

DETEKSI VIRUS HEPATITIS E (HEV) DAN HANTAVIRUS PADA BINATANG RESERVOIR (TIKUS) YANG TERSEBAR DI KABUPATEN KLATEN DAN KENDAL, PROVINSI JAWA TENGAH

Arief Mulyono✉, Tika Fiona Sari, Ristiyanto, Bernardus Yuliadi, Edi Royandi, Ayu Pradipta
Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Vektor dan Reservoir Penyakit
Jl. Hasanudin No.123 Salatiga 50721, Jawa Tengah, Indonesia
Email : arief.munich@gmail.com

DETECTION OF HEPATITIS E VIRUS AND HANTAVIRUS IN ANIMAL RESERVOIRS (RATS) DISTRIBUTED IN KLATEN AND KENDAL DISTRICTS, CENTRAL JAVA PROVINCE

Naskah masuk : 11 Agustus 2019 Revisi I : 03 September 2019 Revisi II : 10 September 2019 Naskah diterima : 25 September 2019

Abstrak

Tikus adalah reservoir dan sumber penular mikroorganisme penyebab zoonosis pada manusia. Setidaknya 68 jenis virus penyebab zoonosis ditularkan oleh tikus, dua diantaranya adalah Virus Hepatitis E (HEV) dan Hantavirus. Deteksi HEV dan Hantavirus pada tikus dilakukan sebagai upaya kewaspadaan dini untuk mencegah terjadinya penularan kedua jenis virus tersebut ke manusia. Tujuan penelitian untuk mendeteksi dan menghitung presentase tikus positif HEV dan Hantavirus di Kabupaten Klaten dan Kendal, Provinsi Jawa Tengah. Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan desain potong lintang. Populasi penelitian adalah tikus di Kabupaten Klaten dan Kendal dan subyek penelitian adalah tikus yang ditangkap. Deteksi Hantavirus menggunakan uji ELISA, sedangkan deteksi HEV dilakukan dengan uji nested reverse transcription PCR (nested RT-PCR). Sebanyak 73 ekor tikus berhasil ditangkap yang terdiri dari dua genus dan empat spesies, yaitu Rattus norvegicus, R. tanezumi, R. tiomanicus and Bandicota indica. Tikus yang terinfeksi HEV dengan persentase masing-masing 3,7% dan 41,3%. Namun demikian, tikus dengan seropositif Hantavirus hanya dideteksi di Kabupaten Kendal, yaitu 20,5%. Perlu dilakukan pengendalian tikus untuk pencegahan penularan HEV dan Hantavirus.

Kata Kunci : HEV, Hantavirus, Klaten, Kendal

Abstract

Rats are animal reservoirs and harbours of several zoonotic pathogens diseases in humans. At least, there are 68 viruses of zoonotic agents that can be transmitted by rats. Two common types of viruses attacking humans are Hepatitis E virus (HEV) and Hantavirus. Early detection of those viruses is fundamentally required in order to prevent disease transmissions to humans. The aim of the study was to detect and count the percentage of rats infected by HEV and Hantavirus in Kendal and Klaten Districts, Central Java Province. The research design used in this study was descriptive design with cross-sectional approach. The target population was rats distributed in Klaten and Kendal Districts. In addition, the research subject was trapped rats. Detection of Hantavirus was carried out using ELISA method and detection of HEV was conducted using nested reverse transcription PCR (nested RT-PCR). A total of 73 rats was successfully captured consisting of 2 genus and 4 species e.g. Rattus norvegicus, R. tanezumi, R. tiomanicus and Bandicota indica. The trapped rats infected by HEV were 3.7% and 41.3% for Klaten and Kendal, respectively. However, the seropositive of Hantavirus was only found in Kendal District (20.5%). Rat control is necessary to prevent transmission of HEV and Hantavirus.

