

# ***Literature Review: Tantangan Eradikasi Polio***

## ***Literature Review: Polio Eradication Challenges***

Normasari<sup>1\*</sup>, Andi Yasmon<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>1</sup>Pusat Pengembangan Pengujian Obat dan Makanan Nasional, Badan Pengawas Obat dan Makanan

<sup>2</sup>Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

\*E-mail: [normasari@ui.ac.id](mailto:normasari@ui.ac.id)

Diterima: 6 April 2021

Direvisi: 18 Mei 2021

Disetujui: 21 Juni 2021

### **ABSTRACT**

*Polio is one of the most feared infectious diseases which can cause paralysis and death. Due to this reason, WHO created the Global Polio Eradication Initiative in 1998 to achieve a polio-free world. However, it is nearly 33 years, the polio disease has not been successfully eradicated, although the incidence of polio cases is reduced by >99.9%. The world has been declared free from wild poliovirus types 2 and 3, but not free from wild poliovirus type 1 that remains endemic in Afghanistan and Pakistan. Apart from safety, politic, and refusal of vaccination which hampers polio eradication in the endemic countries, malnutrition also contributes to the failure of OPV vaccination. Besides, the use of the OPV vaccine as the primary vaccine in polio eradication could raise other problems, namely vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) as well as the emergence of vaccine-derived poliovirus (VDPV) that is virulent and circulating in the environment, thereby causing polio cases in free-polio countries.*

**Keywords:** *polio eradication, OPV, VAPP, VDPV*

### **ABSTRAK**

Polio merupakan salah satu penyakit menular yang ditakuti karena dapat menyebabkan paralisis dan kematian. Oleh karena itu, gerakan eradikasi polio dimulailah sejak tahun 1988 melalui prakarsa oleh WHO dengan tujuan akhir menciptakan dunia bebas dari polio. Namun hampir 33 tahun, gerakan eradikasi ini belum berhasil mencapai tujuan akhir tersebut, walaupun telah berhasil menurunkan jumlah kasus polio >99,9%. Seluruh dunia sudah dinyatakan bebas virus polio liar tipe 2 dan 3, namun virus polio liar tipe 1 masih menjadi endemik di Afghanistan dan Pakistan. Selain faktor keamanan, politik dan penolakan vaksinasi yang mengambat eradikasi di negara endemis tersebut, faktor malnutrisi juga berkontribusi terhadap kegagalan vaksinasi OPV. Selain itu, penggunaan vaksin OPV sebagai vaksin utama dalam eradikasi polio memunculkan permasalahan lain, yaitu terjadinya kasus ikutan pasca imunisasi (KIPI) polio, yaitu paralisis pasca imunisasi (*vaccine associated paralytic poliomyelitis/VAPP*), dan munculnya virus turunan vaksin (*vaccine derivated poliovirus/VDPV*) yang virulen dan bersirkulasi di lingkungan, menyebabkan kasus polio pada daerah yang sudah bebas polio tipe liar.

**Kata kunci:** eradikasi polio, OPV, VAPP, VDPV

### **Pendahuluan**

Infeksi virus polio pada manusia dapat menyebabkan paralisis ireversibel dan kematian, khususnya pada anak-anak sehingga virus ini menjadi penting untuk dieradikasi secara global. Virus polio ditularkan melalui jalur oral-fekal. Replikasi awal virus pada sel yang rentan terhadap infeksi di faring dan saluran

cerna, sebagian besar akan menimbulkan viremia minor, singkat dan asimtomatik.<sup>1</sup> Apabila infeksi berlanjut, virus akan menyebar lebih luas pada jaringan retikuloendotelial lainnya. Sebanyak 95% kasus infeksi primer dilaporkan bersifat asimtomatik, sedangkan sekitar 4-8% kasus infeksi sekunder berupa gejala infeksi virus non spesifik.<sup>2</sup> Jika infeksi

tersebut terus berlanjut dan menginvasi sistem saraf, maka dapat terjadi meningitis aseptik pada 1-2% kasus, dan terjadi polio paralitik (*acute flaccid paralysis* (AFP) pada 0,1-1% kasus.<sup>2</sup>

Sekitar tahun 1900an, terjadi epidemik polio yang menyebabkan ratusan ribu anak mengalami kelumpuhan setiap tahunnya di Amerika, Eropa dan kemudian meluas ke negara berkembang.<sup>3,4</sup> Pada tahun 1988, *World Health Organization* (WHO) membentuk *Global Polio Eradication Initiative* (GPEI) yang memprakarsai program eradikasi Polio di seluruh dunia melalui vaksinasi, dengan vaksin oral polio (OPV) sebagai vaksin utama.<sup>5,6</sup> Hasil program ini menunjukkan penurunan insidens polio lebih dari 99,9% di dunia, dimana empat kawasan regional WHO sudah dinyatakan bebas polio, yaitu regional Amerika pada tahun 1994, regional Pasifik Barat pada tahun 2000, regional Eropa pada tahun 2002 dan regional Asia Timur-Barat pada tahun 2014, termasuk Indonesia.<sup>7</sup>

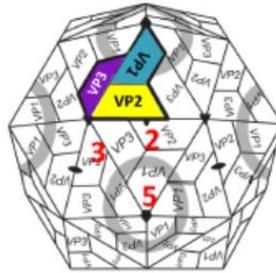
Perjalanan akhir eradikasi polio yang sudah tinggal sedikit lagi, ternyata masih penuh tantangan dan sulit. Sampai saat ini masih terdapat dua negara yang berstatus endemik polio liar tipe 1 yaitu Afganistan dan Pakistan.<sup>8</sup> Selain itu, penggunaan OPV yang berbasis virus hidup (strain Sabin) dilemahkan menimbulkan permasalahan baru dengan adanya perubahan sifat virulensi strain Sabin yang menyebabkan terjadinya polio paralitik setelah vaksinasi (*vaccine-associated paralysis poliomyelitis* (VAPP)) sebagai kejadian ikutan paska imunisasi (KIPI) serta kemunculan virus turunan dari OPV (*vaccine-derived*

*Tantangan Eradikasi Polio* (Normasari dkk) *poliovirus* (VDPV)) yang menyebabkan terjadinya wabah polio.<sup>4,5</sup> Berdasarkan permasalahan tersebut, maka dilakukan penulisan *review* ini dengan tujuan untuk mengetahui dan memahami mengenai eradikasi polio serta permasalahan yang menjadi tantangan dalam proses eradikasi tersebut.

