

**CHIKUNGUNYA VIRUS REVIEW**

**REVIEW VIRUS CHIKUNGUNYA**

**Grenshannya Anasthasya Pua<sup>1)\*</sup>, Fatimawali<sup>1)</sup>, Irma Antasionasti<sup>1)</sup>**

<sup>1)</sup>Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado, 95115

\*18101105047@student.unsrat.ac.id

**ABSTRACT**

*Chikungunya is a virus belonging to the family Togaviridae and genus Alphavirus which was first isolated in Tanzania in 1953. This virus transmission by mosquito vectors, namely Aedes aygepti and Aedes albopictus. Indonesia itself is included as the country that has the largest burden of Chikungunya in Southeast Asia. Symptoms caused by this viral infection are severe enough to cause temporary paralysis and prolonged joint pain. Chikungunya virus drugs and vaccines are not yet officially available and are licensed only in the form of symptomatic treatment that can be given to reduce symptoms. Research and development of Chikungunya virus treatment and vaccines are currently being developed to control the spread of the Chikungunya virus.*

**Keywords :** *Chikungunya virus, transmission, symptoms, symptomatic, treatment, vaccine.*

**ABSTRAK**

Virus Chikungunya merupakan virus yang termasuk dalam famili *Togaviridae* dan genus *Alphavirus* yang pertamakali diisolasi di Tanzania pada tahun 1953. Virus ini ditransmisikan oleh vektor nyamuk, yakni *Aedes aygepti* dan *Aedes albopictus*. Indonesia sendiri termasuk dalam negara yang mempunyai beban terbesar Chikungunya di Asia Tenggara. Gejala yang ditimbulkan akibat infeksi virus ini cukup berat sampai menyebabkan kelumpuhan sementara dan nyeri sendi berkepanjangan. Untuk pengobatan dan vaksin virus Chikungunya belum tersedia secara resmi dan berlisensi hanya berupa pengobatan simtomatik yang dapat diberikan untuk mengurangi gejala. Penelitian dan pengembangan akan obat dan vaksin virus Chikungunya sampai saat ini terus dikembangkan dengan tujuan untuk mengatasi penyebaran virus Chikungunya.

**Kata Kunci:** Virus Chikungunya, transmisi, gejala, simtomatik, pengobatan, vaksin.

## PENDAHULUAN

Chikungunya adalah penyakit *zoonosis* yang disebabkan oleh virus Chikungunya (CHIKV) dan dapat melumpuhkan serta melemahkan sendi manusia. Chikungunya terdaftar pada patogen prioritas Cetak Biru WHO ([https://www.who.int/cetak\\_biru/en/](https://www.who.int/cetak_biru/en/)) karena dalam 5 tahun terakhir peningkatan yang mengkhawatirkan dan belum pernah terjadi sebelumnya dalam penyebaran telah terjadi dengan kasus yang dilaporkan dari lebih dari 100 negara di seluruh Amerika, Afrika, Eropa, dan Asia (Vairo *et al.*, 2019). Indonesia sendiri di Asia tenggara merupakan negara yang memiliki beban Chikungunya terbesar dikarenakan wabah ini terjadi secara teratur selama hampir setengah abad (Pramestuti *et al.*, 2021).

### I. GENOM VIRUS

Virus Chikungunya termasuk dalam famili *Togaviridae* dan genus *Alphavirus*. Virus ini memiliki virion yang berdiameter 70nm, kuran genom 11,8 Kb, dan merupakan virus RNA positif berselubung yang memiliki simetri ikosahedral (Solignat *et al.*, 2009). Pada tahun 1953, Chikungunya untuk pertama kalinya diisolasi dari Tanzania. Berdasarkan analisis pohon filogenetik dari sekuens gen E1 virus chikungunya diklasifikasikan menjadi 3 genotip, yaitu Afrika Barat, Afrika Timur-Tengah-Selatan (ECSA), dan Asia (Galan-Huerta *et al.*, 2015). Genotip tersebut merupakan genotip yang bertanggungjawab dalam menyebabkan epidemi di wilayahnya masing-masing, namun tidak untuk genotip ECSA yang telah ditemukan di Asia dalam beberapa tahun terakhir (Singh & Unni, 2011).

Virus Chikungunya terdiri atas 230 heterodimer glikoprotein transmembrane (E1 dan E2) yang berulang satu demi satu dan membentuk paku trimetrik pada permukaannya. 80 paku trimetrik ditemukan pada permukaan virion dewasa. Beberapa peptida kecil juga, yaitu E3 dan 6K ada pada struktur virus ini. E3 sendiri berfungsi untuk berinteraksi dengan glikoprotein E2, membentuk paku, dan mengarahkan protein struktural ke retikulum endoplasma untuk memastikan perikatan yang tepat (Lum *et al.*, 2015). Disisi lain, 6K terlibat dalam proses perakitan itu sendiri dan yang membentuk virus, serta membentuk kanal ion selektif pada *Alphavirus* (Melton *et al.*, 2002). Pada Chikungunya juga terdapat protein non struktural yang berperan dalam proses replikasi virus. Protein non struktural tersebut terdiri atas nsP1 yang bertanggungjawab dalam inisiasi sintesis RNA dan RNA *capping*, nsP2 yang bertanggungjawab pada aktivitas protease dan RNA *helicase*, nsP3 dalam pembentukan dan lokalisasi kompleks replikasi yang melibatkan 3 domain, dan nsP4 yang memediasi aktivitas *RNAdependent-RNAPolymerase* (RdRp) yang penting untuk replikasi dan sintesis genom virus Chikungunya (Chen *et al.*, 2002).

### II. EPIDEMIOLOGI

Chikungunya pertama kali diidentifikasi pada tahun 1952 di Tanzania, Afrika. CHIKV diisolasi pertama kali dari serum seorang pasien demam. