

Infeksi *Hantavirus*: Penyakit Zoonosis yang Perlu Diantisipasi Keberadaannya di Indonesia

(Hantavirus Infection: Anticipation of Zoonotic Disease in Indonesia)

Indrawati Sendow, NLPI Dharmayanti, M Saepullah dan RMA Adjid

Balai Besar Penelitian Veteriner, Jl. RE Martadinata No. 30, Bogor 16114
indrawati.sendow@yahoo.com

(Diterima 22 Januari 2016 – Direvisi 7 Maret 2016 – Disetujui 8 Maret 2016)

ABSTRACT

Recently, the evidence of Hantavirus infection in human and animals is increasing, and new Hantavirus strain has been identified. The disease causes clinical renal and lung disorders and fatal to human. The presence of new Hantavirus strain, lack of available quick and accurate diagnostic tool, asymptomatic clinical signs and paucity of disease information, will inhibit disease control especially in the developing countries. The paper describes Hantavirus disease and its epidemiology in developed and developing countries, including Indonesia and its recommendation for disease prevention and control.

Key words: Hantavirus, zoonosis, rodents, epidemiology

ABSTRAK

Kejadian infeksi *Hantavirus* pada hewan dan manusia mulai meningkat akhir-akhir ini dan *strain* baru telah diidentifikasi. Penyakit ini cukup fatal pada manusia, karena dapat mengakibatkan gangguan fungsi pada ginjal dan paru-paru. Munculnya *strain* baru dari *Hantavirus*, tidak tersedianya perangkat diagnosis yang cepat dan akurat serta informasi yang kurang lengkap akan menghambat pengendalian penyakit tersebut, terutama di negara berkembang. Tulisan ini membahas penyakit yang disebabkan oleh *Hantavirus*, epidemiologi penyakit, serta pencegahan dan pengendaliannya di beberapa negara maju dan berkembang, termasuk di Indonesia.

Kata kunci: *Hantavirus*, zoonosis, rodensia, epidemiologi

PENDAHULUAN

Infeksi *Hantavirus* merupakan salah satu zoonosis yang ditularkan oleh hewan rodensia (hewan pengerat) ke manusia yang mengakibatkan gangguan bagi kesehatan masyarakat, terutama di negara berkembang. Gangguan kesehatan pada manusia dapat berupa kelainan ginjal dan paru-paru, dimulai dengan demam, bintik perdarahan pada muka, sakit kepala, kemudian hipotensi, oliguria (sedikit buang air kecil), lalu diuretik (sering buang air kecil). Angka kematian dapat mencapai 12% (Vapalahti et al. 2003; Goeijenbier et al. 2015).

Penyakit ini diketahui setelah ditemukannya kasus infeksi *Hantavirus* pada lebih dari 3.000 tentara Amerika di Korea pada tahun 1951-1954 dan kemudian menyebar ke Amerika, yang menyebabkan banyak kematian akibat gagal jantung (Lee et al. 1978). Sejak saat itu infeksi *Hantavirus* menarik perhatian dunia. *Hantavirus* pertama kali diisolasi pada tahun 1976, yang kemudian dapat diidentifikasi beberapa *strain/galur/serotype Hantavirus* lainnya. Sebanyak 22 *Hantavirus* bersifat patogen bagi manusia, serta terdiri

dari dua tipe penyakit, yaitu tipe *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome* (HFRS) dan tipe *Hantavirus Pulmonary Syndrome* (HPS) (MacNeil et al. 2011; Goeijenbier et al. 2015). Tipe HFRS sering pula disebut sebagai *Korean Hemorrhagic Fever* (KHF), *Epidemic Hemorrhagic Fever* (EHF) dan *Nephropathia Epidemica* (NE). Tipe HPS lebih banyak menyebabkan kematian daripada tipe HFRS, karena mengakibatkan tidak berfungsinya otot miokardium dan terjadinya *hypoperfusion*, sehingga sering disebut sebagai *Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome* (HCPS) (Plyusnina et al. 2009; MacNeil et al. 2011). Oleh sebab itu, penyakit ini menjadi sangat penting bagi kesehatan masyarakat (Willemann & Oliveira 2014). Berdasarkan penyebarannya, HPS lebih mendominasi Amerika, sedangkan HFRS lebih menyebar ke Asia dan Eropa (Vapalahti et al. 2003; Johansson et al. 2010; Olsson et al. 2010).

Rodensia merupakan hewan pengerat yang paling banyak ditemui, terutama di negara berkembang. Rodensia tikus banyak berkeliaran di sekitar rumah atau di daerah persawahan. Nurisa & Ristyanto (2005) melaporkan bahwa beberapa agen penyakit yang dapat

ditularkan melalui tikus di Indonesia antara lain bakteri riketsia, virus, jamur, protozoa atau cacing. Penyakit yang sering muncul antara lain seperti leptospirosis, pes, salmonellosis, schistosomiasis, *eosinophilic meningitis* dan infeksi *Hantavirus*. Penyakit ini biasanya muncul pada saat banjir, dimana tikus keluar dari sarangnya sambil mengeluarkan urin atau feses yang mungkin mengandung agen infeksius yang kemudian dapat menginfeksi dan menyebabkan sakit pada manusia (Kosasih et al. 2011).

VIRUS DAN KARAKTER GENETIK

Infeksi *Hantavirus* disebabkan oleh virus Hanta genus *Hantavirus*, famili *Bunyaviridae*. Virus ini memiliki *single stranded* RNA, yang mempunyai tiga segmen (Nichol et al. 2005), berbentuk sferikal dengan diameter 80-120 nm dan panjang mencapai 170 nm (Vapalahti et al. 2003). *Hantavirus* beramplop sehingga tidak tahan terhadap pelarut lemak, seperti deterjen, pelarut organik dan hipoklorit, dapat juga dinaktifasi dengan pemanasan dan sinar ultra violet (Kraus et al. 2005).

Berdasarkan analisis filogenetik, terdapat beberapa serotipe *Hantavirus* yang beredar seperti Hanta yang ditemukan di China, Seoul dan Indonesia (Plyusnina et al. 2009). Hasil penelitian Plyusnina et al. (2009) menunjukkan bahwa *Hantavirus strain Serang* asal Indonesia yang diisolasi dari tikus *Rattus* berbeda dengan *Hantavirus* yang diisolasi dari rodensia, tikus *Bandicota indica* yang kekerabatannya lebih dekat dengan *Hantavirus* asal Thailand. Berdasarkan spesifisitas induk semang dan kriteria gejala klinis yang dibuat oleh *International Committee of Taxonomy of Viruses*, hingga saat ini telah diidentifikasi ada 22 spesies *Hantavirus*, antara lain adalah virus *Hantaan*, *Dobrava-Belgrage*, *Seoul*, *Sin Nombre*, *Monongahela*, *New York*, *Black Creek*, *Bayou*, *Choclo*, *Andes*, *Bermejo*, *Lechiguanas*, *Maciel*, *Oran*, *Laguna Negra*, *Araraquara* dan *Juquitiba* (Nichol et al. 2005; Jonsson et al. 2010).

