Hantavirus: Struktur, Mekanisme Penularan Penyakit, Perkembangan Obat dan Vaksin untuk Pengendalian Penyakit di Indonesia

(Hantavirus: Structure, Mechanism of Transmission of Disease, Development of Drugs and Vaccines for Disease Prevention in Indonesia)

Nur Sabiq Assadah, I Sendow dan NLPI Dharmayanti

Balai Besar Penelitian Veteriner, Jl. RE Martadinata No. 30 Bogor 16114
Kontributor utama: sabiqsaa@gmail.com

(Diterima 3 Februari 2020 – Direvisi 11 Juni 2020 – Disetujui 11 Juni 2020)

ABSTRACT

Hantavirus is a zoonosis transmitted by rodents and has been spreading in various countries. Hantavirus that causes Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) and Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome (HFRS) in humans is still receiving worldwide attention due to the high case fatality rate. Epidemiological studies have shown that Hantavirus is widespread globally, including in Indonesia. As an archipelago, with a tropical climate and is crossed by the equator, Indonesia has an enormous diversity of animals, including those that become reservoirs of Hantavirus and other vulnerable animals. The high risk of developing Hantavirus in Indonesia does not rule out the possibility of a Hantavirus outbreak if no preventive action is taken. Until now there is no effective and safe vaccine or treatment for Hantavirus. Various development efforts continue to be made to obtain an appropriate and safe vaccine to prevent and stop the spread of Hantavirus. This paper discusses Hantavirus, including its structure and mechanism of transmission, the current situation of Hantavirus in Indonesia and the efforts that can be made to prevent Hantavirus, including the development of vaccines and their drugs.

Key words: Hantavirus, virus structure, prevention, transmission, vaccines

ABSTRAK

Hantavirus merupakan zoonosis yang ditularkan oleh rodensia dan telah tersebar di berbagai negara. *Hantavirus* menyebabkan penyakit *Hantavirus Pulmonary Syndrome* (HPS) dan *Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome* (HFRS) pada manusia dengan *case fatality rate* yang tinggi sehingga sampai sekarang masih mendapat perhatian dunia. Studi epidemiologis telah menunjukkan bahwa *Hantavirus* tersebar luas secara global, termasuk di Indonesia. Sebagai negara kepulauan yang beriklim tropis dan dilewati oleh garis khatulistiwa, Indonesia memiliki keanekaragaman satwa yang sangat banyak, termasuk yang menjadi reservoir *Hantavirus* dan hewan rentan lainnya. Tingginya risiko perkembangan *Hantavirus* di Indonesia tidak menutup kemungkinan akan terjadi wabah *Hantavirus* apabila tidak dilakukan tindakan pencegahan. Sampai saat ini belum terdapat vaksin maupun pengobatan yang efektif dan aman untuk mencegah dan menghentikan penularan *Hantavirus*. Berbagai upaya pengembangan terus dilakukan untuk mendapatkan vaksin yang sesuai dan aman sehingga dapat mencegah dan menghentikan penyebaran *Hantavirus*. Tulisan ini membahas tentang *Hantavirus*, meliputi struktur dan mekanisme penularannya, situasi terkini *Hantavirus* di Indonesia serta upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah *Hantavirus*, termasuk perkembangan vaksin dan obatnya.

Kata kunci: *Hantavirus*, struktur virus, pencegahan, penularan, vaksin

PENDAHULUAN

Akhir-akhir ini pemberitaan tentang *Hantavirus* kembali mencuat setelah adanya virus corona Covid-19 di Cina. Penyakit *Hantavirus* pertama kali dideskripsikan dalam tulisan Cina 900 tahun yang lalu, kemudian menjadi perhatian dunia selama konflik Korea (1950-1953) dimana wabah pertama kali terjadi. Lebih dari 3000 tentara Amerika jatuh sakit akibat *Korean Hemorrhagic Fever* yang kemudian disebut dengan *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome* (HFRS). Selanjutnya wabah terjadi di wilayah *Four*

Corners di Amerika Serikat pada tahun 1993 dan awalnya disebut sebagai penyakit *Four Corners*, yang sekarang disebut *Hantavirus Pulmonary Syndrome* (HPS) (Jonsson et al. 2010; Zupanc et al. 2019). *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome* (HFRS) adalah penyakit menular endemik di Cina, yang merupakan 90% dari total kasus yang dilaporkan di seluruh dunia (Wang et al. 2020).

Hantavirus merupakan salah satu penyebab zoonosis yang ditularkan oleh rodensia. *Hantavirus* telah tersebar di berbagai negara dan menjadi perhatian dunia karena bersifat zoonosis dan menyebabkan

manifestasi klinis pada manusia berupa *Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome* (HFRS) dan *Hantavirus Pulmonary Syndrome* (HPS) namun tidak menyebabkan penyakit pada hospes rodensia (Jiang et al. 2017; Klempa 2009; Santoso et al. 2018). Kasus HFRS menjadi masalah medis yang signifikan di Asia dan Eropa, sedangkan HPS menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan di Amerika Utara dan Selatan. Meskipun ditemukan lebih dari 30 tahun yang lalu, *Hantavirus* masih dianggap sebagai *emerging virus* karena peningkatan signifikansinya sebagai patogen di manusia (Klempa 2009). Kasus infeksi *Hantavirus* dilaporkan di banyak negara mengalami peningkatan dan strain *Hantavirus* yang ditemukan semakin beragam (Santoso et al. 2018).

