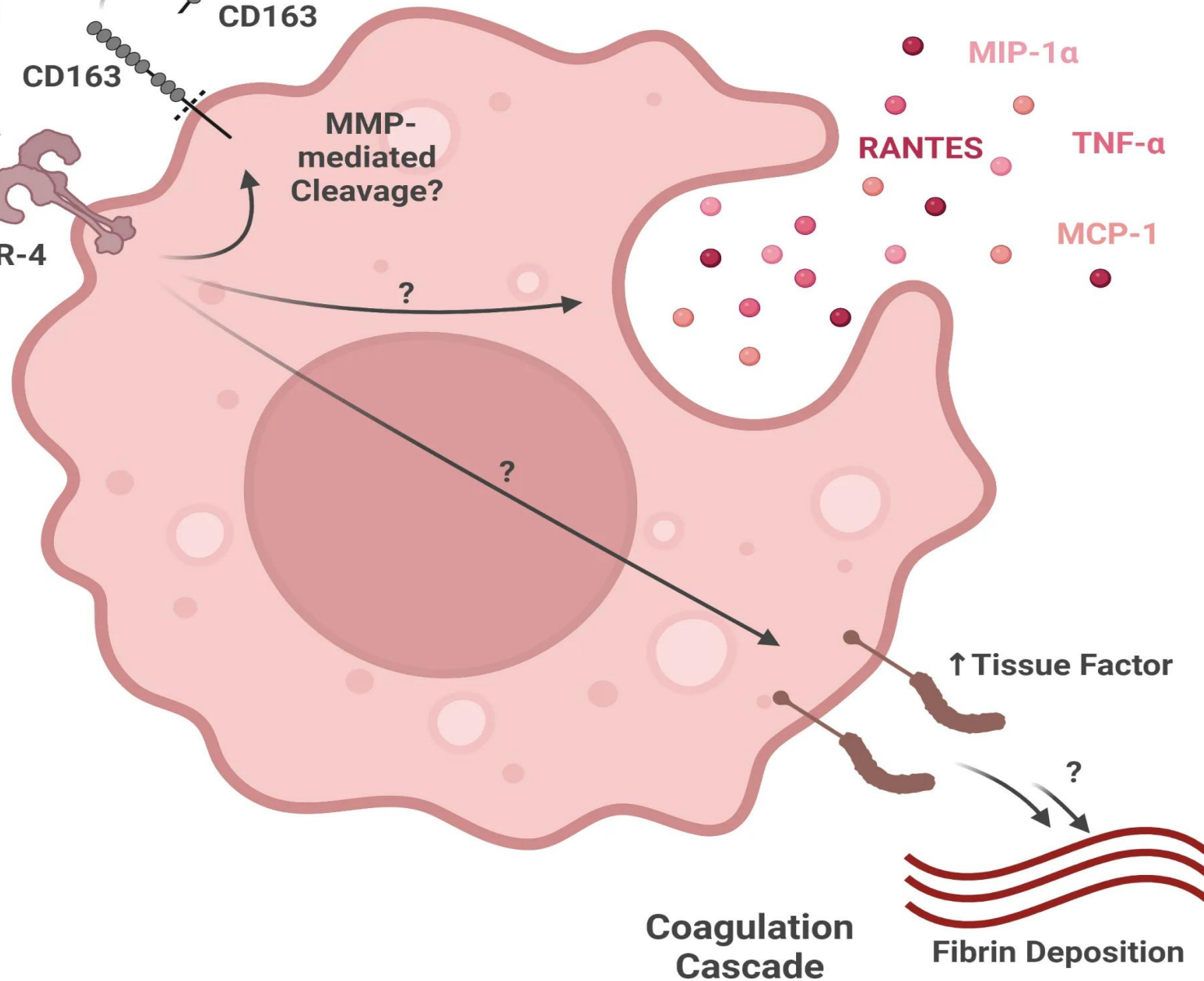
?

↑ Tissue Factor

?

Coagulation
Cascade

Fibrin Deposition



Disfungsi Sel Dendritik

- **Efek Infeksi pada DC**
- Sel dendritik gagal:
 - Maturasi
 - Presentasi antigen
 - Aktivasi limfosit T
- Akibat:
 - Aktivasi imun adaptif terganggu
 - Eliminasi virus tidak efektif

Imunitas Adaptif: Respons Limfosit T

- **CD8+ Cytotoxic T Cell**
- Berfungsi:
 - Membunuh sel terinfeksi
 - Mengontrol viremia
- Respons CD8 kuat berhubungan dengan:
 - Survival lebih baik
- **CD4+ T Helper**
- Membantu:
 - Aktivasi sel B
 - Produksi antibodi
 - Aktivasi CD8