Keyword : HEV, Hantavirus, Klaten, Kendal

PENDAHULUAN

Tikus adalah inang reservoir dan sumber penular berbagai jenis mikroorganisme penyebab zoonosis pada manusia. Lebih kurang 68 jenis virus telah terdeteksi dan teridentifikasi pada berbagai spesies tikus (Angela et al., 2012). Dua diantaranya adalah Virus Hepatitis E (HEV) dan Hantavirus.

Virus Hepatitis E merupakan genus *Hepevirus* dari kelompok keluarga *Hepeviridae*. Diperkirakan infeksi HEV pada manusia di seluruh dunia setiap tahunnya mencakup 3 juta kasus dengan 70.000 kematian (Guerra et al., 2017). *Case Fatality Rate* (CFR) akibat infeksi HEV pada remaja dan orang dewasa berkisar antara 0,5 – 3% (Kamar et al., 2014), sedangkan pada wanita hamil dapat mencapai 30% (Pérez-Gracia et al., 2017).

Virus Hepatitis E dibagi menjadi empat genotipe. Genotipe 1 dan 2 dilaporkan hanya menginfeksi manusia, sedangkan genotipe 3 dan 4 bersifat zoonosis. Genotipe-genotipe tersebut selain menginfeksi manusia, juga banyak dideteksi pada hewan mamalia seperti rusa, babi, babi hutan, rubah dan tikus. Penularan HEV genotipe 1 dan 2 terutama melalui air yang terkontaminasi feces manusia, sedangkan genotipe 3 dan 4 melalui air yang terkontaminasi kotoran hewan atau kontak langsung dengan hewan yang terinfeksi (Kamar et al., 2014).

Hantavirus merupakan virus anggota keluarga *Bunyaviridae*. Saat ini, sebanyak 90 jenis Hantavirus telah teridentifikasi dan 22 jenis diantaranya bersifat patogenik pada manusia (Vaheiri et al., 2013). Infeksi virus ini dilaporkan sebagai salah satu zoonosis yang penyebarannya paling luas di dunia dan kasusnya cenderung mengalami peningkatan dalam 10 tahun terakhir (Manigold & Vial, 2014). Secara garis besar manifestasi klinis infeksi hantavirus dibagi dua, yaitu *Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome* (HFRS) dan *Hantavirus Pulmonary Syndrome* (HPS). Infeksi HFRS tersebar luas di seluruh dunia, sedangkan HPS hanya ditemukan di Benua Amerika. *Case Fatality Rate* infeksi hantavirus berkisar antara 1 – 50% (Zupanc et al., 2015; Kruger et al., 2015). Penyakit ini ditularkan ke manusia melalui udara yang terkontaminasi oleh kotoran maupun cairan tikus terinfeksi (Ermonval et al., 2016).

Penelitian ini bertujuan untuk mendeteksi dan menghitung persentase tikus terinfeksi HEV dan Hantavirus di Kabupaten Klaten dan Kendal. Deteksi keberadaan HEV dan Hantavirus pada tikus sangat diperlukan untuk memetakan faktor risiko penularannya ke manusia.

BAHAN DAN METODE

Desain, Subyek dan Lokasi Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang. Populasi penelitian adalah tikus domestik dan peridomestik dengan subyek penelitian adalah tikus yang ditangkap pada dua lokasi tersebut. Penelitian dilakukan pada dua lokasi, yaitu Desa Towangsan, Kecamatan Gantiwarno, Kabupaten Klaten pada Bulan November 2018 dan di Kelurahan Kalibuntu Wetan, Kecamatan Kendal, Kabupaten Kendal pada Bulan Maret sampai April 2019 (Gambar 1).

Penangkapan Tikus

Penangkapan tikus dilakukan selama 3 hari 2 malam di setiap lokasi. Sebanyak 100 perangkap hidup digunakan pada penelitian ini yang disebar di dalam dan di luar rumah. Setiap rumah dipasang 2 perangkap. Pemasangan di luar rumah dengan ketentuan 1 perangkap untuk area dengan luas 10 m². Tikus yang ditangkap diidentifikasi secara morfologi dan morfometri berdasarkan kunci identifikasi tikus di Jawa (Suyanto, 2006). Karakter morfologi meliputi warna dan jenis rambut, warna ekor, sisik dan rambut pada ekor. Karakter morfometri meliputi bobot badan, panjang total, panjang ekor, panjang telapak kaki belakang, panjang telinga, bentuk dan ukuran tengkorak, serta jumlah puting susu pada tikus betina.