Indonesia termasuk negara yang berisiko terkena wabah *Hantavirus* sehingga perlu dilakukan berbagai upaya pencegahan. Pencegahan dapat dilakukan dengan berbagai cara, diantaranya dengan pemberian vaksin. Vaksin konvensional maupun molekular untuk HFRS telah menunjukkan harapan baru secara klinis (Schmaljohn 2012) namun demikian, sampai saat ini belum ada vaksin yang disetujui WHO yang dapat diterima secara luas (Maes et al. 2009). Selain itu belum ada terapi antivirus yang efektif. Tulisan ini akan membahas tentang *Hantavirus*, meliputi struktur, mekanisme penularan, kejadian di Indonesia, upaya pencegahan, termasuk perkembangan vaksin yang ada.

STRUKTUR HANTAVIRUS

Hantavirus merupakan virus RNA beramplop, strand negatif dan termasuk ke dalam Genus *Hantavirus*, Famili *Bunyaviridae* (Hart & Bannett 1999; Jonsson et al. 2010; Kaplan et al. 2016). Virion *Hantavirus* umumnya berbentuk bulat, dengan diameter rata-rata sekitar 80-120 nm dan memiliki struktur permukaan dengan pola *grid-like* yang berbeda dari genera lain dari famili *Bunyaviridae*. Pola *grid-like* tersebut mencerminkan proyeksi glikoprotein, yang memanjang sampai 12 nm dari *lipid bilayer* (Jonsson et al. 2010).

Genom *Hantavirus* terdiri dari RNA untai tunggal yang membagi 30 sekuens terminal dari segmen genom. Segmen S (1,7-2,0 kb) menyandi protein nukleokapsid (N), segmen M (3,6 kb) menyandi protein prekursor glikoprotein dari dua glikoprotein virus (Gn dan Gc), dan segmen L (6,5 kb) yang mengkode enzim RNA polimerase (Mulyono et al. 2017b; Zupanc et al. 2019). Protein N merupakan protein multifungsi, yang dapat berfungsi sebagai pembungkus genom, pendampingan RNA, transportasi protein intraseluler, degradasi DNA, intervensi translasi pada hospes, dan membatasi respon imun hospes (Reuter & Kruger 2018). Glikoprotein dan protein N dapat mengganggu aktivitas antivirus dalam sel yang

terinfeksi, sehingga meningkatkan replikasi virus (Muyangwa et al. 2015).

Permukaan glikoprotein G1 dan G2 diekspresikan sebagai prekursor poliprotein (GPC) yang didegradasi oleh protease seluler. Glikoprotein akan berinteraksi dengan reseptor permukaan yaitu integrin $\beta 3$ dan memfasilitasi masuknya *Hantavirus* (Chandy & Mathai 2017). *Hantavirus* mempunyai beberapa gen spesifik terutama gen S yang dapat dikembangkan untuk uji diagnostik karena memiliki sifat imunogenik (Perwitasari et al. 2014). Dengan mengetahui struktur *Hantavirus*, genom, beserta masing-masing fungsinya, maka dapat dipelajari lebih lanjut untuk pengembangan vaksin, pengobatan, maupun pengujian diagnostiknya.

MEKANISME PENULARAN

Infeksi antar rodensia dapat melalui kontak langsung dengan rodensia lain yang terinfeksi *Hantavirus* (Perwitasari et al. 2014). Virus dikeluarkan melalui saliva, urin dan feses. Penularan penyakit dapat terjadi secara aerosol melalui inhalasi di lingkungan, atau melalui kontak dengan hospes primer maupun ekskretanya, termasuk gigitan rodensia terinfeksi (Yoshimatsu & Arikawa 2014; Forbes et al. 2018). Penularan *Hantavirus* dapat juga melalui saluran pencernaan oleh makanan yang terkontaminasi virus (Witkowski et al. 2017).

Pada tulisan Sendow et al. (2016) sebelumnya telah dijelaskan penularan antar rodensia, rodensia ke mamalia lain, dan rodensia ke manusia, namun belum pernah dilaporkan penularan dari manusia ke manusia. Alonso et al. (2020) dan Kofman et al. (2018) dalam tulisannya menyebutkan bahwa virus *Andes* (ANDV) merupakan *Hantavirus* yang memiliki karakteristik berbeda dengan *Hantavirus* lainnya karena dapat menular antar manusia ke manusia (Alonso et al. 2020) meskipun penularan masih terbatas melalui kontak dengan orang sakit (Kofman et al. 2018).

Secara umum, patogenesis *Hantavirus* melibatkan proses multifaktorial yang kompleks, termasuk strain virus, kontribusi respon imun, disfungsi keping darah, dan deregulasi fungsi sel barier endotelial atau predisposisi genetik terkait tipe *Human Leucocyte Antigen*, yang berpengaruh pada keparahan penyakit. Sebagai contoh infeksi virus *Dobrava-Belgrade* (DOBV) menyebabkan penyakit yang lebih parah dibanding *Puumala* virus (PUUV) (Christova et al. 2017; Zupanc et al. 2019).