### Genom Virus Polio

Genom virus polio berupa untai tunggal RNA positif (dapat bertindak sebagai mRNA) berukuran sekitar 7,4 kb, dengan protein VPg terikat secara kovalen pada ujung 5' dan *poly(A)tail* pada ujung 3'(Gambar 2).<sup>9</sup> Pada daerah ujung 5' RNA genom terdapat *internal ribosome entry site* (IRES) yang akan berinteraksi dengan semua faktor inisiasi seluler inang (kecuali eIF4E) dan *IRES trans-acting factors* (ITAF) yang berperan dalam inisiasi proses translasi.<sup>10,11</sup> Selain itu pada ujung 5' terdapat struktur sekunder *stem-loop I* atau *cloverleaf* yang akan berikatan dengan *poly(rC) binding protein 2* (PCBP2) dan protein virus 3CD untuk inisiasi sintesis RNA dalam proses replikasi virus polio.<sup>12,13</sup>

Genom virus polio hanya memiliki satu *open reading frame* (ORF) yang mengkode prekursor polioprotein yang kemudian akan dipecah oleh protease virus menjadi tiga daerah pengkode yaitu P1, P2 dan P3 yang dapat dilihat pada Gambar 2.<sup>15,16</sup> Daerah P1 mengkode poliprotein VP0, VP1 dan VP3 yang merupakan penyusun kapsid virus, sedangkan daerah P2 dan P3 mengkode poliprotein 2 dan poliprotein 3 yang merupakan komponen non-kapsid virus.<sup>16,17</sup>



**Gambar 1. Diagram skematik struktur simetris icosahedral virus polio.** Sumbu simetri 2, 3, dan 5 kali lipat terlihat pada gambar.<sup>14</sup>

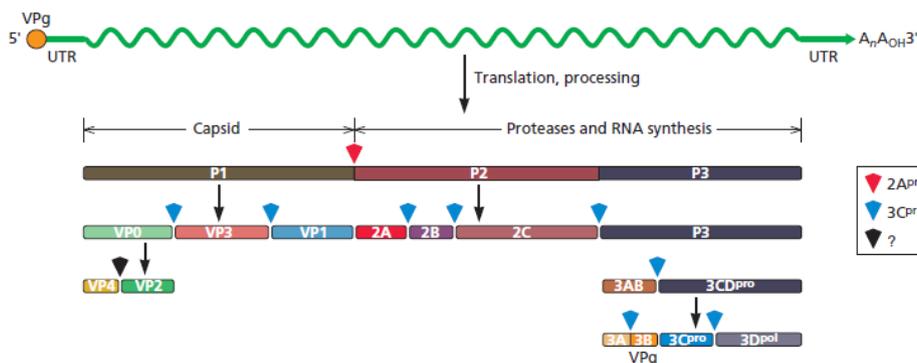
### Siklus Hidup Virus Polio

Replikasi virus polio diawali dengan menempelnya virion pada reseptor CD155, yang umumnya diekspresikan pada sel *anterior horn* dari sumsum tulang belakang, *dorsal root ganglia*, sel saraf motorik, sel otot rangka dan sel limfoid. Virion masuk ke dalam sel inang sebagai endosom, lalu RNA virus dilepaskan melalui *channel* yang dibuat oleh protein VP1.<sup>9,15</sup> Protein VPg dilepaskan dari ujung 5' RNA virus sehingga ribosom dapat mengenali IRES dan translasi dapat berjalan menghasilkan prekursor poliprotein. Prekursor poliprotein kemudian dipecah oleh enzim protease menjadi protein struktural dan nonstruktural.<sup>15</sup> Protein yang berperan dalam sintesis RNA bersama dengan untai RNA positif ditransport ke vesikel membran dan terjadilah sintesis untai RNA negatif yang akan menjadi cetakan untai

RNA positif sebagai genom virus.<sup>9</sup> Setelah genom virus direplikasi dan ditranslasi, protein VP0, VP1 dan VP3 dirakit membentuk pentamer yang akan berasosiasi membentuk provirion.<sup>9</sup> Setelah genom masuk ke dalam provirion, VP0 akan dipecah menjadi VP2 dan VP4 sehingga terbentuk kapsid sempurna dan virion keluar setelah sel lisis.<sup>9,15</sup>

### Patogenesis Polio

Penularan virus polio terjadi melalui jalur fekal-oral.<sup>9</sup> Virus polio masuk melalui mulut dan bereplikasi di tonsil, kelenjar getah bening, *Peyer's patches* dan usus halus dengan masa inkubasi berkisar dari 2 – 35 hari.<sup>3</sup> Replikasi awal virus terjadi pada lapisan mukosa faring dan saluran cerna yang sebagian besar menimbulkan viremia ringan dan singkat, serta asimtomatik. Jika infeksi berlanjut, virus akan menyebar lebih luas pada