Beberapa serotipe *Hantavirus* dapat menyebabkan kasus yang parah antara lain serotipe virus *Hantaan* (HTNV) dari Tiongkok, virus *Thailand* (THAIV), virus *Seoul* (SEOV) dan virus *Dobrava* (DOBV) dari Yugoslavia yang dapat menyebabkan kematian hingga 12% (Vapalahti et al. 2003; Goeijenbier et al. 2015). Sedangkan virus *Puumala* (PUUV) menyebabkan kasus ringan di Eropa, SEOV menyebabkan kasus sedang yang dapat terdeteksi di Asia, Eropa, Amerika dan Afrika (Vapalahti et al. 2003). Sementara serotipe yang berkaitan erat dengan infeksi *Hantavirus* tipe HPS antara lain virus *Sin Nombre* (SNV), virus *New York* (NYV), virus *Monongahela* (MONV), virus *Bayou* (BAYV) dan virus *Black Creek Canal* (BCCV), virus *Andes* (ANDV), virus *Languna Negra* (LNV) dan

beberapa *strain* virus *Hantavirus* yang diisolasi dari Argentina dan Brazil (Padula et al. 2000). Meskipun terdapat beberapa macam *strain Hantavirus* yang telah dilaporkan pada rodensia, namun yang dapat menyebabkan gejala klinis pada manusia terdapat dua serotipe yaitu HTNV dan SEOV (Zhang et al. 2010).

Dalam beberapa tahun terakhir ini *Hantavirus strain* baru telah dilaporkan keberadaannya, seperti virus *Kenkeme* yang terdeteksi dari *Sorex roratus* di Rusia (Kang et al. 2010). Adanya temuan beberapa *strain Hantavirus* ini, tentunya akan menambah keragaman *strain Hantavirus* di dunia dan sekaligus menimbulkan pergeseran paradigma baru bahwa tidak semua *strain* Hanta berasal dari tikus, meskipun masih berdampak terhadap kesehatan manusia. Infeksi *Hantavirus* menjadi isu hangat bagi kesehatan masyarakat di dunia sehingga perlu mendapat perhatian serius agarantisipasi penyakit ini dapat dimaksimalkan.

PROSES PENULARAN

Pada kebanyakan kelompok *bunyaviridae* seperti *Arbovirus*, penularan penyakit terjadi melalui vektor serangga. Namun, pada *Hantavirus* cara penularan penyakit berbeda dengan *Arbovirus* lain, *Hantavirus* tidak ditularkan melalui vektor serangga melainkan melalui tikus dan rodensia lainnya. Penularan *Hantavirus* ke manusia dapat terjadi baik melalui kontak dengan hewan reservoir rodensia yang terinfeksi atau kontak dengan ekskresinya seperti saliva, urin atau feses. Ektoparasit seperti kutu atau caplak dapat berperan penting sebagai sumber penularan *Hantavirus* baik dari hewan ke hewan maupun dari hewan ke manusia (Houck et al. 2001).

Kontak dengan ekskresi rodensia dapat terjadi melalui area yang terkontaminasi atau melalui gigitan hewan reservoir yang terinfeksi. Penularan pada manusia juga dapat terjadi melalui aerosol dari debu atau benda-benda yang telah terkontaminasi oleh urin dan feses rodensia yang mengandung *Hantavirus* (Jonsson et al. 2010). Penularan melalui aerosol dari ekskresi rodensia ke hewan lain seperti anjing dan kucing dilaporkan oleh Dobly et al. (2012), sedangkan penularan secara vertikal melalui intra-transplasental dan air susu tidak terjadi (Botten et al. 2002). Penularan dari manusia ke manusia juga belum pernah dilaporkan. Periode viremia *Hantavirus* pada manusia sangat singkat sehingga sulit untuk dideteksi keberadaannya dalam darah.

HEWAN RENTAN

Hantavirus dapat menginfeksi jenis rodensia, dari subfamili *Murinae*, *Arvicolinae* dan *Sigmodontinae*. Hewan tertular tersebut merupakan reservoir beberapa serotipe *Hantavirus* seperti HNTV, DOBV, SSAAV,

PUUV, SNV dan SEOV yang dapat menyebabkan kasus klinis tipe HFRS (Jonsson et al. 2010). *Hantavirus* telah berhasil diisolasi dari beberapa spesies tikus, seperti Hanta serotipe *Serang* (SERV) dari *Rattus* sp (Plyusnina et al. 2009), SEOV dari *Rattus norvegicus* yang penyebarannya ditemukan di negara lain (Plyusnina et al. 2004), Gou virus dari Tiongkok terdeteksi dari *Rattus rattus* dan Thai virus dari *Bandicota indica* (Plyusnina et al. 2009).

Telah dilaporkan bahwa *Turkish microtus voles* terbukti dapat mengandung antibodi terhadap salah satu serotipe *Hantavirus*, virus Puumala (Laakkonen et al. 2006). *Apodemus agrarius* dan *Myodes glareolus* telah terbukti sebagai reservoir *Hantavirus* di Eropa (Sironen et al. 2005; Zeimes et al. 2012). Beberapa spesies rodensia yang dapat bertindak sebagai reservoir bagi *Hantavirus* antara lain *Apodemus agrarius*, *Apodemus flavicollis*, *Apodemus peninsulae*, *Clethrionomys glareolus*, *Peromyscus maniculatus*, *Peromyscus leucopus*, *Peromyscus maniculatus nubiterrae*, *Oryzomys palustris*, *Sigmodon hispidus*, *Calomys laucha*, *Oligoryzomys longicaudatus*, *Oligoryzomys fulvescens*, *Neacomys spinosus*, *Bolomys lasiurus*, *Bolomys obscurus*, *Oligoryzomys nigripes* dan *Peromyscus maniculatus* (Jonsson et al. 2010; de Oliveira et al. 2014). Lebih lanjut, di Rusia, *Hantavirus Ken Keme* telah berhasil dideteksi pada hati dan paru-paru pada beberapa spesies *Shrews* (Ordo *Soricomorpha*, famili *Soricidae*), seperti *Sorex daphaenodon*, *Sorex minutissimus*, *Sorex roboratus*, *Sorex tundrensis* dan *Sorex araneus* (Kang et al. 2010).

Reservoir *Hantavirus* merupakan spesies spesifik, artinya masing-masing serotipe *Hantavirus* cenderung mempunyai satu spesies induk semang reservoir. Sebagai contoh di Tiongkok, HTNV hanya diperoleh pada rodensia spesies tikus *Apodemus agrarius* dan *A. peninsulae* yang dapat menyebabkan infeksi *Hantavirus* tipe HFRS yang parah. Sedangkan serotipe SEOV yang berhasil dideteksi dari tikus *Rattus norvegicus*, *R. rattus*, *R. flavipectus*, *R. losea* dan *R. nitidus*, menghasilkan tipe HFRS yang ringan (Zhang et al. 2010). Beberapa strain *Hantavirus* yang secara filogenetik sama, dapat ditemukan di beberapa spesies rodensia (Johansson et al. 2010).

Selain pada rodensia, antibodi terhadap *Hantavirus* dapat ditemukan pada karnivora domestik seperti anjing dan kucing di Belgia (Dobly et al. 2012). Prevalensi pada kucing lebih tinggi dari pada prevalensi pada anjing. Anjing dan kucing tersebut berada di lokasi dekat hutan, sehingga kemungkinan kucing dan anjing terekspose oleh ekskresi urin atau feses rodensia disekitar hutan, mengingat *Hantavirus* merupakan patogen yang penularan utamanya melalui rodensia (Arai et al. 2008).

Indonesia memiliki kekayaan fauna yang sangat bervariasi dari Sabang hingga Merauke, termasuk

diantaranya spesies tikus yang dapat berperan sebagai induk semang reservoir infeksi *Hantavirus*. Meskipun data spesies rodensia yang membawa *Hantavirus* belum teridentifikasi secara menyeluruh, namun dengan perubahan iklim dan ekologi, maka tidak menutup kemungkinan penularan *Hantavirus* antar spesies tikus yaitu dari spesies tikus yang telah teridentifikasi ke spesies yang baru teridentifikasi yang berperan sebagai induk semang reservoir *Hantavirus*. Untuk itu diperlukan kerjasama penelitian lintas kementerian sehingga dapat diketahui spesies rodensia yang baru sebagai pembawa *Hantavirus* atau pembawa virus zoonosis lainnya. Telah dilaporkan pula *Hantavirus* pada kelelawar (Weiss et al. 2012). Hal ini menambah daftar penyakit zoonosis pada kelelawar.