Proses patogenesis dimulai dengan inhalasi virus di lingkungan secara aerosol atau melalui kontak dengan ekskreta rodensia yang mengandung virus (Forbes et al. 2018). *Hantavirus* menginfeksi sel endotelial, epitelial, makrofag, *follicular dendritic*, dan limfosit melalui penempelan glikoprotein virus ke

reseptor permukaan sel hospes (Jonsson et al. 2010; Zupanc et al. 2019).

Sel dendritik menjembatani sistem imunitas bawaan dan adaptif dan berperan dalam mengatur komponen kekebalan selama infeksi. Tidak seperti banyak virus lain, virus *Hantaan* (HTNV) tidak menyebabkan penurunan fungsi sel dendritik, namun malah menyebabkan maturasi sel. Sel dendritik yang terinfeksi *Hantavirus* kemungkinan besar berfungsi sebagai sarana penyebaran *Hantavirus* ketika sel dendritik yang matang bermigrasi ke kelenjar getah bening regional, yang merupakan tempat menginduksi respons imun adaptif yang kuat yang terdiri dari antibodi spesifik virus dan sel T (Kruger et al. 2011).

Hantavirus yang terhirup kemudian masuk ke dalam alveoli paru-paru, walaupun mekanisme masuknya virus ke dalam pembuluh endotelium masih belum diketahui. Masuknya virus ke dalam sel endotelial vaskuler diduga melalui integrin $\beta 3$ (CD61), permukaan protein transmembran yang ditemukan pada beberapa tipe sel termasuk kapiler sel endotelial. Beberapa sel dendritik rentan terhadap infeksi *Hantavirus* dan kemungkinan sel dendritik *pulmonary* yang terinfeksi menyebarkan virus ke limfonodus regional dan kemudian bereplikasi mengantarkan virus ke target utama yaitu kapiler sel endotelial (Schonrich et al. 2008).

Hantavirus bereplikasi di sitoplasma dan glikoprotein ditargetkan ke kompleks golgi, di mana sebagian besar *Hantavirus* berkembang, kecuali Sin Nombre Virus (SNV) yang berkembang di membran plasma (Zupanc et al. 2019). Replikasi virus ini terjadi secara sistematis sepanjang fase akut infeksi (Madrieres et al. 2019). Reseptor integrin berinteraksi dengan glikoprotein virus sehingga dapat dengan mudah memasuki sel hospes. Integrin $\beta 1$ berinteraksi dengan Gn viral *Hantavirus* apatogen, sementara integrin $\beta 3$ berinteraksi dengan glikoprotein *Hantavirus* patogen yang menyebabkan HFRS dan HPS (Jonsson et al. 2010; Zupanc et al. 2019).

MANIFESTASI PENYAKIT HANTAVIRUS

Secara umum, *Hantavirus* menyebabkan dua penyakit yang berbeda pada manusia, yaitu *Hantavirus Pulmonary Syndrome* (HPS) atau *Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome* (HCPS), serta *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome* (HFRS) (Christova et al. 2017). *Hantavirus* menyebabkan infeksi meluas pada manusia yang melibatkan pembuluh darah perifer dan sangat mempengaruhi permeabilitasnya (Maes et al. 2009). Mekanisme patogenetik utama kedua penyakit ini yang melibatkan perubahan dalam pembekuan darah, vasodilatasi, dan gangguan dalam fungsi barrier kapiler, yang

mengakibatkan kebocoran kapiler dan proses inflamasi pada organ yang terkena (Kruger et al. 2011).

Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) merupakan bentuk penyakit yang parah dan ditandai dengan onset edema paru yang cepat dan diikuti gagal napas dan syok kardiogenik. *Hantavirus* yang terkait HPS diantaranya virus *Sin Nombre* (SNV) dan virus *Andes* (ANDV) dengan *case fatality rate* mencapai 40% (MacNeil et al. 2011). *Pneumonia* dan disfungsi kardiovaskular adalah karakteristik HPS. Peningkatan permeabilitas endotel mikrovaskuler merupakan efek umum dari infeksi *Hantavirus*.

Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome ditandai oleh gagal ginjal dan manifestasi hemoragik yang bervariasi dari *ptekie* hingga perdarahan internal yang berat, dan dapat dibagi menjadi lima fase yang berbeda, yaitu demam, hipotensi, oliguria, poliurik, dan pemulihan (Zupanc et al. 2019). Virus *Puumala* (PUUV) menyebabkan penyakit sedang, nephropathia epidemika dengan gejala demam, sakit kepala, gejala gastrointestinal, gangguan fungsi ginjal, dan pandangan yang kabur. Infeksi virus *Dobrava-Belgrade* (DOBV) menyebabkan komplikasi hemoragi (Vapalahti et al. 2003). Infeksi DOBV menyebabkan *arthromyalgia*, sakit kepala dengan derajat sedang hingga parah, *asthenodynamia* atau kelelahan parah, sakit perut, muntah, hipotensi, kelainan sistem syaraf, pembesaran ginjal, leukopenia, dan tingginya level kreatin darah (Christova et al. 2017). Infeksi virus Seoul (SEOV) dari kasus yang terjadi di Indonesia dan Asia tenggara lainnya antara lain peningkatan enzim hati, limfopenia, trombositopenia dengan atau tanpa manifestasi hemoragi dan sindrom renalis (Lie et al. 2018). Presentase klinis HFRS bervariasi dari subklinis, ringan, dan sedang hingga berat, tergantung pada agen penyebab penyakit (Zupanc et al. 2019).