Limfopenia

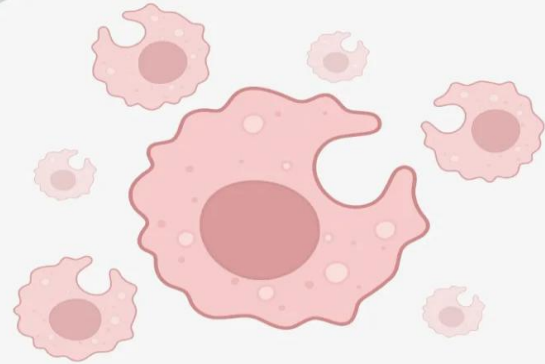
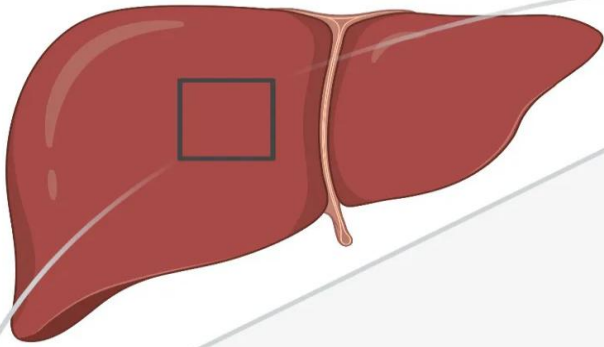
- **Karakteristik**
- Pada Ebola berat terjadi:
 - Penurunan CD4
 - Penurunan CD8
 - Apoptosis limfosit
- **Mekanisme:**
 - Fas/FasL
 - TRAIL
 - Cytokine-mediated apoptosis
- **Mekanisme apoptosis**
- *Fas/FasL* → *Caspase* → *Apoptosis*
- **Akibat:**
 - Imunosupresi berat
 - Kontrol virus gagal

Respons Antibodi

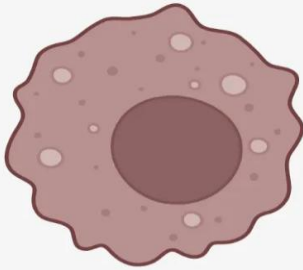
- **Antibodi Netralisasi**
- Antibodi terhadap GP virus:
 - Menghambat entry virus
 - Membantu eliminasi virus
- Antibodi penting:
 - IgM fase awal
 - IgG fase lanjut
- **Soluble Glycoprotein (sGP)**
- Ebolavirus menghasilkan sGP yang:
 - Mengikat antibodi
 - Bertindak sebagai immune decoy
- Akibat:
 - Antibodi netralisasi menjadi kurang efektif

Natural Killer (NK) Cell

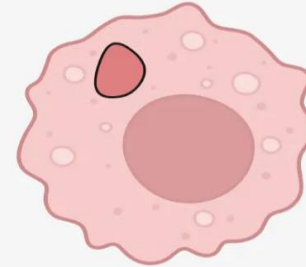
- **Fungsi**
- NK cell:
 - Membunuh sel terinfeksi
 - Menghasilkan IFN- γ
- Namun pada Ebola:
 - Aktivitas NK menurun
 - Disfungsi sitotoksik terjadi



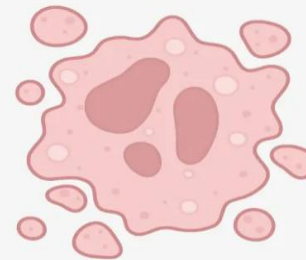
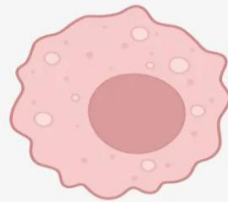
Macrophage Hyperplasia