**Gambar 2. Organisasi genom dan pemrosesan polipeptida pada virus polio**<sup>15</sup>

jaringan retikuloendotelial lainnya serta sistem saraf aferen pada otak disebabkan virus memiliki afinitas khusus terhadap reseptor CD155 yang berperan dalam penempelan dan masuk ke dalam sel.<sup>3</sup> Hasil penelitian terbaru menunjukkan bahwa domain sitoplasmik dari CD155 dapat berinteraksi secara khusus dengan bagian rantai ringan dari kompleks motor dinein sehingga dapat memfasilitasi invasi virus ke sistem saraf pusat melalui *retrograde axonal pathway*.<sup>16</sup> Kerusakan yang luas pada sel-sel *anterior horn* dari sumsum tulang belakang menyebabkan kelumpuhan tungkai.<sup>3</sup>

Infeksi polio mempunyai manifestasi beragam mulai dari tidak menunjukkan gejala yang spesifik, penyakit ringan (poliomyelitis abortif), meningitis aseptik (poliomyelitis nonparalitik), dan poliomyelitis paralitik seperti AFP atau lumpuh layu pada 1-2% dari pasien yang terinfeksi hingga dapat menyebabkan kematian dengan melumpuhkan otot-otot yang mengendalikan tenggorokan atau pernafasan.<sup>3,18</sup>

### Epidemiologi Polio

Sekitar tahun 1900an, terjadi endemik polio yang menyebabkan ratusan ribu anak mengalami kelumpuhan setiap tahunnya dan menjadi salah satu penyakit yang ditakuti di dunia. Setelah ditemukannya struktur genom dan proses patogenesis virus polio, dikembangkan vaksin polio baik dalam bentuk inaktivasi maupun virus hidup yang dilemahkan.<sup>19</sup> Di Amerika Serikat, imunisasi massal pertama mampu menurunkan jumlah kasus polio dari hampir 58.000 menjadi hanya 5.600 dalam waktu setahun. Penurunan jumlah kasus terus berlanjut setelah gelombang kedua imunisasi.<sup>3</sup> Berdasarkan hasil tersebut pada tahun 1988, WHO bersama para menteri kesehatan dari berbagai negara anggota WHO menyerukan gerakan eradikasi polio melalui program imunisasi massal di seluruh dunia hingga terjadi penurunan insidens polio lebih dari 99% di dunia sampai saat ini. Empat regional WHO

sudah dinyatakan bebas polio dan memperoleh sertifikat, yaitu regional Amerika pada tahun 1994, regional Pasifik Barat pada tahun 2000, regional Eropa pada tahun 2002 dan regional Asia Timur-Barat pada tahun 2014, termasuk Indonesia.<sup>7</sup> Sampai saat ini, masih terdapat dua negara yang berstatus endemik polio tipe 1 yaitu Afganistan dan Pakistan.<sup>8</sup>

### Vaksin Polio

Pencegahan penyebaran polio yang paling efektif adalah dengan imunisasi. Ada dua jenis vaksin polio yang digunakan di dunia, yaitu vaksin polio inaktivasi (IPV) yang dikembangkan oleh Jonas Salk, dan vaksin polio oral atau *Oral Polio Vaccine* (OPV) yang dikembangkan oleh Albert Sabin.<sup>6</sup>

OPV, vaksin utama yang digunakan dalam program eradikasi polio, merupakan vaksin berbasis virus hidup yang dilemahkan dimana dapat terdiri dari 1, 2 atau 3 serotipe virus polio.<sup>20,21</sup> Kelebihan vaksin OPV yang membuat vaksin ini dipilih dalam eradikasi polio, antara lain harga yang relatif murah, mudah dalam pemberiannya dan dapat meningkatkan imunitas intestinal yang penting untuk menghambat replikasi virus polio pada saluran cerna dengan menginduksi IgA selain IgG yang tidak dapat diinduksi dengan imunisasi IPV.<sup>6,22</sup> Imunisasi dengan OPV juga mempercepat terbentuknya *herd immunity*, karena strain virus yang dilemahkan dapat dikeluarkan dari feses orang yang diimunisasi, dan bertahan berminggu-minggu pada feses tersebut sehingga dapat menyebar dan mengimunisasi kontak terdekat dari penerima vaksin sehingga memfasilitasi terjadinya *herd immunity*.<sup>19</sup> Namun kelemahan penggunaan OPV adalah virus dapat menginfeksi orang dengan imunodefisiensi, dan adanya potensi virulensi walaupun sangat kecil untuk kembali ke dalam bentuk virulennya.<sup>23,24</sup>

Ada tiga jenis vaksin OPV yang beredar di dunia, yaitu *trivalent Oral Poliomyelitis Vaccine* (tOPV) yang

mengandung ketiga serotipe virus polio strain Sabin; *bivalent Oral Poliomyelitis Vaccine* (bOPV) yang mengandung strain Sabin serotipe 1 dan 3; dan *monovalent Oral Poliomyelitis Vaccine* (mOPV), yang mengandung salah satu serotipe strain Sabin. Setelah tercapainya eradikasi global polio tipe 2 pada September 2015, WHO menghimbau agar penggunaan tOPV dan mOPV2 untuk vaksinasi dihentikan di dunia. Jadi OPV yang digunakan untuk vaksinasi adalah bOPV, mOPV 1 dan mOPV 3. Sedangkan untuk mOPV 2 masih digunakan tapi terbatas untuk keperluan penelitian dan juga jika terjadi wabah polio tipe 2.<sup>6</sup> Di Indonesia, Pemerintah sudah melakukan peralihan penggunaan vaksin tOPV menjadi bOPV sejak tanggal 4 April 2016.<sup>25</sup>