Terdapat sekitar 1000 kasus HPS telah dilaporkan dan diperkirakan lebih dari 100.000 kasus HFRS terjadi di seluruh dunia setiap tahun. Di banyak negara infeksi *Hantavirus* tidak terdeteksi atau tidak dilaporkan (Zupanc et al. 2019). Kasus HFRS di Eropa disebabkan terutama oleh PUUV, DOBV, dan SEOV. Virus Dobrava-Belgrade menyebabkan HFRS parah, dengan *case fatality rate* 1-15% (Christova et al. 2017). Setiap tahunnya diperkirakan terjadi 150.000 - 200.000 kasus dengan *case fatality rate* antara 5-15% (Santoso et al. 2018).

Studi epidemiologis telah menunjukkan bahwa *Hantavirus* tersebar luas secara global, termasuk di Indonesia. Indonesia merupakan negara kepulauan dan beriklim tropis, serta dilewati oleh garis khatulistiwa. Hal tersebut menjadikan Indonesia memiliki keanekaragaman satwa, termasuk yang menjadi reservoir *Hantavirus* dan hewan rentan lainnya. Selain itu, di Indonesia semakin marak dilakukan pengubahan lahan hutan menjadi lahan pertanian maupun lahan

usaha lainnya. Akibatnya, bencana alam seperti banjir, tanah longsor, gempa bumi dan tsunami sering terjadi. Selain itu, Indonesia terdiri atas berbagai suku dengan kebiasaan unik seperti tradisi mengonsumsi daging tikus dan kelelawar yang merupakan reservoir *Hantavirus* sehingga akan berpengaruh terhadap penyebaran dan penularan *Hantavirus*.

Di Indonesia, penelitian tentang *Hantavirus* pada manusia dan hewan telah dilakukan sejak tahun 1984. Selama 35 tahun tersebut didapatkan data seroprevalensi pada rodensia berkisar antara 0% sampai 34% dan pada manusia antara 0% sampai 13% (Lukman et al. 2019). Berbagai penelitian tentang *Hantavirus* di Indonesia sampai tahun 2013 telah dibahas dalam Sendow et al. (2016). Untuk selanjutnya Perwitasari et al. (2014) mengemukakan bahwa karakteristik gen S dari SEOV yang diisolasi dari *R. norvegicus* di Kepulauan Seribu menyerupai SEOV seperti yang ditemukan di Singapura dan Korea.

Mulyono et al. (2017) menyebutkan bahwa prevalensi *Hantavirus* pada tikus got, *R. norvegicus* yang tertangkap di Kota Maumere cukup tinggi (22,8%). Bila dibandingkan dengan penelitian lainnya, prevalensi *Hantavirus* pada *R. norvegicus* di Kota Maumere merupakan prevalensi tertinggi yang pernah dilaporkan (Mulyono et al. 2017a). Penelitian oleh Lie et al. (2018) menemukan kasus Infeksi SEOV di Surabaya yang memiliki gejala klinis yang berbeda dengan infeksi SEOV pada umumnya, yaitu tidak adanya manifestasi hemoragi dan *renal syndrome*.

Berbagai penelitian yang telah dilakukan tersebut dapat memberikan sedikit gambaran tentang bagaimana kondisi *Hantavirus* di Indonesia yang tentunya harus disikapi dengan bijak. Dengan melihat kondisi Indonesia seperti yang telah disebutkan sebelumnya, tidak menutup kemungkinan jika *Hantavirus* dapat menjadi wabah di negara ini apabila tidak dilakukan berbagai tindakan pencegahan.

PENGENDALIAN PENYAKIT HANTAVIRUS

Pengendalian penyakit *Hantavirus* dapat dilakukan dengan dua acara yaitu tindakan preventif melalui vaksinasi dan pengobatan dengan obat antiviral. Pengobatan spesifik dan efektif untuk infeksi *Hantavirus*, baik HFRS maupun HPS sampai saat ini belum ada. Terapi suportif untuk menjaga keseimbangan cairan tubuh sebaiknya dilakukan (Zupanc et al. 2019). Vaksin merupakan salah satu harapan untuk mencegah kejadian penyakit *Hantavirus* sehingga sampai saat ini terus dilakukan berbagai

penelitian dan pengembangan untuk mendapatkan vaksin yang sesuai.