**Ebolavirus Antigen-
or Nucleic Acid-positive
Macrophages**



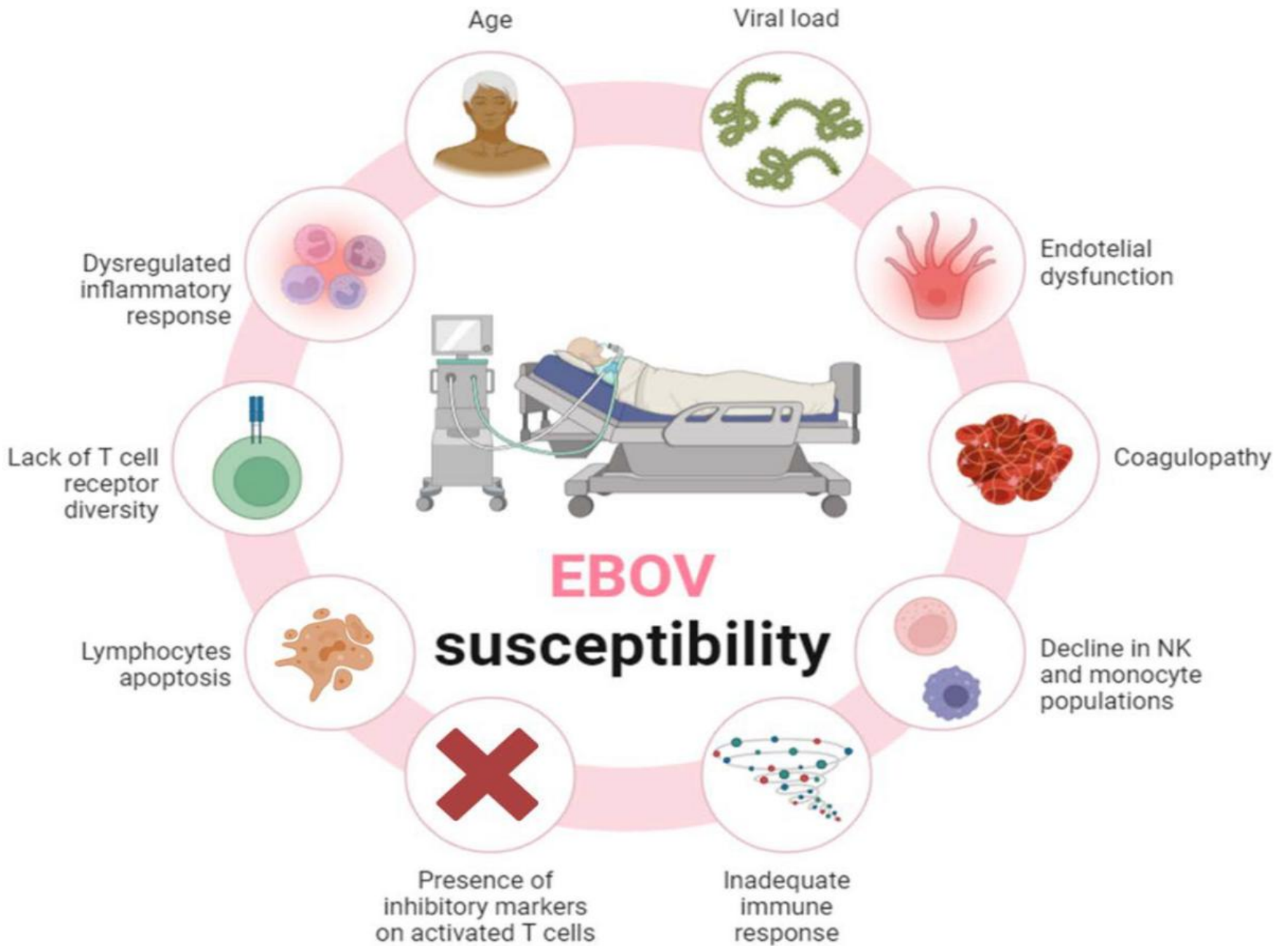
Intracytoplasmic Viral Inclusions



Macrophages Degenerate

Faktor Penentu Prognosis Immunologis

- **Prognosis baik**
- Respons interferon adekuat
- Aktivasi T cell efektif
- Antibodi netralisasi tinggi
- **Prognosis buruk**
- Viral load tinggi
- Cytokine storm
- Limfopenia berat
- Disfungsi dendritik



Memori Imun

- Penyintas Ebola dapat membentuk:
 - Antibodi IgG jangka panjang
 - Sel memori T
 - Proteksi parsial terhadap reinfeksi
- Namun virus dapat persisten pada:
 - Mata
 - Testis
 - SSP