Selain pada kelelawar, Chen et al. (2011) juga melaporkan ditemukannya antibodi terhadap *Hantavirus Seoul* pada orang utan *Bornean* yang dipelihara di Taiwan sebagai hewan piaraan (*pet animal*) dengan uji *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dan *Immunofluorescence Assay* (IFA). Ini merupakan laporan pertama terdeteksinya antibodi terhadap *Hantavirus* pada orang utan. Reservoir alami *Hantavirus* adalah rodensia. Hal ini mungkin dapat terjadi karena perubahan ekosistem di Kalimantan baik akibat oleh penebangan liar maupun kebakaran hutan yang marak terjadi, sehingga populasi tikus hutan berpindah ke daerah dimana populasi orang utan berada atau sebaliknya. Akibatnya kontak dengan ekskresi tikus terjadi dan orang utan dapat terinfeksi. Data ini mengindikasikan bahwa selain rodensia, hewan lainnya dapat terinfeksi. Orang utan Kalimantan termasuk dalam spesies hewan yang dilindungi. Apabila kasus ini dibiarkan maka tidak menutup kemungkinan terjadinya penyebaran infeksi Hanta ke manusia dan terjadinya penurunan populasi orang utan akibat terserang penyakit, mengingat perburuan hewan langka untuk dijadikan peliharaan banyak terjadi di Indonesia. Dengan diketahuinya spesies reservoir yang potensial untuk *Hantavirus*, maka akan dapat diantisipasi penyebaran *Hantavirus* yang lebih luas serta kejadian infeksi *Hantavirus* dari hewan ke manusia.

GEJALA KLINIS

Secara umum, *Hantavirus* menyebabkan infeksi kronis yang persisten pada rodensia, sehingga rodensia tersebut dapat menularkan penyakit ini secara terus menerus melalui sekresinya ke manusia, meskipun tanpa gejala klinis. Infeksi Hanta menyebabkan *Haemorrhagic Fever and Renal Syndrome* (HFRS) dan *Haemorrhagic Pulmonary Syndrome* (HPS) pada manusia. Meskipun demikian, patogenezisnya masih belum sepenuhnya diketahui (Easterbrook et al. 2007; MacNeil et al. 2011).

Masa inkubasi penyakit Hanta berkisar antara 2-8 minggu. Tahapan klinis tipe HFRS biasanya terjadi lima tahap yaitu fase *febris*, hipotensi, oliguria (sedikit buang air kecil), fase diuretik (sering buang air kecil) dan fase *convalescence*. Fase *febris* (berlangsung selama 3-6 hari) memperlihatkan gejala demam tinggi mencapai $>39^{\circ}\text{C}$, terkadang disertai dengan bintik perdarahan pada konjungtiva dan wajah, sehingga wajah terasa panas, sakit kepala, tidak nafsu makan dan nyeri pada bola mata. Fase kedua yaitu fase hipotensi, berlangsung selama 1-2 hari, pasien mengalami hipotensi dan *shock* karena permeabilitas vaskuler meningkat sehingga dapat menyebabkan oedema paru dan peritoneal (Jonsson et al. 2010; Goeijenbier et al. 2015). Fase oliguria, berlangsung 3-5 hari, pada fase ini, oliguria dan anuria mulai terjadi dan disertai dengan perdarahan, fase ini merupakan fase yang kritis dimana kematian paling sering terjadi. Oleh karena itu, pasien akibat infeksi *Hantavirus* perlu mendapat penanganan yang intensif. Apabila pasien dapat melalui fase oliguria (jarang kencing), maka proses persembuhan dapat terjadi. Di dua fase berikutnya proses persembuhan dimulai. Fase diuretik (sering kencing) berlangsung lebih lama, yaitu berkisar antara 1-2 minggu. Pada fase ini mulai tampak perubahan atau persembuhan, namun komplikasi pada fase ini sering terjadi seperti tensi darah menurun, kadar elektrolit tubuh tidak normal, perdarahan pada alat pencernaan dan terganggunya sistem pernafasan dan susunan syaraf. Fase *convalescence* berlangsung lebih lama yaitu 3-6 minggu. Pada fase ini proses penyembuhan mulai tampak dengan cepat, namun penderita mengalami kelemahan otot, menurunnya daya tahan tubuh dan stamina, disertai dengan poliuria (sering kencing). Proses penyembuhan biasanya berlangsung dua bulan (Jonsson et al. 2010; Goeijenbier et al. 2015). Pada tipe hemoragik ini, kelainan pada paru-paru jarang terjadi, kecuali yang disebabkan oleh PPUV, dimana selain dalam bentuk HFRS, juga ditemukan pneumonia (Seitsonen et al. 2006). Berdasarkan pengamatan Jonsson et al. (2010), tidak semua infeksi *strain* Hanta menyebabkan gejala klinis yang sama sehingga mortalitasnya akan berbeda.

Tipe HPS mempunyai masa inkubasi yang lebih pendek, yaitu berkisar antara 14-17 hari dan terbagi dalam tiga stadium, yaitu stadium *febrile prodome*, *cardiacpulmonary* dan *convalescence*. Stadium *febrile prodome* terjadi selama 3-6 hari dengan gejala *myalgia* (sakit kepala), *malaise* dan demam tanpa batuk dan pilek. Stadium ini berlanjut menjadi stadium *cardiacpulmonary* yang dikarakterisasi dengan pembendungan paru, sehingga batuk mulai nampak, dan sering disertai dengan gastritis. Pembendungan tersebut disebabkan karena virus tersebut biasanya menyerang *endothelium microvasculair* paru-paru yang menyebabkan kebocoran pada *microvasculair* tersebut

(MacNeil et al. 2011). Setelah mengganggu sistem pernafasan, virus ini mulai menyerang otot jantung sehingga menyebabkan miokarditis dan sistem peredaran darah terganggu, akibatnya terjadi hipotensi atau tekanan darah mulai menurun disertai dengan takhikardia (denyut jantung cepat). Gejala tersebut menjadi karakteristik tipe HPS. Berdasarkan pemeriksaan laboratorium kimia darah, terjadi trombositopenia (penurunan kadar trombosit) dan leukositosis (peningkatan leukosit). Pada stadium lanjut, lemahnya otot jantung dapat menyebabkan kematian, sehingga pada tipe HPS, meskipun kasus klinis lebih sedikit, tetapi mortalitasnya lebih tinggi dibandingkan dengan tipe HFRS, yaitu dapat mencapai 40% (Raboni et al. 2005; MacNeil et al. 2011). Virus *Sin Nombre* (SNV) dan virus *Andes* (ANDV) teridentifikasi sebagai penyebab utama kasus *Hantavirus* tipe HPS di Amerika (MacNeil et al. 2011).

SITUASI INFEKSI *HANTAVIRUS* DI DUNIA

Infeksi *Hantavirus* dengan tipe gangguan ginjal /HFRS mulai dikenal pada abad ke-20 dan banyak ditemukan di dunia, seperti di Asia, Eropa dan Amerika yang merupakan negara endemis Hanta, tetapi mortalitasnya rendah (Jonsson et al. 2010; MacNeil et al. 2011). Penyebaran infeksi *Hantavirus* dengan gejala klinis pada manusia ini ditemukan banyak di Tiongkok dan Korea. Tiongkok merupakan negara terendemis untuk penyakit Hanta, hal ini terlihat dari laporan Zhang et al. (2004) yang menyatakan bahwa 70-90% kasus infeksi Hanta di dunia terjadi di Tiongkok, sementara urutan kedua terdapat di Korea hingga tahun 1996. Pemberian vaksinasi telah dimulai tahun 1991 di Korea, yang berdampak sangat signifikan dengan penurunan kasus yang sangat drastis di tahun 1998 (Baek et al. 2006).