Perkembangan vaksin *Hantavirus*

Kebutuhan vaksin bergantung pada berbagai pertimbangan. Salah satunya yaitu tingginya kemungkinan kontak rodensia yang terinfeksi di daerah endemik. Tingginya biaya pengembangan vaksin dan kelangkaan penyakit terkait *Hantavirus* menunjukkan kebutuhan vaksin yang inovatif dan strategi lisensi untuk vaksin HPS/HFRS (Schmaljohn 2012). Vaksin *Hantavirus* universal harus terdiri dari setidaknya 3 komponen antigenik yang berbeda. Hal tersebut karena *Hantavirus* membentuk kelompok yang terpisah secara filogenetik dan reaksi silang serta proteksi silang antara anggota kelompok filogenetik yang sama itu tinggi. Untuk itu, pengembangan vaksin *Hantavirus* juga harus memperhatikan perspektif geografis. Teknologi untuk memproduksi vaksin harus diseleksi secara hati-hati. Metode pembuatan vaksin pada manusia juga masih belum dapat diterima di berbagai negara (Maes et al. 2009).

Vaksin inaktif untuk HNTV, *formalin-inactivated suckling-mouse brain vaccine*, Hantavax telah dipergunakan di Korea selama lebih dari 10 tahun (Park et al. 2004). Vaksin inaktif tersebut telah digunakan secara luas sebagai usaha pencegahan HFRS oleh tentara Korea Selatan. Setelah program vaksinasi dimulai, kejadian HFRS di tentara Korea Selatan menjadi berkurang (Yi et al. 2018). Akan tetapi masih terdapat kontroversi mengenai efektivitasnya bila digunakan secara meluas (Jung et al. 2018).

Efektivitas Hantavax diduga tidak hanya berefek pada insidensi HFRS, tetapi juga pada perkembangan HFRS. Walaupun vaksin tersebut menghasilkan respon antibodi, namun vaksin tersebut tidak dapat memproduksi *neutralizing antibody* pada lebih dari setengah dari jumlah individu yang divaksin dan selain itu efikasinya juga tidak diketahui (Park et al. 2004). Walaupun efikasinya terhadap perkembangan HFRS tidak dapat menunjukkan perlindungan yang signifikan secara statistik, namun dapat teramati adanya perbedaan keparahan antara kelompok yang divaksin dan tidak. Vaksinasi nampaknya telah mengurangi perkembangan HFRS (Yi et al. 2018). Selain itu, efektivitas protektif dari vaksin sangat tergantung pada dosis. Sebuah studi di Korea menunjukkan adanya peningkatan efektivitas vaksin dengan peningkatan jumlah dosis yang diberikan yaitu 25% untuk satu dosis, 46% untuk dua dosis dan 75% untuk tiga dosis (Park et al. 2004).

Vaksin bivalen inaktif HNTV/PUUV yang diproduksi di otak hamster sebagaimana vaksin HNTV yang diproduksi di sel vero telah diujikan pada mencit. Vaksin inaktif telah dikembangkan di Cina menjadi vaksin monovalen atau bivalen berdasarkan propagasi HNTV dan/atau SEOV pada sel ginjal Mongolian Gerbil, sel ginjal Golden Hamster, *suckling mouse brain* atau sel vero (Kruger et al. 2011). Vaksin bivalen inaktif PUUV/DOBV juga telah dikembangkan di Rusia. PUUV Ufa-97 dan DOBV-Aa Lipetzk-06 dikembangkan pada sel Vero E6, dikonsentrasikan dan diinaktivasi dengan formalin dan aluminium hidroksida sebagai adjuvan. Hasil imunisasi vaksin tersebut pada mencit BALB/c menunjukkan hasil adanya aktivitas *neutralizing antibody* melawan PUUV maupun DOBV (Kruger et al. 2011).

Vaksin *Hantavirus* juga dikembangkan secara rekayasa genetik seperti *vaccinia* virus rekombinan yang mengekspresikan segmen S dan M HNTV, namun pada percobaannya banyak resipien *vaccinia virus-immune* gagal memproduksi *neutralizing antibody* terhadap HNTV. *Vaccinia* virus rekombinan HNTV memproduksi respon *neutralizing antibody* pada subjek sebesar 72%, namun sisanya 26% merespon komponen *Hantavirus* (Hjelle 2002).

Perkembangan vaksin DNA yang diaplikasikan menggunakan *gene gun* sangat cepat dan mempunyai kemampuan potensial untuk bercampur dengan plasmid yang mengandung gen-gen berbagai *Hantavirus* namun teknologi ini membutuhkan biaya sangat tinggi untuk penerapannya. Vaksin DNA memiliki hasil yang sangat baik dengan proteksi lengkap melawan virus saat dicobakan pada hewan coba (Maes et al. 2009; Schountz 2013).

Studi lainnya memaparkan bahwa terdapat respon *neutralizing antibody* pada *Rhesus macaca* yang diimunisasi dengan vaksin segmen M DNA ANDV (Custer et al. 2003). *Rhesus macaca* yang divaksinasi dengan vaksin SEOV atau HNTV menggunakan *gene gun* menghasilkan titer *neutralizing antibody* yang tinggi dan menunjukkan reaksi silang dengan SEOV, HNTV, DOBV, namun kurang bereaksi silang dengan PUUV (Hooper et al. 2001). Meskipun bukan model patologi, namun level antibodi yang dihasilkan sama dengan yang ditemukan pada sampel serum penderita HPS yang telah pulih. Antibodi tersebut juga dapat menetralkan *Hantavirus* lainnya, mengindikasikan vaksin mungkin memiliki proteksi silang.