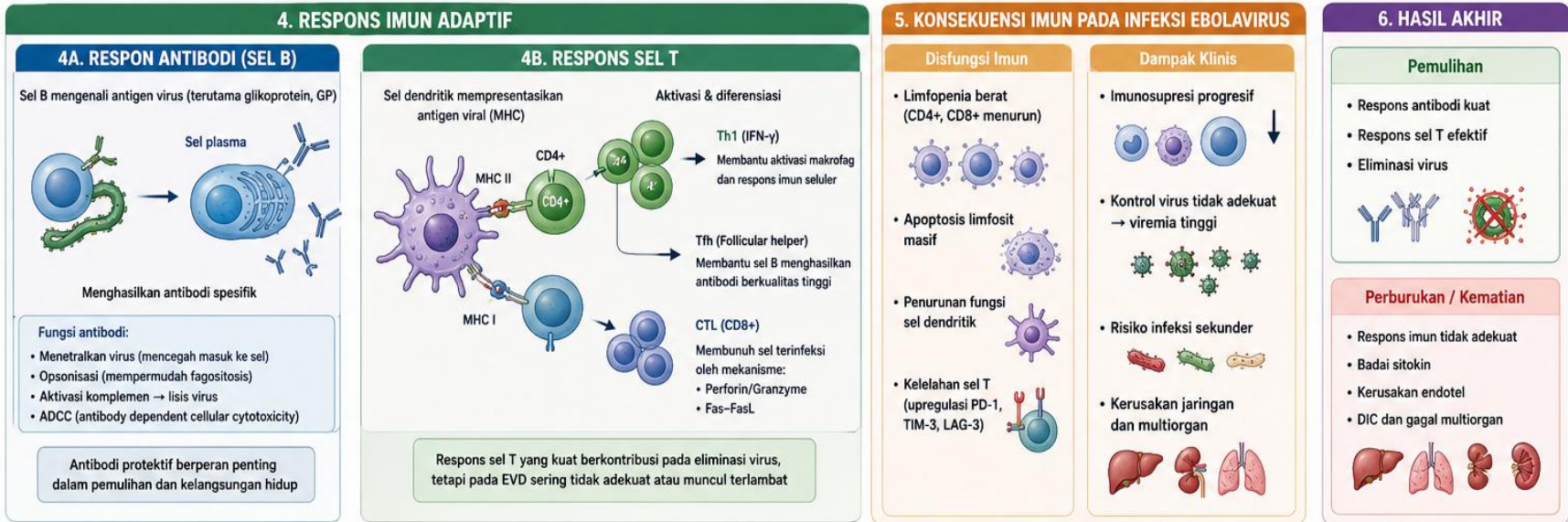
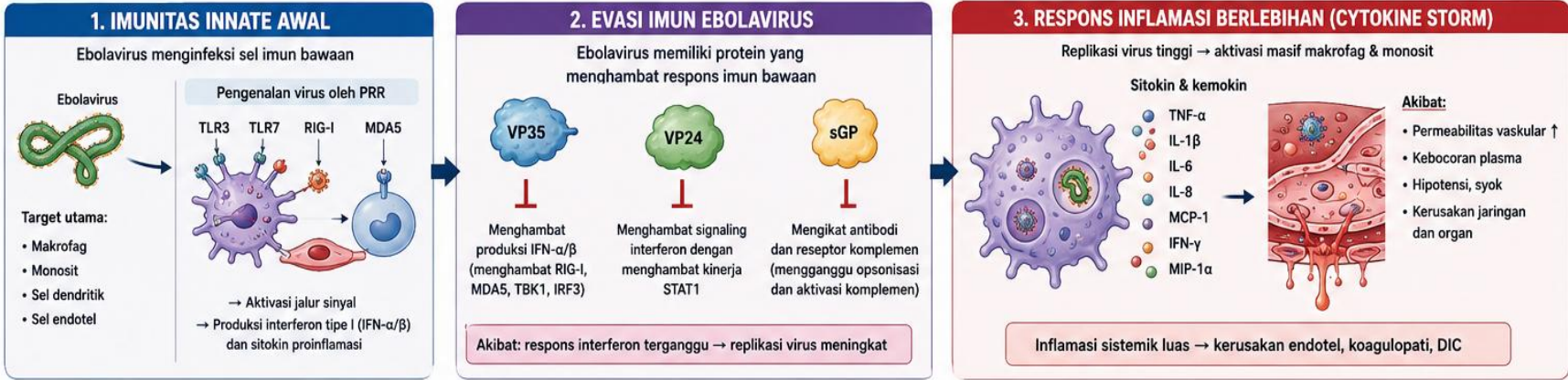
Imunologi Vaksin Ebola

- Vaksin seperti:
 Ervebo
- bekerja dengan:
 - Menstimulasi antibodi anti-GP
 - Mengaktivasi imunitas seluler
- Target utama:
 - Glycoprotein Ebola

Ringkasan Immunopatogenesis

- **Urutan imunologis**
 1. Virus masuk
 2. Infeksi makrofag/DC
 3. Hambatan interferon
 4. Replikasi virus masif
 5. Cytokine storm
 6. Limfopenia
 7. Disfungsi imun adaptif
 8. Kerusakan vaskular dan organ

IMUNOLOGI INFEKSI EBOLAVIRUS



Kesimpulan

- **Imunologi infeksi Ebolavirus** ditandai oleh kombinasi:
 - Aktivasi inflamasi berlebihan
 - Penghambatan interferon
 - Disfungsi sel dendritik
 - Limfopenia berat
 - Kegagalan respons imun adaptif
- **Protein VP35 dan VP24** berperan penting dalam immune evasion, sedangkan badai sitokin dan kerusakan vaskular menjadi penyebab utama **manifestasi berat** dan **mortalitas tinggi** pada Ebola Virus Disease.

Arigatou Gozaimasu