Kasus juga dilaporkan di wilayah Rusia meskipun dalam jumlah yang lebih sedikit (Yashina et al. 2000). Di Jepang, wabah penyakit Hanta terjadi tahun 1960an dan tahun 1985 tidak ada lagi laporan kasus Hanta pada manusia di Jepang, meskipun secara serologis, tikus *R. norvegicus* mengandung antibodi terhadap *Hantavirus* (Lokugamage et al. 2004). Selain di Asia (Johansson et al. 2010), virus ini juga ditemukan di beberapa negara di Eropa (Mailles et al. 2005; Zeimes et al. 2012), Rusia (Klempa et al. 2008), Afrika (Klempa et al. 2012; Sumibcay et al. 2012) dan Amerika (Firth et al. 2012; de Oliveira et al. 2015).

Kasus infeksi *Hantavirus* telah dilaporkan pada manusia di beberapa negara Asia, antara lain Tiongkok, Hongkong, Taiwan, Korea, Federasi Rusia, Jepang (sebelum tahun 1985), India, Malaysia, Singapura, Thailand dan Sri Langka (Zhang et al. 2010; Hooper et al. 2013). Sedangkan secara serologis, antibodi juga ditemukan di Israel, Kuwait, Laos, Filipina dan

Vietnam. Di Kamboja pernah dilaporkan antibodi *Hantavirus* pada rodensia hingga 8%, tetapi tidak ditemukan kasusnya pada manusia (Reynes et al. 2003). Pada manusia, kasus klinis Hanta lebih banyak ditemukan di negara berkembang, terutama di daerah dengan kondisi sanitasi dan perumahan yang buruk, kebersihan lingkungan yang tidak memadai dimana banyaknya populasi tikus disekitar rumah (Zhang et al. 2010). Sebaliknya kasus klinis pada rodensia tidak ditemukan meskipun antibodi dan *Hantavirus* dapat dideteksi pada rodensia.

Selain di Asia, kasus klinis dan terdeteksinya antibodi terhadap *Hantavirus* pada manusia juga ditemukan di beberapa negara di Eropa (Olsson et al. 2010; Oncul et al. 2011). Selain antibodi terhadap *Hantavirus*, kasus yang didominasi oleh virus *Puumala* pada manusia dan hewan juga dilaporkan di Eropa, virus ini menyebabkan *Nephropathia Epidemica* (NE) dan *hemorrhagic fever* disertai *renal syndrome* (Dobly et al. 2012; Zeimes et al. 2012). Selain virus *Puumalla*, *Dobrava* dan *Saaremaa* merupakan *strain* virus yang sering ditemukan di Eropa (Zeimes et al. 2012). Pertanyaan yang muncul adalah apakah *strain Dobrava* dan *Saaremaa viruses* ini telah berada pada tubuh rodensia pada akhir-akhir ini atau memang telah berada ratusan tahun sebelumnya. *Strain Hantavirus* baru telah ditemukan dan diidentifikasi sebagai virus *KenKeme* di Eurasia dan Amerika Utara yang berasal dari *Sorex roboratus* (Kang et al. 2010).

SITUASI HANTAVIRUS DI INDONESIA

Keberadaan *Hantavirus* di Indonesia, baik pada hewan maupun manusia belum banyak diketahui, meskipun sudah ada laporan kasus Hanta pada manusia. Beberapa publikasi menyatakan adanya infeksi *Hantavirus* dan virus *Seoul* pada manusia di Indonesia (Ibrahim et al. 1996; Plyusnina et al. 2004; Suharti et al. 2009; Wibowo 2010). Kasus infeksi Hanta pada manusia sering dikacaukan atau bersamaan dengan infeksi virus *Dengue*, terutama pasien pada awalnya diduga terinfeksi oleh virus *Dengue* (Groen et al. 2002; Praseno & Nirwati 2008; Suharti et al. 2009). Pada rodensia, keberadaan antibodi terhadap *Hantavirus* asal Korea, telah dilaporkan pada tikus di beberapa wilayah Indonesia (Ibrahim et al. 1996; Plyusnina et al. 2009; Wibowo 2010).

Lebih lanjut, *Hantavirus* baru (*Novel Hantavirus*) juga berhasil dideteksi dari tikus rumah (*Rattus tanezumi*) yang berasal dari Kota Serang, Provinsi Banten, sehingga virus ini dinamakan Hanta *strain* Serang (SERV) (Plyusnina et al. 2009). Hasil penelitiannya secara molekuler menunjukkan bahwa virus tersebut berbeda dengan virus Hanta lainnya, tetapi masih serumpun, sehingga diberikan nama Serang virus. Wibowo (2010) melaporkan bahwa

prevalensi reaktor pada rodensia di beberapa kota pelabuhan di Indonesia bervariasi mulai dari 7,9-40,3%. Pada rodensia, prevalensi reaktor hanya ditemukan pada spesies rodensia tertentu saja. Sedangkan prevalensi antibodi terhadap *Hantavirus* pada manusia antara 1,1-28,9%, terkecuali yang ditemukan di Maumere mencapai 28,9%. Adapun spesies *Hantavirus* yang ditemukan saat ini adalah virus *Hantaan*, *Seoul* dan *Puumala*.

Penelitian yang dilakukan oleh Ibrahim et al. (2013) menunjukkan bahwa tikus yang ditangkap di daerah Kepulauan Seribu menunjukkan hasil positif dengan uji IFA dan juga positif dengan uji *Polymerase Chained Reaction* (PCR). Hasil sekuen genom menunjukkan bahwa virus tersebut termasuk virus *Seoul*, namun tidak dilaporkan adanya antibodi pada manusia. Ibrahim et al. (2013) juga melaporkan terdapat peningkatan prevalensi reaktor *Hantavirus* pada tikus *Rattus norvegicus* dan *R. tanezumi* di daerah Kepulauan Seribu pada tahun 2009 (33,9%) jika dibandingkan dengan prevalensi pada tahun 2005 (15,9%). Selanjutnya, jenis rodensia yang dideteksi mengandung antibodi terhadap *Hantavirus* adalah *R. ratus*, *R. norvegicus*, *R. exulans*, *R. tanezumi*, *M. musculus*, *B. indica* dan *S. murinus* (Plyusnina et al. 2009; Wibowo 2010; Ibrahim et al. 2013).

Berhubung *Hantavirus* penularannya melalui ekskresi rodensia atau tikus yang berkeliaran dan banyak ditemui di lingkungan sekitar pemukiman manusia, hutan dan persawahan, maka perilaku dan jenis pekerjaan atau kegiatan manusia berpengaruh terhadap tingkat kejadian infeksi *Hantavirus* misalnya pekerja di hutan yang tidak menggunakan sepatu dan masker, orang yang tidur di rerumputan, orang yang tinggal di pemukiman yang rawan banjir, para pembajak sawah atau para petani yang sehari-harinya bekerja di sawah tanpa menggunakan pelindung. Hal ini didukung oleh penelitian Oldal et al. (2014b) yang menemukan antibodi terhadap virus *Dobrava-Belgrade* (DOBV) dan *Puumala* (PUUV) pada pekerja hutan di Hongaria. Dari informasi tersebut di atas dapat diasumsikan bahwa infeksi *Hantavirus* akan terus meningkat sejalan dengan perubahan pola hidup manusia tak terkecuali kondisi serupa juga dapat terjadi di Indonesia.