Mempertimbangkan sifat imunopatologis dari infeksi *Hantavirus* manusia, penilaian yang cermat terhadap kandidat vaksin sangat diperlukan. Vaksin DNA nampaknya dapat memberikan proteksi yang

bagus melawan *Hantavirus* karena mampu menginduksi imunitas humoral dan seluler yang dapat bertahan lama. Selain itu, sangat memungkinkan untuk dibuat vaksin multivalen namun sampai saat ini pengujian masih dilakukan sebatas pada hewan coba. Sejauh ini vaksin inaktif Hantavax yang telah diterapkan di manusia, walaupun masih terdapat kontroversi mengenai keefektifannya (Kruger et al. 2011; Jung et al. 2018).

Permintaan vaksin *Hantavirus* serta teknologi diagnosis untuk *Hantavirus* masih diremehkan karena di beberapa negara hanya terdapat sedikit kasus sehingga tidak dianggap menguntungkan secara komersial. Keberterimaan vaksin *Hantavirus* untuk manusia bervariasi dari satu negara ke negara lainnya, tergantung dari berbagai faktor kompleks, misalnya status sosial ekonomi penduduk, kejadian di suatu daerah, tingkat keparahan penyakit, serta biaya. Kurangnya model hewan coba yang tepat untuk *Hantavirus*, baik mamalia kecil maupun primata merupakan faktor penghambat yang penting dalam perkembangan vaksin (Hjelle 2002). Walaupun pengembangan vaksin masih terkendala oleh berbagai hal, namun pada suatu saat diharapkan dapat ditemukan vaksin untuk *Hantavirus* yang paling sesuai dan aman digunakan, mengingat semakin banyaknya penemuan dan pengetahuan yang baru tentang vaksin.

Perkembangan obat *Hantavirus*

Ribavirin di Cina digunakan untuk pengobatan HFRS dan studi klinis pada pasien HFRS dan hasil menunjukkan bahwa terapi ribavirin dapat secara signifikan mengurangi tingkat kematian jika diberikan dalam 5 hari pertama setelah timbulnya gejala. Ribavirin terbukti memiliki aktivitas anti-hantaviral secara *in vitro* dan *in vivo* dan terbukti efektif dalam pengobatan mencit yang terinfeksi HNTV. Ribavirin intravena juga telah diperiksa untuk pengobatan HCPS namun dalam beberapa uji coba pengobatan terbatas dengan ribavirin tidak memiliki manfaat klinis untuk pasien (Zupanc et al. 2019).

Ribavirin merupakan sintesis nukleotida analog yang mudah berdifusi kedalam sel eukariotik dan diubah menjadi bentuk mono-, di- dan trifosfat melalui enzim seluler. Beberapa mekanisme aksi dari ribavirin antara lain:

1. Menginduksi mutasi material genetik virus yang menjadikan kesalahan dalam replikasi *Hantavirus*
2. Menghambat *capping* mRNA virus
3. Menghambat langsung RdRp menghasilkan

penundaan fase inisiasi dan elongasi pada saat transkripsi mRNA

4. Menghambat *Inosine monophosphate dehydrogenase*, yaitu sebuah enzim yang penting untuk sintesis *Guanosine Triphosphate*
5. Supresi parsial sitokin melalui inhibisi RANTES (*regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*) mRNA pada infeksi ANDV (Moreli et al. 2014).

Hasil penelitian oleh Moreli et al (2014) menunjukkan bahwa penerapan ribavirin pada populasi dengan HPS tidak dapat ditentukan, terutama pada pasien pada tahap akhir penyakit ini.

Sampai saat ini di Indonesia masih belum ada upaya untuk penelitian dan pengembangan baik vaksin maupun obat untuk *Hantavirus*. Pemberian vaksin sebagai pencegahan *Hantavirus* di Indonesia juga belum dapat dilakukan karena sampai saat ini vaksin yang telah diaplikasikan pada manusia masih menjadi kontroversi dan belum ada vaksin yang disetujui oleh *World Health Organization* (WHO) maupun *Food and Drug Administration* (FDA). Langkah-langkah pencegahan dapat dilakukan dengan pemusnahan sarang tikus dan sumber makanan di dekat pemukiman, membasmi tikus di dalam rumah dan menghindari kontak dengan daerah yang berpotensi terkontaminasi (Zupanc et al. 2019) dan juga menghindari kontak dengan rodensia baik secara langsung atau tidak langsung, serta memperbaiki higiene dan sanitasi (Ibrahim et al. 2013). Pengetahuan tentang transmisi dan pola resiko di hospes primer dapat membantu mengurangi resiko penyakit pada manusia (Kaplan et al. 2016).

Peningkatan konsep *One Health*, yang merupakan kolaborasi interdisipliner dan komunikasi dalam semua aspek pelayanan kesehatan bagi manusia, hewan dan lingkungan, serta pemahaman yang lebih baik tentang ekologi dan epidemiologi infeksi *Hantavirus* akan bermanfaat untuk mengendalikan *Hantavirus* di Indonesia. Seperti yang dilakukan di Cina, selama beberapa dekade terakhir yang dapat menurunkan tingkat kejadian dan kematian akibat *Hantavirus* selama 8 tahun terakhir melalui langkah-langkah pencegahan yang komprehensif dan peningkatan kualitas hidup masyarakat (Zhang et al. 2010).