IPV adalah vaksin virus polio yang inaktivasi dengan menggunakan formaldehid. IPV menunjukkan efek yang sama dengan OPV dalam hal menginduksi respon imun pada daerah faring, namun pengaruhnya terbatas untuk menginduksi respon imun pada saluran pencernaan. Kemampuan IPV setara dengan OPV dalam hal menekan penyebaran virus di faring, namun kemampuannya lebih rendah dibandingkan OPV dalam menekan penyebaran virus di saluran pencernaan. Sehingga jika digunakan sebagai vaksin tunggal untuk imunisasi polio, tidak memberikan proteksi yang lebih baik dari OPV. Kelebihan IPV yaitu vaksin ini sangat aman digunakan pada manusia, baik digunakan secara tunggal atau dikombinasikan dengan vaksin lain, seperti vaksin difteri, pertusis, tetanus, hepatitis B dan *Haemophilus influenzae* tipe b (Hib). Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan, hanya efek samping ringan seperti rasa pegal, nyeri setelah imunisasi. Vaksin IPV aman diberikan kepada anak-anak dengan imunodefisiensi.<sup>6</sup>

WHO merekomendasikan negara-negara untuk melakukan imunisasi IPV paling sedikit satu dosis sebagai imunisasi wajib bagi anak-anak, yang dapat diberikan pada bayi umur 14 minggu. Bayi

sebaiknya mendapatkan imunisasi OPV dan IPV pada saat atau segera setelah berumur 14 minggu, dan dapat bersamaan juga dengan DTP3.<sup>26</sup> Hal ini dilakukan agar dapat memberikan proteksi sistem imunitas yang maksimal terhadap virus polio.

### **Permasalahan Eradikasi Polio**

Perjalanan program eradikasi polio sudah berjalan hampir 33 tahun, dengan target akhir pada tahun 2018 dunia diharapkan bebas dari polio, hingga akhirnya diundur sampai tahun 2021, namun hingga saat ini belum berhasil juga.<sup>27</sup> Ada dua hal utama yang menjadi tantangan eradikasi polio ini untuk saat ini adalah, yaitu (i) masih beredarnya polio tipe liar, dan (ii) kelemahan imunisasi OPV yang dapat menyebabkan kejadian ikutan paska imunisasi yaitu paralisis atau VAPP serta munculnya virus polio turunan dari OPV (VDVP) yang dapat menyebabkan wabah polio baru di daerah bebas polio tipe liar.

### **Polio Tipe Liar di Negara Endemik**

Virus polio liar tipe 1 masih bersirkulasi di daerah endemis, Afganistan dan Pakistan. Berdasarkan data yang dilaporkan oleh GPEI dari tahun 2015 hingga bulan Februari 2020, terdapat kasus polio liar tipe 1 sebanyak 98 kasus di Afganistan dan 246 kasus di Pakistan.<sup>7,8</sup> Hal yang menyebabkan masih beredarnya virus polio tipe liar pada kedua negara tersebut selain dikarenakan program imunisasi belum berjalan optimal akibat permasalahan politik, faktor keamanan, konflik yang terjadi di negara tersebut dan adanya penolakan imunisasi, juga dipengaruhi dengan kondisi malnutrisi dan defisiensi vitamin pada anak sehingga imunitas anak buruk yang meningkatkan terjadinya penyebaran polio.<sup>4,28</sup>

Menurut WHO, malnutrisi merupakan salah satu penyebab gagalnya imunisasi, selain itu hasil penelitian yang dilakukan oleh Nemat *et al* juga melaporkan bahwa produksi antibodi IgG yang diinduksi

dengan vaksinasi OPV berkorelasi signifikan dengan malnutrisi, dimana seroprevalensi anak malnutrisi lebih rendah empat kali jika dibandingkan dengan anak sehat di Pakistan.<sup>28,29</sup> Sudah banyak penelitian baik dengan hewan uji, secara *in vitro* maupun kohor pada manusia yang membuktikan bahwa disfungsi sistem kekebalan merupakan konsekuensi dan akibat malnutrisi. Adanya infeksi akibat malnutrisi dapat meningkatkan keparahan malnutrisi yang lebih lanjut sehingga akan memperburuk sistem imunitas tubuh. Selain itu, malnutrisi menyebabkan atrofi organ limfoid, penurunan cadangan leukosit sumsum tulang, penurunan respon proliferasi limfosit T terhadap antigen dan penurunan aktivitas sel *natural killer*.<sup>30</sup> Hal ini menyebabkan adanya penurunan regulasi respon imun terhadap virus polio strain Sabin melalui vaksinasi OPV.

WHO menyatakan bahwa Pakistan bertanggung jawab atas 80% kasus polio yang tercatat secara global dan memungkinkan terjadinya penyebaran virus polio dari Pakistan ke negara lain karena ada laporan beberapa kasus polio tipe liar di Cina dan Mesir yang terhubung dengan strain virus polio endemik Pakistan pada tahun 2014 dan 2015.<sup>31</sup> Hal ini menyebabkan eradikasi polio di Pakistan dan Afganistan penting untuk dilakukan. Sejumlah langkah inisiatif sudah dilakukan untuk mengatasi masalah penolakan imunisasi dengan melakukan pendekatan terhadap pimpinan, pemuka agama dan tokoh masyarakat di Pakistan dan Afganistan yang memiliki pengaruh sosial sehingga dapat memanfaatkan pengaruh mereka untuk melakukan kampanye imunisasi.<sup>23</sup> Selain itu, edukasi perlu diberikan kepada penduduk lokal yang umumnya berpendidikan rendah melalui *workshop* dan kampanye untuk menghilangkan kesalahan persepsi terkait imunisasi.<sup>31</sup> Pendekatan lain yang dirasa cukup efektif adalah dengan mempekerjakan lebih banyak petugas kesehatan wanita lokal untuk melakukan

kampanye imunisasi dari rumah ke rumah dalam mengatasi ketakutan dan kesalahpahaman terkait rumor negatif mengenai imunisasi, salah satunya vaksin dapat menyebabkan kemandulan.<sup>23,31</sup> Hal tersebut dilakukan agar program intensif imunisasi polio dapat berjalan dengan baik dan lancar.