PENGARUH PERUBAHAN IKLIM

Iklm dan cuaca ikut berperan terhadap terjadinya suatu penyakit terutama penyakit-penyakit yang penularannya oleh vektor atau reservoir, seperti diulas oleh Bahri & Syafriati (2011) dan Sendow (2013). Perubahan iklim akan berdampak pada populasi nyamuk sebagai vektor *Arbovirus* yang dapat menimbulkan wabah penyakit baik *emerging* maupun *re-emerging disease*. Oleh karena itu, perubahan iklim

atau lingkungan yang kondusif untuk pertumbuhan populasi vektor atau reservoir, baik yang disebabkan oleh alam maupun buatan manusia, diduga mempunyai dampak terhadap kesehatan manusia dan hewan, baik secara langsung maupun tidak langsung (Mills et al. 2010; Sendow 2013). Perubahan iklim memiliki hubungan terhadap ekosistem yang berdampak pada populasi induk semang, reservoir atau vektor. Hal yang sama tampak pada kasus Nipah di Malaysia, dimana induk semang reservoir Nipah yaitu kalong pemakan buah dapat bermigrasi ke daerah dimana persediaan makanan terpenuhi (Chua et al. 2000).

Kejadian wabah *Hantavirus* di beberapa negara, biasanya berhubungan dengan populasi rodensia yang meningkat secara drastis. Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti perubahan fungsi hutan menjadi tempat pemukiman yang menyebabkan perubahan ekologi lingkungan. Selain itu, kondisi perumahan dan sanitasi yang buruk, kebakaran hutan atau terganggunya fungsi hutan sebagai sumber makanan bagi rodensia, menyebabkan rodensia bermigrasi ke tempat sumber makanan banyak ditemukan (Bahri & Syafriati 2011; Sendow 2013).

Prevalensi infeksi *Hantavirus* tergantung pada ketersediaan lahan sebagai tempat rodensia, induk semang (rodensia) dan *Hantavirus* itu sendiri. Perubahan salah satu komponen tersebut dapat mengakibatkan penurunan atau peningkatan infeksi di daerah tersebut. Sebagai contoh, perubahan iklim dan lingkungan yang disebabkan oleh penggundulan hutan, beralihnya fungsi hutan, atau perubahan tata kota, dapat menyebabkan penurunan keanekaragaman spesies rodensia yang ada di daerah tersebut dan terjadinya perpindahan spesies rodensia ke daerah baru (Koch et al. 2007; Willemann & Oliveira 2014). Kondisi tersebut dapat mengakibatkan interaksi rodensia dalam satu spesies akan meningkat, sehingga penularan antar rodensia dapat menginfeksi ke manusia juga meningkat. Makin banyak populasi vektor atau reservoir maka semakin tinggi peluang terjadinya infeksi pada manusia. Hal ini dapat menyebabkan infeksi campuran *strain Hantavirus* dalam satu spesies (Mills 2006; Mills et al. 2010).

DIAGNOSIS PENYAKIT

Infeksi *Hantavirus* berdampak sangat signifikan bagi kesehatan masyarakat, sehingga perlu mendapat perhatian serius. Diagnosis yang tepat dan akurat sangat diperlukan untuk menangani kasus tersebut. *Hantavirus* jika ditinjau dari aspek keselamatan hayati (*biosafety*), termasuk dalam kategori kelompok risiko 4, yaitu virus ini dapat menyebabkan sakit pada hewan dan manusia dengan akibat yang fatal, serta dapat menyebar pada komunitasnya dengan cepat dan belum ada cara pencegahan yang efektif (Fleming 2006).

Menurut Childs et al. (1993) penanganan virus ini dalam skala laboratorium harus dilakukan di laboratorium dengan fasilitas *biosafety* level 4 (BSL4). Meskipun demikian, pengerjaan *Hantavirus* di laboratorium dapat pula dilakukan di *biosafety* level 3 (BSL3) dengan menggunakan tata laksana seperti pada BSL4. Hal ini tergantung dari hasil analisis risiko yang dilakukan terhadap pekerjaan dan penanganan yang akan dilakukan di laboratorium (Paragas & Endy 2006).

Diagnosis penyakit Hanta pada manusia ditentukan berdasarkan gejala klinis, epidemiologi penyakit dan dari hasil pemeriksaan laboratorium. Sebagian besar infeksi *Hantavirus* menghasilkan gejala subklinis atau gejala atipikal, sehingga diagnosis berdasarkan gejala klinis sulit diketahui dengan pasti, tergantung dari *strain* virus Hanta yang menginfeksi. Demikian pula tingkat keparahan yang ditimbulkan (Goeijenbier et al. 2015).

Pemeriksaan laboratorium mencakup pemeriksaan hematologi, serologi dan virologi. Pemeriksaan hematologi sering dilakukan sebagai rujukan untuk menentukan adanya infeksi virus meskipun tidak spesifik ke arah *Hantavirus*. Seperti dikemukakan pada penelitian Suwandono et al. (2011) bahwa trombositopenia dan leukopenia merupakan parameter akurat untuk diagnosis infeksi *Dengue* sesudah demam hari ketiga. Kemungkinan parameter ini dapat pula dijadikan patokan bagi infeksi virus lainnya. Selain lebih mudah pelaksanaannya, kedua hasil ini dapat diperoleh dari pengujian di semua laboratorium standar, rumah sakit bahkan beberapa puskesmas besar melakukan kedua uji tersebut dengan biaya yang jauh lebih murah dibandingkan dengan uji deteksi antibodi atau virologi lainnya. Konfirmasi serotipe virus yang menginfeksi dapat dilakukan dengan uji virologik seperti PCR yang dilanjutkan dengan analisis sekuen genom (Kramski et al. 2007).

Pemeriksaan serologi dapat dilakukan dengan uji IFA dan *plaque reduction, hemagglutination inhibition* dan uji ELISA dan *Westernblotting* (Kramski et al. 2007; Kucinskaite-Kodze et al. 2011; Oldal et al. 2014a). Uji ELISA banyak diaplikasikan di rumah sakit untuk mendeteksi IgM atau IgG pada pasien. Sedangkan uji virologi pada umumnya mencakup isolasi virus dan deteksi antigen virus. Sampel yang dapat digunakan adalah darah dan urin serta organ paru (untuk hewan). Uji deteksi virus dapat dilakukan dengan uji PCR (Machado et al. 2009; Oldal et al. 2014a), *real time* PCR dan imunohistokimia (Kucinskaite-Kodze et al. 2011; Németh et al. 2011). Konfirmasi *strain* atau serotipe *Hantavirus* dapat dilakukan dengan analisis sekuen (Sironen et al. 2005; Kramski et al. 2007; Klempa et al. 2012). Untuk isolasi, *Hantavirus* dapat ditumbuhkan pada biakan jaringan *Mongolian Gerbil kidney cell*, *Gold hamster kidney cell* (Dong et al. 2005) dan menghasilkan *cytopathic effect* (CPE)

(Vapalahti et al. 2003). Pada hewan coba, *Hantavirus* dapat tumbuh pada bayi tikus (Dong et al. 2005).

DIAGNOSIS DIFERENSIAL

Gejala klinis infeksi Hanta jenis hemorhagis sering dikelirukan dengan infeksi penyakit lain seperti leptospirosis, rickettsiosis, *Murine Typhus*, *Dengue* dan *Hemorrhagic Fever* lainnya, plaque, sepsis dan pneumonia, karena gejala klinis yang dihasilkan hampir sama (Goeijenbier et al. 2015). Untuk itu pemeriksaan penunjang diperlukan untuk konfirmasi infeksi Hanta.

PENGENDALIAN PENYAKIT

Pada manusia, kasus klinis Hanta lebih banyak ditemukan di daerah dengan kondisi lingkungan dan perumahan yang buruk, serta banyaknya populasi tikus di sekitar rumah. Oleh karena itu, perbaikan sistem perumahan dan sanitasi lingkungan mutlak diperlukan untuk pencegahan penyakit ini.