KESIMPULAN

Hantavirus (famili Bunyaviridae) merupakan salah satu penyebab zoonosis yang ditularkan oleh rodensia. Penularan penyakit dapat terjadi secara aerosol melalui inhalasi, kontak dengan hospes primer maupun ekskretanya, termasuk gigitan rodensia terinfeksi. *Hantavirus* menimbulkan dua macam

manifestasi klinis pada manusia, yaitu HPS dan HFRS yang dapat bersifat fatal karena gejalanya yang tidak spesifik sehingga sering diabaikan. *Hantavirus* tersebar luas secara global, termasuk di Indonesia. Kondisi geografis dan iklim di Indonesia berpengaruh terhadap peningkatan jumlah vektor/ reservoir sehingga tidak menutup kemungkinan jika *Hantavirus* dapat menjadi wabah di negara ini apabila tidak dilakukan berbagai tindakan pencegahan.

Sampai saat ini belum ada vaksin maupun pengobatan yang efektif untuk infeksi *Hantavirus*. Berbagai pengembangan terus dilakukan untuk mendapatkan vaksin yang aman dan sesuai sehingga pencegahan infeksi *Hantavirus* dapat termaksimalkan. Selain itu pencegahan dilakukan terutama pada kontrol rodensia dan perbaikan sanitasi. Kolaborasi interdisipliner dalam semua aspek pelayanan kesehatan bagi manusia, hewan dan lingkungan, serta pemahaman tentang ekologi dan epidemiologi infeksi *Hantavirus* dapat memaksimalkan pencegahan dan pemberantasan *Hantavirus*.

DAFTAR PUSTAKA

- Alonso DO, Sautu UP, Bellomo CM, Prieto K, Iglesias A, Coelho R, Periolo N, Domenech I, Talmon G, Hansen R, Palacios G, Martinez VP. 2020. Person-to-person transmission of Andes Virus in *Hantavirus*. *Pulmonary*. 26:5-8.
- Chandy S, Mathai D. 2020. Globally emerging Hantaviruses: An overview. *Indian J Med Microbiol*. 35:165-175.
- Christova I, Pishmisheva M, Trifonova I, Vatev N, Stoycheva M, Tiholova M, Igova D, Baev M, Karagyaurova, Prokopova U. 2017. Clinical aspects of Hantavirus infections in Bulgaria. *Wien Klin Wochenschr*. 129:572-578.
- Custer DM, Thompson E, Schmaljohn CS, et al. 2003 Active and passive vaccination against hantavirus pulmonary syndrome with Andes virus M genome segment-based DNA vaccine. *J Virol*. 77:9894-9905
- Forbes KM, Sironen T, Plyusnin A. 2018. Hantavirus maintenance and transmission in reservoir host populations. *Current Opinion Virol*. 28:1-6.
- Hart CA, Bennett M. 1999. Hantavirus infections: epidemiology and pathogenesis. *Microbes Infect*. 1:1229-1237.
- Hjelle B. 2002. Vaccines against hantaviruses. *Expert Rev Vaccines*. 1:373-384.
- Hooper JW, Custer DM, Thompson E, Schmaljohn CS. 2001. DNA vaccination with the Hantaan virus M gene protects hamsters against three of four HFRS Hantaviruses and elicits a high-titer neutralizing antibody response in Rhesus monkeys. *J Virol*. 75:8469-8477.