### ***Vaccine associated paralytic poliomyelitis (VAPP)***

Vaksin OPV adalah vaksin berbasis virus yang dilemahkan (strain Sabin) yang paling efektif dalam mendukung keberhasilan program eradikasi polio. Namun kelemahan penggunaan vaksin ini adalah perubahan sifat virulensi strain Sabin tersebut yang dapat menyebabkan terjadinya polio paralitik setelah vaksinasi, yaitu *vaccine associated paralytic poliomyelitis* (VAPP), walaupun kasusnya sangat jarang dengan estimasi sekitar 4,7 kasus per sejuta anak yang divaksinasi.<sup>23,24</sup> VAPP umumnya terjadi pada individu dengan sistem imunitas rendah dimana WHO melaporkan bahwa kasus VAPP yang berkaitan dengan individu *immunocompromised* yang divaksinasi OPV terus meningkat sebanyak 66% dari tahun 2010-2019.<sup>32</sup> Sistem imunitas yang rendah menyebabkan virus dapat bertahan dan bereplikasi dalam waktu yang lama hingga bertahun-tahun pada saluran cerna manusia sehingga virus polio strain Sabin mengalami perubahan genetik yang menyebabkan perubahan sifat virulensi.

Di Amerika Serikat, masalah VAPP menjadi perhatian, karena banyaknya kasus VAPP dilaporkan pada saat penggunaan vaksin OPV, sehingga setelah Amerika Serikat dinyatakan bebas polio, *American Academy of Pediatrics* memberikan rekomendasi penggunaan IPV sebagai pengganti OPV.<sup>33</sup> Untuk negara berkembang, sulit untuk menerapkan vaksin IPV karena harganya yang mahal dan pemberiannya yang lebih sulit daripada OPV. Selain itu pada wilayah endemis, pemberian IPV tidak cukup kuat dalam menghasilkan *herd immunity*.<sup>2</sup>

### ***Vaccine-derived polio virus (VDPV)***

Permasalahan lain yang muncul dari penggunaan OPV sebagai vaksin utama dalam eradikasi polio adalah kemunculan virus polio turunan strain Sabin yang mengalami perubahan sifat virulensi yang berbeda dengan tipe liar, dikenal dengan istilah *vaccine-derived poliovirus (VDPV)*. VDPV yang bersirkulasi (*circulating VDPV* atau *cVDVP*) pada daerah dengan tingkat imunitas rendah sering menyebabkan munculnya kasus polio paralitik walaupun daerah tersebut sudah dinyatakan bebas polio tipe liar. Eksistensi VDPV pertama kali ditemukan pada tahun 2000 saat terjadi wabah polio pada populasi Hispanik yaitu 21 kasus polio paralitik, dan sejak itu setiap kasus VDVP harus dilaporkan kepada WHO.<sup>33</sup> Berdasarkan data WHO dari tahun 2018-2020, jumlah kasus cVDVP terus meningkat dengan total akhir per 2020 adalah 1004 kasus pada 24 negara di Asia dan Afrika.<sup>8,34</sup> Di Indonesia, pada bulan November 2018, dilaporkan terjadi kasus AFP pada anak yang disebabkan oleh cVDVP tipe 1 di Yahukimo, Papua.<sup>35</sup>

Sistem imunitas pejamu yang rendah misalnya pada individu yang immunodefisiensi memberikan peluang virus vaksin polio untuk bereplikasi dalam waktu yang sangat lama sehingga menyebabkan terjadinya akumulasi perubahan nukleotida yang menyebabkan kembalinya sifat neurovirulen virus. Pada kasus seperti ini dapat dikategorikan sebagai *immunodeficiency VDPV (iVDPV)*.<sup>20</sup> Respon penderita immunodefisiensi terhadap infeksi virus polio termasuk virus OPV berbeda-beda tergantung dari kapasitas bawaan dari penderita, dimana penderita immunodefisiensi dengan disfungsi sel B akan lebih tinggi risiko terinfeksi.<sup>36</sup> Laporan kasus iVDPV sudah mencapai kurang lebih 200 kasus, dengan data terakhir adanya laporan iVDPV pada tahun 2018 yang dikeluarkan CDC. Dari Januari 2017-Juni 2018, terdapat 14 kasus iVDPV

yang dilaporkan dari 9 negara (Cina, Kolumbia, Mesir, Iran, Israel, Afrika Selatan, Tunisia, Inggris dan Palestina di Gaza).<sup>37</sup> Penderita immunodefisiensi primer dapat menjadi sumber VDPV yang dapat bertransmisi dan bersirkulasi pada populasi dengan jangkauan imunisasi rendah sehingga dapat menjadi masalah dan harus menjadi perhatian dalam perjalanan eradikasi polio secara global. Karena itu, surveilans klinis dan lingkungan harus rutin dilakukan di setiap negara agar keberadaan *silent VDPV* dapat diketahui dan terpantau untuk mencegah terjadinya wabah polio.