Childs et al. (1993) merekomendasikan cara untuk mengurangi kontak dengan rodensia diantaranya dengan memasang kawat kasa agar tikus tidak masuk ke rumah, memasang perangkap tikus, tidak menyediakan makanan bagi tikus terutama di tempat sampah tanpa tutup. Di daerah endemis Hanta, sosialisasi mengenai penyakit Hanta sebaiknya sering dilakukan, termasuk program bagaimana cara menekan populasi tikus, melakukan surveilans dan program vaksinasi pada manusia. Cara penanganan dan pencegahan infeksi *Hantavirus* yang komprehensif, peningkatan kesadaran masyarakat akan bahaya penyakit ini seperti halnya yang telah dilakukan di Tiongkok (Zhang et al. 2010).

Vaksinasi dinilai masih efektif untuk pencegahan infeksi *Hantavirus*, sehingga akhir-akhir ini telah dikembangkan vaksin multi *valent* rekombinan yang terdiri dari beberapa *strain/serotipe Hantavirus* yang dapat mencegah infeksi *Hantavirus* (Hooper et al. 2013). Vaksin Hanta yang berasal dari jaringan ginjal garbil dan hamster telah banyak diproduksi. Di Tiongkok dan Korea, pemberian vaksinasi *Hantavirus* dapat menurunkan kasus infeksi pada manusia secara drastis (Dong et al. 2005; Zhang et al. 2010).

DAMPAK DAN ANTISIPASI INFEKSI HANTA DI INDONESIA

Meskipun keberadaan penyakit Hanta telah dilaporkan di Indonesia baik pada rodensia maupun pada manusia, namun tampaknya pemerintah belum

menanggapi secara serius jika dibandingkan dengan perhatian terhadap penyakit zoonosis lainnya seperti *Avian Influenza*, Rabies dan Antraks. Indonesia mempunyai banyak spesies hewan liar yang bermukim di hutan, baik rodensia maupun kelelawar. *Hantavirus* mempunyai induk semang reservoir pada beberapa spesies tikus dan kelelawar. Timbulnya penyakit baru (*emerging disease*) maupun yang akan muncul kembali (*re-emerging disease*) dari beberapa penyakit zoonosis tidak dapat diabaikan bila pemerintah tidak melakukan antisipasi secara menyeluruh dengan melibatkan peran serta kementerian terkait.

Salah satu bukti pemerintah belum menaruh perhatian penuh terhadap infeksi Hanta adalah hingga saat ini hanya sedikit laporan klinis dan serologis yang cenderung menyebabkan kejadian luar biasa pada manusia. Selanjutnya, data mengenai spesies hewan liar yang ada di Indonesia masih terbatas, sehingga identifikasi reservoir Hanta juga belum banyak dilaporkan. Untuk itu, penelitian lebih lanjut dan menyeluruh perlu dilakukan untuk mengidentifikasi spesies rodensia dan kelelawar yang bertindak sebagai reservoir untuk penyakit zoonosis.

IMPLIKASI KEBIJAKAN

Peran Komisi Nasional Zoonosis (Komnas Zoonosis) seperti pada PP Nomor 30/11 tentang Pengendalian Zoonosis telah disebutkan bahwa ancaman zoonosis di Indonesia dan dunia cenderung meningkat. Salah satu zoonosis dalam hal ini penyakit yang disebabkan *Hantavirus* sudah terdeteksi pada tikus sebagai vektor dari virus ini. Dengan demikian, meskipun data terbatas, maka sudah saatnya dilakukan langkah antisipasi mencegah menyebarnya *Hantavirus* di Indonesia. Langkah-langkah komprehensif dan terpadu dari pemerintah pusat sampai daerah, peran lembaga riset, universitas serta peran organisasi profesi seperti IDI dan PDHI sudah saatnya digerakkan. Sesuai yang diamanatkan oleh PP Nomor 30/11, Komnas Zoonosis harus mengambil peran dalam sistem komando pengendalian nasional yang terintegrasi dalam rangka mengantisipasi dan menanggulangi situasi kedaruratan jika terjadi wabah zoonosis termasuk *Hantavirus*.

Peran lembaga riset seperti Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian yang mempunyai UPT Balai Besar Penelitian Veteriner yang merupakan laboratorium rujukan penyakit hewan nasional berperan aktif dalam melakukan riset terkait vektor dan reservoir *Hantavirus*. Dukungan SDM, fasilitas, dana, serta kerjasama lintas kementerian akan memperlancar kegiatan riset serta *output* data yang dibutuhkan untuk pengendalian zoonosis di Indonesia.

KESIMPULAN

Infeksi *Hantavirus* pada manusia dapat bersifat fatal, mengakibatkan kesakitan dan bahkan kematian. *Hantavirus* telah tersebar di banyak negara, termasuk di Indonesia. Perubahan iklim akan mempengaruhi penyebaran dan dinamika kejadian penyakit termasuk infeksi *Hantavirus* yang ditularkan oleh rodensia. Dengan demikian, faktor lingkungan akan menjadi penyebab utama penyebaran penyakit *Hantavirus* baik antar rodensia maupun dari rodensia ke manusia. Membasmi rodensia melalui perbaikan lingkungan sekitar perumahan penduduk menjadi faktor penting dalam pengendalian infeksi *Hantavirus* pada manusia. Dengan ditemukannya antibodi terhadap *Hantavirus* pada rodensia, kelelawar dan orang utan Kalimantan, meskipun datanya masih terbatas, tetapi perlu diantisipasi penyebaran infeksi *Hantavirus* antar hewan liar tersebut, disamping untuk menjaga kelangsungan populasi hewan liar juga mencegah penyebaran penyakitnya ke manusia di sekitarnya.

Kesiapan perangkat diagnosis menjadi kunci utama dalam pendeteksian penyakit disamping tindakan preventif menggunakan vaksin pada daerah dengan kasus tinggi. Kejadian infeksi *Hantavirus* di Indonesia belum banyak diketahui. Oleh karena itu, penelitian tentang *Hantavirus* dan aspek kesehatan masyarakat perlu dilakukan untuk mendapatkan informasi situasi penyakit yang lengkap. Diperlukan informasi sebaran penyakit dan hewan reaktornya, terutama di daerah padat populasi dengan lingkungan yang memungkinkan reaktor penyakit berkeliaran dan sejauh mana dampak penyakit bagi kesehatan masyarakat. Hal ini akan menjadi dasar dalam menetapkan program antisipatif untuk pencegahan dan pengendalian penyakit secara efektif dan efisien. Untuk jangka pendek, sosialisasi penyakit perlu dilakukan kepada masyarakat dan petugas kesehatan di tingkat kecamatan/puskesmas, sehingga masyarakat memahami dan dapat melakukan pencegahan penyakit di lingkungan setempat/keluarga dan puskesmas dapat memberikan pertolongan awal pada kejadian infeksi *Hantavirus*.