- Ibrahim IN, Shimizu K, Yoshimatsu K, Yunianto A, Salwati E, Yasuda SP, Koma T, Endo R, Arikawa J. 2013. Epidemiology of Hantavirus infection in Thousand Islands Regency of Jakarta, Indonesia. *J Vet Med Sci*. 75:1003-1008.
- Jiang H, Zheng X, Wang L, Du H, Wang P, Bai X. 2017. Hantavirus infection: a global zoonotic challenge. *Virologica Sinica*. 32:32-43.
- Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. 2010. A global perspective on Hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev*. 23:412-441.
- Jung J, Ko SJ, Oh HS, Moon SM, Song JW, Huh K. 2017. Protective effectiveness of inactivated Hantavirus vaccine against *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome*. *JID*. 217:1417-1420.
- Kaplan M, Manore CA, Bagamian KH. 2016. Agent-based Hantavirus transmission model incorporating host behavior and viral shedding heterogeneities derived from field transmission experiments. *Lett Biomaths*. 3:209-228.
- Klempa B. 2009. Hantaviruses and climate change. *Clin Microbiol Infect*. 15:518-523.
- Kofman A, Eggers P, Kjemtrup A. 2018. Contact tracing investigation after first case of Andes Virus in the United States-Delaware, February 2018. *MMorbid Mortal Wkly Rep*. 67:1162-1163.
- Kruger DH, Schonrich G, Klempa B. 2011. Human pathogeniv Hantaviruses and prefention of infection. *Human Vaccines*. 7:685-693.
- Lie KC, Aziz MH, Kosasih H, Neal A, Halim CL, Wulan WN, Karyana M, Hadi U. 2018. Case report: two confirmed cases of human Seoul virus infections in Indonesia. *BMC Infect Dis*. 18:1-6.
- Lukman N, Kosasih H, Ibrahim IN, Pradana AA, Neal A, Karyana M. 2019. A review of Hantavirus research in Indonesia: Prevalence in humans and rodents, and the discovery of Serang virus. *Viruses*. 11:698. doi: 10.3390/v11080698.
- MacNeil A, Nichol ST, Spiropoulou CF. 2011. Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Virus Res*. 162:138-147.
- Madrieres S, Castel G, Murri S, Vulin J, Marianneau P, Charbonnel N. 2019. The needs for developing experiments on reservoirs in Hantavirus research: Accomplishments, challenges and promises for the future. *Viruses*. 11:664. doi: 10.3390/v11070664.
- Maes P, Clement J, Rast MC. 2009. Recent approaches in Hantavirus vaccine development. *Expert Rev Vacc*. 8:67-76.
- Moreli ML, Marques-Silva AC, Pimentel VA, da Costa VG. 2014. Effectiveness of the ribavirin in treatment of Hantavirus infections in the Americas and Eurasia: a meta-analysis. *Virus Dis*. 25:385-389.
- Mulyono A, Ristiyanto, Handayani FD, Susanti L, Raharjo J. 2017a. Catatan baru reservoir Hantavirus dari Provinsi Jawa Tengah, Indonesia. *Vektora*. 9:51-58.
- Mulyono A, Ristiyanto, Putro DBW. 2017b. Infeksi ganda *Leptospira* dan Hantavirus pada *Rattus norvegicus* di Maumere Flores, Nusa Tenggara Timur. *BALABA*. 13:93-104.
- Muyangwa M, Martynova EV, Khaiboullina SF, Marzunov SP, Rizvanov AA. 2015. Hantaviral proteins: Structure, functions, and role in Hantavirus infection. *Front Microbiol*. 6:1-10.
- Park K, Kim CS, Moon KT. 2004. Protective effectiveness of Hantavirus vaccine. *Emerg Infect Dis*. 10:2218-2220.
- Perwitasari D, Ibrahim IN, Yasmon A. 2014. Gene S characterization of Hantavirus species Seoul virus isolated from *Rattus norvegicus* on an Indonesian island. *Health Sci Indones*. 5:1-6.
- Reuter M, Kruger DH. 2018. The nucleocapsid protein of Hantaviruses: much more than a genome-wrapping protein. *Virus Genes*. 54:5-16.
- Santoso, Suryaningtyas NH, Salim M. 2018. Distribusi jenis tikus yang terkonfirmasi sebagai reservoir Hantavirus di Provinsi Sumatera Selatan. *Buletin Penelitian Kesehatan*. 46:191-198.
- Schmaljohn CS. 2012. Vaccines for Hantaviruses: Progress and issues. *Expert Rev Vacc*. 11:511-513. doi: 10.1586/erv.12.15
- Schonrich G, Rang A, Lutteke N, Raftery MJ, Charbonnel N, Ulrich RG. 2008. Hantavirus-induced immunity in rodent reservoirs and humans. *Immunol Rev*. 225:163-189. doi: 10.1111/j.1600-065x.2008.00694.x
- Schountz T. 2013. Diseases caused by Hantaviruses. *Viral Hemorrhagic Fevers*. 33:323-343. doi: 10.1016/B978-1-4160-4390-4.00192-2.
- Sendow I, Dharmayanti NLPI, Saepullo M, Adjid RMA. 2016. Infeksi Hantavirus: Penyakit zoonosis yang perlu diantisipasi keberadaannya di Indonesia. *Wartazoa*. 26:17-26. doi: 10.14334/wartazoa.v26i1.1270.
- Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. 2003. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis*. 3:653-661.
- Wang X, Shen W, Qin Y, Ying L, Li H, Lu J, Lu J, Zhang N. 2020. A case-control study on the risk factors for hemorrhagic fever with renal syndrome. *BMC Infect Dis*. 20:1-7.
- Witkowski PT, Perley CC, Brocato RL, Hooper JW, Jurgensen C, Schulzke JD, Kruger DH, Bucker R. 2017. Gastrointestinal tract as entry route for Hantavirus infection. *Front Microbiol*. 8:1-9.

- Yi Y, Park H, Jung J. 2018. Effectiveness of inactivated Hantavirus vaccine on the disease severity of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Kidney Res Clin Pract.* 37:366-372. doi: 10.23876/j.krcp.18.0044.
- Yoshimatsu K, Arikawa J. 2014. Serological diagnosis with recombinant N antigen for Hantavirus infection. *Virus Res.* 187:77-83. doi: 10.1016/j.virusres.2013.12.040.
- Zhang YZ, Zou Y, Fu ZF, Plyusnin A. 2010. Hantavirus infections in humans and animals, China. *Emerg Infect Dis.* 16:1195-1203.
- Zupanc TA, Saksida A, Korva M. 2019. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect.* 21:e6-e16.