Pengambilan Darah, Koleksi Serum dan Hati Tikus

Pengambilan darah tikus dilakukan secara *intra-cardial* dengan spuit 3 ml. Sebelum diambil darahnya tikus dianestesi terlebih dahulu menggunakan ketamin dan xylasin. Darah yang diambil kurang lebih 3 ml untuk setiap tikusnya. Pemisahan serum dilakukan dengan mesin *centrifuge* darah dalam vacutainer pada kecepatan 3000 rpm selama 5 menit. Serum yang terbentuk diambil dengan menggunakan mikro pipet ukuran 1000 ml dan dimasukkan dalam *crytube* 2 ml steril. Serum disimpan pada suhu 4 – 8 °C. Pengambilan sampel hati dilakukan dengan melakukan pembedahan. Hati diambil kurang lebih 500 mg dan dimasukkan ke dalam *crytube* 2 ml steril. Ditambahkan RNA later sampai semua sampel terendam. Sampel hati disimpan pada suhu 4 – 8 °C.

Uji ELISA untuk Deteksi Hantavirus

Deteksi Hantavirus dengan teknik Elisa ELISA menggunakan kit merk *ExpressBio*. Cara kerja

pemeriksaan ELISA sebagai berikut: Serum tikus diencerkan dengan perbandingan 1:50 (5 μ L serum ditambahkan 245 μ L *serum diluen*). Setiap sumuran *plate* ELISA diisi dengan serum yang telah diencerkan sebanyak 100 μ L. Setiap sampel diisikan pada 2 sumuran, strip (+) dan (-). Sisakan 4 sumuran *plate* untuk kontrol positif dan negatif. *Plate* ditutup dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 45 menit. *Plate* dicuci dengan larutan pencuci sebanyak 5 kali. Ditambahkan larutan konjugat pada setiap sumuran sebanyak 100 μ L dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 45 menit. Setelah itu dilakukan pencucian sebanyak 5 kali. ABTS peroksidase substrat ditambahkan ke dalam setiap sumuran *plate* sebanyak 100 μ L dan diinkubasi pada suhu ruang (20 – 35°C) selama 30 menit. Larutan *stop solution* ditambahkan pada masing-masing sumuran sebanyak 25 μ L. Pembacaan hasil dengan ELISA *reader* pada panjang gelombang 405 nm. Sampel dikatakan positif jika selisih *Optical Density* (OD) antara sumuran (+) dan (-) $\geq 0,300$.

Nested RT-PCR untuk Deteksi HEV

Proses deteksi HEV dimulai dengan isolasi RNA virus dari spesimen hati menggunakan *RNeasy mini kit Qiagen®*. Cara kerja mengikuti intruksi pembuat reagen. Teknik *nested RT-PCR* digunakan pada penelitian ini.

PCR tahap pertama menggunakan kit *one-step RT-PCR invitrogen*. Susunan primer yang digunakan adalah: HEV-cs (5'-TCG CGC ATC ACM TTY TTC CAR AA-3'); dan HEV-cas (5'GCC ATG TTC CAG ACD GTR TTC CA-3'), dengan produk amplifikasi 469 – 472 bp. Pengaturan PCR tahap pertama sebagai berikut: *reverse transcriptase* : 50°C (30 detik), *hot start*: 95°C 2 menit, *cycle step* 34 cycle: 94°C (15 detik) 55°C (30 detik) 68°C (45 detik), *final extention*: 68°C (10 menit), *hold* 4°C (~) (John, et al., 2010).