DAFTAR PUSTAKA

- Arai S, Ohdachi SD, Asakawa M, Kang HJ, Mocz G, Arikawa J, Okabe N, Yanagihara R. 2008. Molecular phylogeny of a newfound Hantavirus in the Japanese shrew mole (*Urotrichus talpoides*). *Proc Natl Acad Sci*. 105:16296-16301.
- Baek LJ, Kariwa H, Lokugamage K, Yoshimatsu K, Arikawa J, Takashima I, Kang J II, Moon SS, Chung SY, Kim EJ, et al. 2006. Soochong virus: An antigenically and genetically distinct Hantavirus isolated from *Apodemus peninsulae* in Korea. *J Med Virol*. 78:290-297.
- Bahri S, Syafriati T. 2011. Mewaspada munculnya beberapa penyakit hewan menular strategis di Indonesia terkait dengan pemanasan global dan perubahan iklim. *Wartazoa*. 21:25-39.
- Botten J, Mirowsky K, Ye C, Gottlieb K, Saavedra M, Ponce L, Hjelle B. 2002. Shedding and intracage transmission of Sin Nombre Hantavirus in the deer mouse (*Peromyscus maniculatus*) model. *J Virol*. 76:7587-7594.
- Chen CC, Pei KJC, Yang CM, Kuo MD, Wong ST, Kuo SC, Lin FG. 2011. A possible case of Hantavirus infection in a Borneo orangutan and its conservation implication. *J Med Primatol*. 40:1-4.
- Childs JE, Kaufmann AF, Peters CJ, Ehrenberg RL. 1993. Hantavirus infection-Southwestern United States: Interim recommendations for risk reduction. *MMWR Recomm Rep*. 42:1-13.
- Chua KB, Bellini WJ, Rota PA, Harcourt BH, Tamin A, Lam SK, Ksiazek TG, Rollin PE, Zaki SR, Shieh W, et al. 2000. Nipah virus: A recently emergent deadly paramyxovirus. *Science*. 288:1432-1435.
- de Oliveira RC, Guterres A, Fernandes J, D'Andrea PS, Bonvicino CR, de Lemos ERS. 2014. Hantavirus reservoirs: Current status with an emphasis on data from Brazil. *Viruses*. 6:1929-1973.
- de Oliveira SV, Fonseca LX, de Araújo Vilges KM, Maniglia FVP, Pereira SVC, de Caldas EP, Tauil PL, Gurgel-Gonçalves R. 2015. Vulnerability of Brazilian municipalities to hantavirus infections based on multi-criteria decision analysis. *Emerg Themes Epidemiol*. 12:15-22.
- Dobly A, Cochez C, Goossens E, De Bosschere H, Hansen P, Roels S, Heyman P. 2012. Sero-epidemiological study of the presence of hantaviruses in domestic dogs and cats from Belgium. *Res Vet Sci*. 92:221-224.
- Dong GM, Han L, An Q, Liu WX, Kong Y, Yang LH. 2005. Immunization effect of purified bivalent vaccine to haemorrhagic fever with renal syndrome manufactured from primary cultured hamster kidney cells. *Chin Med J*. 118:766-768.
- Easterbrook JD, Zink MC, Klein SL. 2007. Regulatory T cells enhance persistence of the zoonotic pathogen Seoul virus in its reservoir host. *Proc Natl Acad Sci*. 104:15502-15507.
- Firth C, Tokarz R, Simith DB, Nunes MRT, Bhat M, Rosa EST, Medeiros DBA., Palacios G, Vasconcelos PFC, Lipkin WI. 2012. Diversity and distribution of Hantaviruses in South America. *J Virol*. 86:13756-13766.
- Fleming DO. 2006. Risk assesment of biological hazards. In: Flemming DO, Hunt DL, eds. *Biological safety: Principles and Practices*. 4th Ed. Washington DC (US): AMS Press. p. 81-92.
- Goeijenbier M, Verner-Carlsson J, van Gorp ECM, Rockx B, Koopmans MPG, Lundkvist, van der Giessen JWB, Reusken CBEM. 2015. Seoul Hantavirus in brown rats in the Netherlands: Implications for physicians

- epidemiology, clinical aspects, treatment and diagnostics. *Neth J Med*. 73:155-160.
- Groen J, Suharti C, Koraka P, van Gorp EC, Sutaryo J, Lundkvist A, Osterhaus AD. 2002. Serological evidence of human Hantavirus infections in Indonesia. *Infection*. 30:326-327.
- Hooper JW, Josleyn M, Ballantyne J, Brocato R. 2013. A novel Sin Nombre virus DNA vaccine and its inclusion in a candidate pan-Hantavirus vaccine against hantavirus pulmonary syndrome (HPS) and hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). *Vaccine*. 31:4314-4321.
- Houck M a, Qin H, Roberts HR. 2001. Hantavirus transmission: potential role of ectoparasites. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 1:75-79.
- 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.
- Ibrahim IN, Sudomo M, Morita C, Uemura S, Muramatsu Y, Ueno H, Kitamura T. 1996. Seroepidemiological survey of wild rats for Seoul virus in Indonesia. *Jpn J Med Sci Biol*. 49:69-74.
- Johansson P, Yap G, Low H-T, Siew C-C, Kek R, Ng L-C, Bucht G. 2010. Molecular characterization of two hantavirus strains from different rattus species in Singapore. *Virol J*. 7:15-23.
- Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. 2010. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev*. 23:412-441.
- Kang HJ, Arai S, Hope AG, Cook JA, Yanagihara R. 2010. Novel Hantavirus in the flat-skulled shrew (*Sorex roboratus*). *Vector Borne Zoonotic Dis*. 10:593-597.
- Klempa B, Tkachenko EA, Dzagurova TK, Yunicheva Y V., Morozov VG, Okulova NM, Slyusareva GP, Smirnov A, Kruger DH. 2008. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by 2 lineages of Dobrava hantavirus, Russia. *Emerg Infect Dis*. 14:617-625.
- Klempa B, Witkowski PT, Popugaeva E, Auste B, Koivogui L, Fichet-Calvet E, Strecker T, ter Meulen J, Kruger DH. 2012. Sangassou virus, the first Hantavirus isolate from Africa, displays genetic and functional properties distinct from those of other murinae-Associated Hantaviruses. *J Virol*. 86:3819-3827.
- Koch DE, Mohler RL, Goodin DG. 2007. Stratifying land use/land cover for spatial analysis of disease ecology and risk: An example using object-based classification techniques. *Geospat Heal*. 2:15-28.
- Kosasih H, Ibrahim IN, Wicaksana R, Alisjahbana B, Hoo Y, Yo IH, Antonjaya U, Widjaja S, Winoto I, Williams M, Blair PJ. 2011. Evidence of human Hantavirus infection and zoonotic investigation of Hantavirus prevalence in rodents in Western Java, Indonesia. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. 11:709-713.
- Kramski M, Meisel H, Klempa B, Krüger DH, Pauli G, Nitsche A. 2007. Detection and typing of human pathogenic Hantaviruses by real-time reverse transcription-PCR and pyrosequencing. *Clin Chem*. 53:1899-1905.
- Kraus AA, Priemer C, Heider H, Krüger DH, Ulrich R. 2005. Inactivation of Hantaan virus-containing samples for subsequent investigations outside biosafety level 3 facilities. *Intervirology*. 48:255-261.
- Kucinskaite-Kodze I, Petraityte-Burneikiene R, Zvirbliene A, Hjelle B, Rafael A, Medina RA, Gedvilaite A, Razanskiene A, Schmidt-Chanasit J, Mertens M, et al. 2011. Characterization of monoclonal antibodies against Hantavirus nucleocapsid protein and their use for immunohistochemistry on rodent and human samples. *Arch Virol*. 156:443-456.
- Laakkonen J, Kallio-Kokko H, Oktem MA, Blasdel K, Plyusnina A, Niemimaa J, Karataş A, Plyusnin A, Vaheri A, Henttonen H. 2006. Serological survey for viral pathogens in Turkish rodents. *J Wildl Dis*. 42:672-676.
- Lee HW, Lee PW, Johnson KM. 1978. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 137:298-308.
- Lokugamage N, Kariwa H, Lokugamage K, Iwasa MA, Hagiya T, Yoshii K, Tachi A, Ando S, Fukushima H, Tsuchiya K, et al. 2004. Epizootiological and epidemiological study of Hantavirus infection in Japan. *Microbiol Immunol*. 48:843-851.
- Machado AM, de Figueiredo GG, Sabino dos Santos Jr G, Figueiredo LTM. 2009. Laboratory diagnosis of human Hantavirus infection: Novel insights and future potential. *Future Virol*. 4:383-389.
- MacNeil A, Nichol ST, Spiropoulou CF. 2011. Hantavirus pulmonary syndrome. *Virus Res*. 162:138-147.
- Mailles A, Sin MA, Ducoffre G, Heyman P, Koch J, Zeller H. 2005. Larger than usual increase in cases of Hantavirus infections in Belgium, France and Germany, June 2005. *Euro Surveill*. 10:E050721.4.
- Mills JN, Gage KL, Khan AS. 2010. Potential influence of climate change on vector-borne and zoonotic diseases: A review and proposed research plan. *Environ Health Perspect*. 118:1507-1514.
- Mills JN. 2006. Biodiversity loss and emerging infectious disease: An example from the rodent-borne hemorrhagic fevers. *Biodiversity*. 7:9-17.
- Németh V, Madai M, Maràczi A, Bérczi B, Horvath G, Oldal M, Kisfali P, Bányai K, Jakab F. 2011. Detection of Dobrava-Belgrade Hantavirus using recombinant-nucleocapsid-based enzyme-linked immunosorbent assay and SYBR green-based real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Arch Virol*. 156:1655-1660.
- Nichol ST, Beaty BJ, Elliott RM, Goldbach R, Plyusnin A, Schmaljohn CS, Tesh RB. 2005. Bunyaviridae. In: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA, editors. *Virus taxonomy: Eighth report of*