### **Perubahan sifat virulensi strain Sabin OPV**

Penyebab terjadinya perubahan sifat virulensi yang berujung pada kasus VAPP dan VDPV yang sudah dilaporkan, yaitu adanya mutasi pada daerah *untranslated region 5'* (UTR-5') tepatnya pada nukleotida atenuasi di daerah IRES genom virus, yaitu untuk tipe 1 pada posisi 480, tipe 2 posisi 481 dan tipe 3 posisi 472.<sup>38</sup> Foadelli *et al* melaporkan anak *immunodeficiency* yang mengalami VAPP terkait strain Sabin tipe 2 menunjukkan adanya mutasi pada UTR-5' pada nukleotida 472 di domain V IRES, yang berperan dalam atenuasi virus polio. Mutasi balik pada nukleotida atenuasi juga dilaporkan oleh Korotkova *et al* pada pasien VAPP terkait strain Sabin tipe 2, yaitu pada nukleotida 481 daerah UTR-5'.<sup>39</sup> Selain itu, dijumpai bahwa tidak selalu kejadian VAPP terjadi akibat adanya mutasi pada nukleotida atenuasi, adanya mutasi pada daerah UTR-5' pada nukleotida 292 domain IV IRES juga dilaporkan terjadi pada isolat VDVP pasien.<sup>40</sup> Di Iran pada tahun 2017, pasien VAPP dilaporkan terinfeksi oleh strain Sabin tipe 1 yang mengalami mutasi pada nukleotida 264 dan 559 pada daerah UTR-5'.<sup>41</sup>

Selain daerah UTR-5', adanya perubahan nukleotida pada gen lain, yaitu gen *viral protein 1 (VP1)* juga dilaporkan

dapat mempengaruhi perubahan sifat virulensi strain Sabin OPV.<sup>42</sup> VP1 merupakan gen pengkode kapsid utama dari virus polio.<sup>19</sup> Mutasi pada nukleotida 2493 pada gen VP1 Sabin strain tipe 3 dilaporkan juga berperan dalam menentukan sifat virulensi dari virus polio.<sup>43</sup> Selain itu, Gumede *et al* juga melaporkan bahwa adanya substitusi asam amino Alanin menjadi Valin pada VP1 posisi 54 meningkatkan perubahan sifat virulensi virus polio.<sup>43</sup> Untuk Sabin strain tipe 2 dilaporkan bahwa adanya mutasi pada nukleotida 2909 pada VP1 bersamaan dengan mutasi nukleotida 481 pada daerah UTR-5' menyebabkan strain Sabin kembali virulen.<sup>39</sup> Region VP1 ini juga digunakan sebagai penanda dalam klasifikasi virus polio, tipe liar, tipe Sabin atau VDVP.<sup>42</sup> VDPV tipe 1 dan VDPV tipe 3 mengalami  $\geq 10$  perubahan nukleotida pada gen VP1, sedangkan VDVP tipe 2 mengalami  $\geq 6$  perubahan nukleotida pada gen VP1.<sup>20</sup>

Kecepatan mutasi virus polio dipengaruhi oleh dua faktor, yaitu faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik. Faktor intrinsik yang menentukan kecepatan mutasi virus, antara lain (i) enzim RNA polimerase pada virus polio kehilangan aktivitas *proof reading* 3'eksonuklease sehingga lebih berisiko untuk terjadi kesalahan pemasangan nukleotida pada saat sintesis RNA genom pada saat replikasi<sup>44</sup>; (ii) struktur RNA untai tunggal juga membuat genom virus polio lebih rawan terhadap deaminasi oksidatif. Peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) atau metabolit seluler lainnya selama infeksi virus dapat menginduksi mutasi pada sel inang maupun virus<sup>45</sup>; (iii) diketahui bahwa virus dengan genom yang semakin kecil maka laju mutasinya semakin cepat. Ukuran genom virus polio relatif kecil (7,4 kb) menyebabkan mutasi berjalan cepat namun mekanismenya belum diketahui dengan pasti<sup>46</sup>; dan (iv) virus memiliki mekanisme rekombinasi dan *reassortment*<sup>31</sup>. Virus polio strain Sabin dapat mengalami rekombinasi dengan

anggota lain dari spesies *Human Enterovirus C* yang meningkatkan neurovirulensi virus.<sup>47</sup> Hal ini diperkuat dengan penelitian evolusi secara *in vitro* yang dilakukan oleh Stern *et al*, menunjukkan bahwa strain Sabin tipe 2 sudah mulai mengalami mutasi pada gelombang pertama pemberian imunisasi OPV (pejamu pertama) dimana selalu muncul 3 mutasi pada strain Sabin 2 setelah proses replikasi, yaitu A481G, U2909C dan U398C.<sup>48</sup> Selanjutnya jika terjadi transmisi virus OPV dari pejamu pertama ke pejamu kedua, lalu bereplikasi dan bermutasi lagi pada pejamu kedua, maka akan semakin banyak perubahan nukleotida yang terjadi.

Faktor ekstrinsik yang dapat mempengaruhi kecepatan mutasi virus polio, yaitu faktor penjamu karena virus bergantung pada sel penjamu, replikasi virus terkait erat dengan lingkungan mikro seluler. Sanjuan dan Domingo-Calap menjelaskan bahwa perubahan konsentrasi nukleotida intraseluler dapat mempengaruhi tingkat mutasi virus, karena virus sangat bergantung dengan nukleotida inang.<sup>46</sup> Selain itu, sistem imunitas penjamu rendah menyebabkan virus polio dapat bertahan lama dan bereplikasi terus menerus di saluran cerna sehingga menyebabkan terjadinya akumulasi perubahan nukleotida yang dapat mempengaruhi sifat virulensi dari virus polio strain Sabin. Sistem imunitas merupakan tekanan seleksi yang mendorong virus untuk berevolusi sehingga dapat memberikan keuntungan bagi kelangsungan hidupnya, dapat melalui mekanisme mutasi ataupun rekombinasi.<sup>49</sup>