HASIL

A. Spesies Tikus

Total tikus yang berhasil ditangkap pada penelitian ini berjumlah 73 ekor, yang terdiri 27 (37%) ekor dari Kabupaten Klaten dan 46 (63%) ekor dari Kabupaten Kendal (Tabel 1). Hasil identifikasi menunjukkan sebanyak 4 spesies tikus yang ditemukan di kedua kabupaten tersebut, yaitu *Rattus tanezumi*, *R. tiomanicus*, *R. novvergicus* dan *Bandicota indica*. Tikus yang ditangkap di Kabupaten Klaten didominasi oleh *R. tanezumi* (81,5%; 22/27) diikuti dengan *R. tiomanicus* (14,8%; 4/27) dan *B. indica* (3,7%; 1/27). Adapun di Kabupaten Kendal, *R. novvergicus* (67,4%; 31/46) lebih banyak yang ditangkap dibandingkan dengan



Gambar 1. Lokasi penelitian di Kabupaten Klaten tahun 2018 dan Kabupaten Kendal tahun 2019

R. tanezumi (32,6%; 15/46). Spesies *B. indica* tidak dijumpai pada pemasangan perangkap di Kabupaten Kendal..

B. Sampel positif HEV dan Hantavirus

Secara garis besar, hasil deteksi HEV pada dua lokasi tersebut lebih tinggi dibandingkan Hantavirus, masing-masing 27,4% (20/73) dan 20,5% (15/73) (Tabel 1). Berdasarkan hasil ELISA, seropositif Hantavirus tidak terdeteksi pada tikus-tikus yang ditangkap di Kabupaten Klaten (Tabel 1). Sebaliknya, sekitar 32,6% (15/46) tikus yang ditangkap di Kabupaten Kendal menunjukkan hasil seropositif terhadap Hantavirus. Berdasarkan spesiesnya, jumlah *R. norvegicus* (41,9%; 13/31) yang positif secara serologis lebih banyak dibandingkan dengan *R. tanezumi*. Hasil uji serologis ini sesuai

dengan hasil uji nested RT-PCR yang digunakan untuk mendeteksi HEV. Persentase tikus-tikus yang terinfeksi HEV di Kabupaten Klaten cukup rendah (3,7%; 1/27) dan hanya ditemukan pada 1 ekor tikus, yaitu *R. tanezumi*. Persentase yang tinggi diperoleh dari tikus-tikus yang ditangkap di Kabupaten Kendal. Sebanyak 38,7%; (12/31) *R. norvegicus* dan 46,7%; (7/15) *R. tanezumi* terinfeksi HEV. Hasil ini mengindikasikan bahwa Kabupaten Kendal memiliki risiko penularan yang tinggi dibandingkan dengan Kabupaten Klaten.

C. Infeksi Ganda Hantavirus dan HEV

Infeksi ganda Hantavirus dan HEV pada penelitian ini ditemukan pada *R. norvegicus* dan *R. tanezumi* yang ditangkap di Kabupaten Kendal (Tabel 2)..

Tabel 1. Jumlah tikus tertangkap dan hasil pemeriksaan HEV dan Hantavirus di Kabupaten Klaten tahun 2018 dan Kabupaten Kendal tahun 2019

Lokasi Penelitian	Spesies	Jumlah (ekor)	Pemeriksaan (n/N) HEV	Hantavirus
Klaten	<i>Rattus tanezumi</i>	22	1/22 (4,5%)	0/22 (0%)
	<i>Rattus tiomanicus</i>	4	0/4 (0%)	0/4 (0%)
	<i>Bandicota indica</i>	1	0/1 (0%)	0/1 (0%)
	Sub total	27	1/27 (3,7%)	0/27 (0%)
Kendal	<i>Rattus norvegicus</i>	31	12/31 (38,7%)	13/31 (41,9%)
	<i>Rattus tanezumi</i>	15	7/15 (46,7%)	2/15 (13,3%)
	Sub total	46	19/46 (41,3%)	15/46 (32,6%)
	Total	73	20/73 (27,4%)	15/73 (20,5%)