- the International Committee on Taxonomy of Viruses. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press. p. 695-716.
- Nurisa I, Ristyanto. 2005. Penyakit bersumber rodensia (tikus dan mencit) di Indonesia. *J Ekol Kesehat.* 4:308-319.
- Oldal M, Németh V, Madai M, Kemenesi G, Dallos B, Péterfi Z, Sebok J, Wittmann I, Banyai K, Jakab F. 2014a. Identification of hantavirus infection by Western blot assay and TaqMan PCR in patients hospitalized with acute kidney injury. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 79:166-170.
- Oldal M, Németh V, Madai M, Pinter R, Kemenesi G, Dallos B, Kutas A, Sebok J, Horvath G, Banyai K, Jakab F. 2014b. Serosurvey of pathogenic Hantaviruses among forestry workers in Hungary. *Int J Occup Med Environ Health.* 27:766-773.
- Olsson GE, Leirs H, Henttonen H. 2010. Hantaviruses and their hosts in Europe: Reservoirs here and there, but not everywhere? *Vector Borne Zoonotic Dis.* 10:549-561.
- Oncul O, Atalay Y, Onem Y, Turhan V, Acar A, Uyar Y, Caglayik DY, Ozkan S, Gorenek L. 2011. Hantavirus infection in Istanbul, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 17:303-304.
- Padula PJ, Colavecchia SB, Martinez VP, Gonzalez Della Valle MO, Edelstein A, Miguel SDL, Russi J, Morea Riquelme J, Colucci N, Almiron M, Rabinovich RD. 2000. Genetic diversity, distribution, and serological features of Hantavirus infection in five countries in South America. *J Clin Microbiol.* 38:3029-3035.
- Paragas J, Endy TP. 2006. Viral agents of human disease: biosafety concerns. In: Flemming DO, Hunt DL, eds. *Biological safety; Principles and Practices.* 4th Ed. Washington DC (US): AMS Press. p. 179-207.
- Plyusnina A, Ibrahim IN, Plyusnin A. 2009. A newly recognized hantavirus in the Asian house rat (*Rattus tanezumii*) in Indonesia. *J Gen Virol.* 90:205-209.
- Plyusnina A, Ibrahim IN, Winoto I, Porter KR, Gotama IBI, Lundkvist A, Vaheri A, Plyusnin A. 2004. Identification of Seoul Hantavirus in *Rattus norvegicus* in Indonesia. *Scand J Infect Dis.* 36:356-359.
- Praseno, Nirwati H. 2008. Hantavirus infection in clinically suspected dengue fever patients. *Berkala Ilmu Kedokteran.* 40:132-135.
- Raboni SM, Rubio G, Borba LDE, Zeferino A, Skraba I, Goldenberg S, Dos Santos CN. 2005. Clinical survey of Hantavirus in southern Brazil and the development of specific molecular diagnosis tools. *Am J Trop Med Hyg.* 72:800-804.
- Reynes JM, Soares JL, Hue T, Bouloy M, Sun S, Kruy SL, Marie FFS, Zeller H. 2003. Evidence of the presence of Seoul virus in Cambodia. *Microbes Infect.* 5:769-773.
- Seitsonen E, Hynninen M, Kolho E, Kallio-Kokko H, Pettilä V. 2006. Corticosteroids combined with continuous veno-venous hemodiafiltration for treatment of Hantavirus pulmonary syndrome caused by Puumala virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 25:261-266.
- Sendow I. 2013. *Bovine ephermal fever*, penyakit hewan manular yang terkait dengan perubahan lingkungan. *Wartazoa.* 23:76-83.
- Sironen T, Vaheri A, Plyusnin A. 2005. Phylogenetic evidence for the distinction of Saaremaa and Dobrava Hantaviruses. *Virol J.* 2:90-95.
- Suharti C, van Gorp EC, Dolmans WM, Groen J, Hadisaputro S, Djokomoeljanto RJ, D M E OA, van der Meer JW. 2009. Hantavirus infection during dengue virus infection outbreak in Indonesia. *Acta Med Indones.* 41:75-80.
- Sumibcay L, Kadjo B, Gu SH, Kang HJ, Lim BK, Cook JA, Song JW, Yanagihara R. 2012. Divergent lineage of a novel Hantavirus in the banana pipistrelle (*Neoromicia nanus*) in Côte d'Ivoire. *Virol J.* 9:34.
- Suwandono A, Nurhayati I, Parwati PIF, Rudiman, Wisaksana R, Kosasih H, Alisjahbana B. 2011. Perbandingan Nilai diagnostik trombosit, leukosit, antigen NS1 dan antibodi IgM antidengue. *J Indonesia Med Assoc.* 61:362-332.
- Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist Å, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. 2003. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis.* 3:653-661.
- Weiss S, Witkowski PT, Auste B, Nowa K, Weber N, Fah J, Mombouli JV, Wolfe ND, Drexler JF, Drosten C, et al. 2012. Hantavirus in bat, Sierra Leone. *Emerg Infect Dis.* 18:159-161.
- Wibowo. 2010. Epidemiologi Hantavirus di Indonesia. *Bul Penelitian Kesehatan.* Supl:44-49.
- Willemann MCA, Oliveira S V. 2014. Risk factors associated with Hantaviriosis fatality: A regional analysis from a case-control study in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 47:47-51.
- Yashina LN, Patrushev NA, Ivanov LI, Slonova RA, Mishin VP, Kompanez GG, Zdanovskaya NI, Kuzina II, Safronov PF, Chizhikov VE, et al. 2000. Genetic diversity of Hantaviruses associated with hemorrhagic fever with renal syndrome in the far east of Russia. *Virus Res.* 70:31-44.
- Zeimes CB, Olsson GE, Ahlm C, Vanwambeke SO. 2012. Modelling zoonotic diseases in humans: Comparison of methods for Hantavirus in Sweden. *Int J Health Geogr.* 11:39.
- Zhang YZ, Xiao DL, Wang Y, Wang HX, Sun L, Tao XX, Qu YG. 2004. The epidemic characteristics and preventive measures of hemorrhagic fever with syndromes in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 25:466-469.
- Zhang YZ, Zou Y, Fu ZF, Plyusnin A. 2010. Hantavirus infections in humans and animals, China. *Emerg Infect Dis.* 16:1195-1203.