## Kesimpulan

Polio dicanangkan untuk dapat menjadi virus kedua yang mampu dieradikasi setelah keberhasilan eradikasi *smallpox*. Perjalanan eradikasi polio yang hanya tinggal sedikit lagi mencapai garis akhir terkendala dengan masih beredarnya virus polio tipe liar, bermunculannya kasus VDPV yang terus meningkat, khususnya

cVDPV tipe 2 serta masih terdapat kasus VAPP. Permasalahan tersebut terjadi karena kelemahan OPV, yakni strain Sabin dapat menjadi virulen dengan adanya perubahan genetik pada genomnya. Hal ini menjadi dasar dikembangkannya vaksin oral polio baru yang memiliki stabilitas genetik yang lebih baik seperti yang diproduksi oleh Bio Farma berupa vaksin novel oral polio rekombinan yang diharapkan dapat mengatasi permasalahan tersebut. Selain itu untuk mendukung surveilans VDPV yang beredar di lingkungan ataupun individu, *rapid test* atau biomarker dapat dikembangkan untuk mengidentifikasi VDPV, yang sampai saat ini belum tersedia.

### Daftar Rujukan

- Nathanson N. Chapter 1 The Pathogenesis of Poliomyelitis: What We Don't Know. *Adv Virus Res.* 2008;71(08):1-50. doi:10.1016/S0065-3527(08)00001-8
- Satari HI, Ibbibah LF, Utoro S. Eradikasi Polio. *Sari Pediatr.* 2017;18(3):245. doi:10.14238/sp18.3.2016.245-50
- Mehndiratta MM, Mehndiratta P, Pande R. Poliomyelitis: Historical Facts, Epidemiology, and Current Challenges in Eradication. *The Neurohospitalist.* 2014;4(4):223-229. doi:10.1177/1941874414533352
- Toole MJ. So close: Remaining challenges to eradicating polio. *BMC Med.* 2016;14(1):16-19. doi:10.1186/s12916-016-0594-6
- Patel M, Cochi S. Addressing the Challenges and Opportunities of the Polio Endgame: Lessons for the Future. *J Infect Dis.* 2017;216(Suppl 1):S1-S8. doi:10.1093/infdis/jix117
- Bandyopadhyay AS, Garon J, Seib K, Orenstein WA. Polio vaccination: Past, present and future. *Future Microbiol.* 2015;10(5):791-808. doi:10.2217/fmb.15.19
- WHO. Global Wild Poliovirus 2012 - 2018. 2018;(March 2014):1. <http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2018/01/global-wild-poliovirus-2012-2018-20180110.pdf>.
- Chard AN, Datta SD, Tallis G, et al. Progress Toward Polio Eradication — Worldwide, January 2018–March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(25):784-789. doi:10.15585/mmwr.mm6925a4
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology 7th.*; 2013.
- Avanzino BC, Fuchs G, Fraser CS. Cellular cap-binding protein, eIF4E, promotes picornavirus genome restructuring and translation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(36):9611-9616. doi:10.1073/pnas.1704390114
- Avanzino BC, Jue H, Miller CM, Cheung E, Fuchs G, Fraser CS. Molecular mechanism of poliovirus Sabin vaccine strain attenuation. *J Biol Chem.* 2018;293(40):15471-15482. doi:10.1074/jbc.RA118.004913
- Walter BL, Parsley TB, Ehrenfeld E, Semler BL. Distinct Poly(rC) Binding Protein KH Domain Determinants for Poliovirus Translation Initiation and Viral RNA Replication. *J Virol.* 2002;76(23):12008-12022. doi:10.1128/jvi.76.23.12008-12022.2002
- Mailliot J, Martin F. Viral internal ribosomal entry sites: four classes for one goal. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2018;9(2). doi:10.1002/wrna.1458
- Jiang P, Liu Y, Ma H-C, Paul A V., Wimmer E. Picornavirus Morphogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2014;78(3):418-437. doi:10.1128/mmbr.00012-14
- Condit RC. *Principles of Virology.* Vol 1.; 2013. doi:10.1136/vr.i1135
- Biologypathogenesis M. *Virology: Molecular Biology and Pathogenesis.* Vol 47.; 2010. doi:10.5860/choice.47-5632
- St. Geme JW, Rempe KA. *Medical Microbiology.*; 2018. doi:10.1016/B978-0-323-40181-4.00114-6
- Lévêque N, Semler BL. A 21st Century Perspective of Poliovirus Replication. *PLoS Pathog.* 2015;11(6):1-7. doi:10.1371/journal.ppat.1004825
- Brooks GF, Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology.*; 2013.
- Global Polio Eradication Initiative. Classification and reporting of vaccine-derived polioviruses (VDPV) - GPEI guidelines. 2016;(August):8. [http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs\\_Aug2016\\_EN.pdf](http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Aug2016_EN.pdf).
- Asturias EJ, Bandyopadhyay AS, Self S, et al. Humoral and intestinal immunity induced by new schedules of bivalent oral poliovirus vaccine and one or two doses of inactivated poliovirus vaccine in Latin American infants: an open-label randomised controlled trial. *Lancet.*