Keterangan :

n = jumlah positif

N = jumlah diperiksa

Tabel 2. Infeksi ganda Hantavirus dan HEV pada tikus tertangkap di Kabupaten Klaten tahun 2018 dan Kabupaten Kendal tahun 2019

Lokasi Penelitian	Spesies	Jumlah (ekor)	Pemeriksaan (n/N) Hantavirus dan HEV
Klaten	<i>Rattus tanezumi</i>	22	0 /22 (0%)
	<i>Rattus tiomanicus</i>	4	0 /4 (0%)
	<i>Bandicota indica</i>	1	0/1 (0%)
	Sub total	27	0/27 (0%)
Kendal	<i>Rattus norvegicus</i>	31	2/31 (6,5%)
	<i>Rattus tanezumi</i>	15	1/15 (6,6%)
	Sub total	46	3/46 (6,5%)
	Total	73	3/73 (4,1%)

Keterangan :

n = jumlah positif

N = jumlah diperiksa

PEMBAHASAN

Tikus yang berhasil ditangkap dalam penelitian ini adalah tikus domestik (*R. norvegicus* dan *R. tanezumi*) serta tikus peridomestik (*R. tiomanicus* dan *B. indica*). Tikus rumah, *R. tanezumi* dominan di Kabupaten Klaten. Hasil ini sama seperti penelitian yang telah dilakukan sebelumnya pada tahun 2006 dan 2010 di Kabupaten Klaten (Wahyuni & Yuliadi, 2014; Handayani & Ristiyanto, 2008). Berbeda dengan Kabupaten Klaten, di Kabupaten Kendal *R. norvegicus* lebih dominan dibandingkan dengan *R. tanezumi*. Dominasi *R. norvegicus* terhadap jenis tikus lainnya biasa terjadi di lingkungan perkotaan yang padat dan sanitasi yang buruk (Costa et al., 2014). Lokasi penelitian di Kabupaten Kendal merupakan daerah perkotaan padat penduduk.

Analisis laboratorium menunjukkan bahwa HEV berhasil dideteksi pada *R. norvegicus* dan *R. tanezumi*, akan tetapi tidak dijumpai pada *R. tiomanicus* dan *B. indica*. Infeksi HEV pada *R. norvegicus* merupakan catatan baru di Indonesia. Virus Hepatitis E terdeteksi pada tikus got, *R. norvegicus* pertama kali dilaporkan di Hamburg Jerman pada tahun 2010 (Johne et al., 2010). Setelah itu, beberapa publikasi menyebutkan bahwa populasi *R. norvegicus* dilaporkan di Amerika Serikat, China, Vietnam dan daratan Eropa juga terinfeksi secara alami oleh HEV (Ryll et al., 2017). Spesies tikus lainnya dari genus *Rattus* yang telah dilaporkan sebagai reservoir HEV adalah tikus rumah *R. tanezumi*, *R. rattoides losea*, *R. flavipectus*, dan *R. rattus hainanus* (Mulyanto et al., 2013; Li et al., 2013). Tikus wirok, *B. indica* sebelumnya telah dilaporkan positif secara serologi terhadap HEV di China (Li et al., 2013).

Persentase *R. norvegicus* positif HEV pada penelitian ini sebesar 38,7%. Hasil ini merupakan persentase tertinggi yang pernah dilaporkan di dunia. Persentase *R. norvegicus* positif HEV di beberapa negara berkisar antara 12,4 – 20,2% (Ryll et al., 2017; He et al., 2018; Murphy et al., 2019). Seperti *R. norvegicus*, persentase *R. tanezumi* positif HEV di Kabupaten Kendal juga merupakan persentase tertinggi yang pernah dilaporkan (46,7%), sedangkan di Kabupaten Klaten 3,7% (1/27). Hasil penelitian yang dilakukan di beberapa wilayah di China menunjukkan persentase *R. tanezumi* positif HEV antara 0 - 9,5% (He et al., 2018). Persentase tikus positif terinfeksi HEV sangat bervariasi pada setiap wilayah. Besarnya persentase tikus positif terinfeksi HEV dipengaruhi oleh kondisi sanitasi lingkungan. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terdapat hubungan korelasi antara kondisi sanitasi lingkungan dengan besaran persentase tikus positif HEV. Sanitasi lingkungan yang buruk akan meningkatkan persentase tikus terinfeksi HEV (Mulyanto et al., 2013; Li et al., 2013).

Tikus dari subfamili murinae merupakan reservoir penting HEV. Infeksi HEV pada inang reservoir tidak menimbulkan gejala, akan tetapi inang reservoir akan mengeluarkan HEV lewat kotorannya dalam jumlah yang banyak (Kamar et al., 2014). Kotoran tikus yang mengandung HEV akan menjadi sumber penular ke sesama tikus dan mamalia yang lain termasuk manusia. Kasus infeksi Virus Hepatitis E yang berasal dari tikus pada manusia telah dilaporkan di Hongkong (Sridhar, et al., 2018).

Infeksi Hantavirus pada penelitian ini berhasil dideteksi pada *R. norvegicus* dan *R. tanezumi* yang ditangkap di Kabupaten Kendal. Persentase *R. norvegicus* positif Hantavirus sebesar 41,9% dan *R. tanezumi* 13,3%. Tikus got *R. norvegicus* dan tikus rumah *R. tanezumi* merupakan reservoir utama Hantavirus di lingkungan domestik. Tikus rumah *R. tanezumi* dilaporkan bertanggung jawab atas penularan Hantavirus di daerah perkotaan maupun pedesaan sedangkan *R. norvegicus* dikaitkan dengan penularan Hantavirus di wilayah perkotaan (Blasdell et al., 2011). Tikus got *R. norvegicus* adalah inang alamiah Virus Seoul (SEOUV) yang merupakan salah satu jenis Hantavirus penyebab HFRS, sedangkan *R. tanezumi* telah terkonfirmasi sebagai inang Virus Seoul, Virus Serang, dan Virus Jurong (Plyusnina et al., 2009; Johansson et al., 2010). Virus Seoul dilaporkan telah terdistribusi diseluruh dunia, utamanya menginfeksi manusia di Asia Timur dan Asia Tenggara, serta secara sporadis menginfeksi manusia di belahan dunia yang lain (Jonsson et al., 2010; Zhang et al., 2010; Reynes et al., 2017), sedangkan Virus Serang (SERV) dan Virus Jurong sampai saat ini belum dilaporkan menginfeksi manusia. Virus Serang dan Virus Jurong merupakan varian dari Virus Seoul.

Infeksi ganda Hantavirus dan HEV ditemukan pada *R. norvegicus* dan *R. tanezumi* yang ditangkap di Kabupaten Kendal, walaupun persentasenya kecil. Multipel infeksi lebih dari satu patogen pada tikus telah dilaporkan di beberapa negara, akan tetapi belum ada laporan infeksi ganda Hantavirus dan HEV. Multipel infeksi Hantavirus, *Leptospira*, dan *Babesia* dilaporkan pada *Apodemus flavicollis* di Kroasia (Tadin et al., 2012). Infeksi ganda Hantavirus, *Leptospira* dan *Bartonella* spp. pada *R. norvegicus* juga telah dilaporkan di Brazil (Costa, et al., 2014). Tikus dengan multipel infeksi akan memberikan ancaman yang lebih besar karena ada kemungkinan untuk menularkan lebih dari satu patogen ke manusia dan menyebabkan penyakit (Tadin et al., 2012). Diketemukannya Hantavirus dan HEV pada *R. norvegicus* dan *R. tanezumi* secara bersamaan dalam satu waktu menunjukkan adanya potensi penularan kedua