- 2016;388(10040):158-169.  
doi:10.1016/S0140-6736(16)00703-0
22. Van Hoorebeke C, Huang C, Leary S, et al. 1. Van Hoorebeke C, Huang C, Leary S, Holubar M, Altamirano J, Halpern MS, et al. Lab Protocol Paper: Use of a High-throughput, Multiplex Reverse-transcription Quantitative Polymerase Chain Reaction Assay for Detection of Sabin Oral Polio Vaccine in Fecal. *Clin Infect Dis*. 2018;67(Suppl 1):S121-S126. doi:10.1093/cid/ciy648
  23. Toole MJ. So close: Remaining challenges to eradicating polio. *BMC Med*. 2016;14(1):16-19. doi:10.1186/s12916-016-0594-6
  24. Platt LR, Estivariz CF, Sutter RW. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: A review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J Infect Dis*. 2014;210(Suppl 1):S380-S389. doi:10.1093/infdis/jiu184
  25. Pencanaan Nasional Introduksi Vaksin Polio Suntik (IPV) - Sehat Negeriku.
  26. Zambon M, Martin J. Polio eradication: Next steps and future challenges. *Eurosurveillance*. 2018;23(47):1-4. doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.47.1800625
  27. World Health Organization. Polio Endgame Strategy 2019-2023. 2019:64. <http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2019/06/english-polio-endgame-strategy.pdf>.
  28. Kabir M, Afzal MS. Epidemiology of polio virus infection in Pakistan and possible risk factors for its transmission. *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9(11):1044-1047. doi:10.1016/j.apjtm.2016.09.006
  29. Nemat A, Shah SSA, Jaffery SIA, Ahmed SA, Khan MAB, Aslam M. Seroprevalence rate of Poliovirus antibodies among the Healthy and protein energy malnutrition children. *Pakistan J Med Sci*. 2015;31(2):403-407. doi:10.12669/pjms.312.5366
  30. Bourke CD, Berkley JA, Prendergast AJ. Immune Dysfunction as a Cause and Consequence of Malnutrition. *Trends Immunol*. 2016;37(6):386-398. doi:10.1016/j.it.2016.04.003
  31. Shah SZ, Saad M, Rahman Khattak MH, Rizwan M, Haidari A, Idrees F. "Why we could not eradicate polio from pakistan and how can we?" *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016;28(2):423-425.
  32. Macklin G, Diop OM, Humayun A, Shahmahmoodi S, El-sayed ZA. Update on Immunodeficiency-Associated Vaccine-Derived Polioviruses — Worldwide , July 2018 – December 2019. 2020;69(28):913-917.
  33. Update: Outbreak of poliomyelitis - Dominican Republic and Haiti, 2000-2001. *J Am Med Assoc*. 2001;286(22):2802. doi:10.1001/jama.286.22.2802
  34. World Health Organization. Statement of the Twenty-Sixth Polio IHR Emergency Committee. 2020;(October):10.
  35. Indonesian Health Ministry. Buletin Surveilans & Imunisasi. 2020. [www.who.int/indonesia/sit-rep/epi-vpd-bulletin-ed1](http://www.who.int/indonesia/sit-rep/epi-vpd-bulletin-ed1).
  36. Shaghghi M, Shahmahmoodi S, Abolhassani H, et al. Vaccine-derived polioviruses and children with primary immunodeficiency, Iran, 1995–2014. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(10):1712-1719. doi:10.3201/eid2210.151071
  37. Jorba J, Diop OM, Iber J, et al. Update on Vaccine-Derived Poliovirus Outbreaks - Worldwide, January 2018-June 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(45):1024-1028. doi:10.15585/mmwr.mm6845a4
  38. Halpern MS, Altamirano J, Maldonado Y. Pediatric HIV Infection and Decreased Prevalence of OPV Point Mutations Linked to Vaccine-associated Paralytic Poliomyelitis. *Clin Infect Dis*. 2018;67(Suppl 1):S78-S84. doi:10.1093/cid/ciy635
  39. Korotkova EA, Gmyl AP, Yakovenko ML, et al. A Cluster of Paralytic Poliomyelitis Cases Due to Transmission of Slightly Diverged Sabin 2 Vaccine Poliovirus. *J Virol*. 2016;90(13):5978-5988. doi:10.1128/jvi.00277-16
  40. Foadelli T, Savasta S, Battistone A, et al. Nucleotide variation in Sabin type 3 poliovirus from an Albanian infant with agammaglobulinemia and vaccine associated poliomyelitis. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):1-10. doi:10.1186/s12879-016-1587-y
  41. Taherkhani R, Farshadpour F, Ravanbod MR. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in a patient with acute lymphocytic leukemia. *J Neurovirol*. 2018;24(3):372-375. doi:10.1007/s13365-017-0610-4
  42. Liu Y, Ma T, Liu J, et al. Bioinformatics analysis and genetic diversity of the poliovirus. *J Med Microbiol*. 2014;63:1724-1731. doi:10.1099/jmm.0.081992-0
  43. Gumede N, Muthambi V, Schoub BD. Immunodeficiency-associated vaccine-derived poliovirus type 3 in infant, South Africa, 2011. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(6):992-994.

- doi:10.3201/eid1806.120037
44. Venkataraman S, Prasad BVLS, Selvarajan R. RNA dependent RNA polymerases: Insights from structure, function and evolution. *Viruses*. 2018;10(2):1-23. doi:10.3390/v10020076
45. Dennehy JJ. Evolutionary ecology of virus emergence. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1389(1):124-146. doi:10.1111/nyas.13304
46. Sanjuán R, Domingo-Calap P. Mechanisms of viral mutation. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(23):4433-4448. doi:10.1007/s00018-016-2299-6
47. Samal S, Chumakov K, Belov A. crossm Poliomyelitis. 2018;92(17):1-15.
48. Stern A, Yeh M Te, Zinger T, et al. The Evolutionary Pathway to Virulence of an RNA Virus. *Cell*. 2017;169(1):35-46.e19. doi:10.1016/j.cell.2017.03.013
49. Martínez MA, Martrus G, Capel E, Parera M, Franco S, Nevot M. Quasispecies Dynamics of RNA Viruses. In: Witzany G, ed. *Viruses: Essential Agents of Life*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2012:21-42. doi:10.1007/978-94-007-4899-6\_2