jenis virus tersebut ke manusia di lokasi penelitian. Upaya preventif dan promotif perlu dilakukan untuk pencegahan terjadinya penularan.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Tikus-tikus yang tersebar di luar dan di dalam rumah berpotensi sebagai sumber penularan yang efektif untuk HEV dan Hantavirus. Persentase hasil pemeriksaan positif yang tinggi pada tikus-tikus yang ditangkap di Kabupaten Kendal menempatkan kabupaten ini memiliki risiko yang tinggi terhadap penularan penyakit HEV dan Hantavirus. Begitu pula di Kabupaten Klaten, walaupun persentase hasil positifnya rendah, tetap perlu waspada untuk risiko penularan kedua penyakit tersebut.

Saran

Perlu dilakukan studi lanjutan dengan memperluas cakupan daerah penelitian dan pemasangan perangkap yang lebih lama, untuk memperoleh informasi penyebaran tikus sebagai reservoir HEV dan Hantavirus lebih komprehensif. Studi tersebut dapat diteruskan dengan analisis molekular untuk melihat genotipe virus yang bersirkulasi di daerah tersebut. Hasil studi tersebut dapat digunakan pemerintah setempat untuk menentukan strategis pemberantasan dan pencegahan penyakit HEV dan infeksi hantavirus dengan lebih efektif.

KONTRIBUSI PENULIS

Kontribusi setiap penulis dalam artikel ini adalah sebagai berikut: AM dan TFS sebagai **kontributor utama yang** bertanggung jawab dalam perumusan atau evolusi tujuan dan tujuan penelitian menyeluruh. RR, BY, ER, dan AY sebagai **kontributor pendukung** bertanggung jawab dalam pengembangan atau perancangan metodologi serta melakukan penelitian khususnya melakukan eksperimen, atau pengumpulan data.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih diberikan kepada Badan Litbang Kemenkes yang telah memberikan dana untuk penelitian ini. Ucapan terimakasih juga kami ucapkan kepada Dinas Kesehatan Kabupaten Klaten dan Kendal yang telah membantu pelaksanaan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Angela L, David H, Thomas S, Cryan P, Amy G, Pulliam JR, et al., 2012. A comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic A comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses: are bats special? *Proc Biol Sci.* 2013; 280(1756):20122753.
- Blasdell K, Cosson JF, Chaval Y, Herbreteau V, Douangboupha B, Jittapalapong S, et al., 2011. Rodent-borne hantaviruses in Cambodia, Lao PDR, and Thailand. *EcoHealth.* 2011; 8(4): 432–443.
- Costa F, Porter FH, Rodrigues G, Farias H, de Faria MT, Wunder E a, et al., 2014. Infections by *Leptospira interrogans*, Seoul virus, and *Bartonella* spp. among Norway rats (*Rattus norvegicus*) from the urban slum environment in Brazil. *Vector borne and zoonotic diseases:* 2014; 14(1): 33–40.
- Costa F, Ribeiro GS, Felzemburgh RDM, Santos N, Reis RB, Santos AC, et al. Influence of Household Rat Infestation on *Leptospira* Transmission in the Urban Slum Environment. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2014; 8(12):e3338.
- Ermonval M, Baychelier F, Tordo N. What do we know about how hantaviruses interact with their different hosts? *Viruses.* 2016; 8(8): e223.
- Guerra JAAA, Kampa KC, Morsoletto DGB, Junior AP, Ivantes CAP. Hepatitis E: A Literature Review. *J Clin & Transl Hepatology.* 2017; 5(4):376-383.
- Handayani FD, Ristiyanto R. Rapid Assessment Inang Reservoir Leptospirosis di Daerah Pasca Gempa Kecamatan Jogonalan, Kabupaten Klaten, Jawa Tengah. *Bul.Penel.Kes.* 2008; 36(1): 1–9.
- He W, Wen Y, Xiong Y, Zhang M, Cheng M, Chen Q, The prevalence and genomic characteristics of hepatitis e virus in murine rodents and house shrews from several regions in China. *BMC Veterinary Research.* 2018;14(1): 1–13.
- Johansson P, Yap G, Low H-T, Siew C-C, Kek R, Ng L-C, et al., Molecular characterization of two hantavirus strains from different *rattus* species in Singapore. *Virology journal.* 2010; 7: 15.
- Johne R, Plenge-Bönig A, Hess M, Ulrich RG, Reetz J, Schielke A. Detection of a novel hepatitis E-like virus in faeces of wild rats using a nested broad-spectrum RT-PCR. *J General Virology.* 2010; 91(3): 750–758.

- Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23(2): 412–441.
- Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(1): 116–138.
- Kruger DH, Figueiredo LTM, Song JW, Klempa B. Hantaviruses-Globally emerging pathogens. *J Clin Virol.* 2015; 64: 128–136.
- Li W, Guan D, Su J, Takeda N, Wakita T, Li TC, et al. High prevalence of rat hepatitis E virus in wild rats in China. *Veterinary Microbiology.* 2013; 165(3–4): 275–280.
- Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: Epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Medical Weekly.* 2014; 144: 1–10.
- Mulyanto, Depamede SN, Sriasih M, Takahashi M, Nagashima S, Jirintai S, et al. Frequent detection and characterization of hepatitis E virus variants in wild rats (*Rattus rattus*) in Indonesia. *Archives of Virology.* 2013;158(1): 87–96.
- Murphy EG, Williams NJ, Jennings D, Chantrey J, Verin R, Grierson S, et al. First detection of Hepatitis E virus (Orthohepevirus C) in wild brown rats (*Rattus norvegicus*) from Great Britain. *Zoonoses and Public Health.* 2019; 66(6): 686–694.
- Pérez-Gracia MT, Suay-García B, Mateos-Lindemann ML, 2017. Hepatitis E and pregnancy: current state. *Reviews in Medical Virology.* 2017; 27(3): 1–8.
- Plyusnina A, Ibrahim IN, Plyusnin A. A newly recognized hantavirus in the Asian house rat (*Rattus tanezumi*) in Indonesia. *Journal of General Virology.* 2009; 90(1): 205–209.
- Reynes J-M, Carli D, Bour J-B, Boudjeltia S, Dewilde A, Gerbier G, et al. Seoul Virus Infection in Humans, France, 2014–2016. *Emerg Infect Diseases.* 2017; 23(6): 973–977.
- Ryll R, Bernstein S, Heuser E, Schlegel M, Dremsek P, Zumpe M, et al. Detection of rat hepatitis E virus in wild Norway rats (*Rattus norvegicus*) and Black rats (*Rattus rattus*) from 11 European countries. *Veterinary Microbiology.* 2017; 208: 58–68.
- Sridhar S, Yip CCY, Wu S, Cai J, Zhang AJX, Leung KH, et al. Rat hepatitis E virus as cause of persistent hepatitis after liver transplant. *Emerging Infectious Diseases.* 2018; 24(12): 2241–2250.
- Suyanto A. Lipi-Seri Panduan Lapangan: Rodent di Jawa, Bogor: Pusat Penelitian Biologi LIPI; 2006.
- Tadin A, Turk N, Korva M, Margaletić J, Beck R, Vucelja M, et al. Multiple co-infections of rodents with hantaviruses, *Leptospira*, and *Babesia* in Croatia. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.).* 2012 12(5): 388–92.
- Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, Sironen T, Henttonen H, Mäkelä S, et al., 2013. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nature Reviews Microbiology.* 2013; 11(8): 539–550.
- Wahyuni S, Yuliadi B. Spot Survey Reservoir *Leptospirosis* Di Beberapa Kabupaten Kota Di Jawa Tengah. *Vektora.* 2014; 2: 140–148.
- Zhang Y-Z, Zou Y, Fu ZF, Plyusnin A. Hantavirus Infections in Humans and Animals, China. *Emerging Infectious Diseases.* 2010; 16(8): 1195–1203.
- Zupanc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 21S: e6–e16.

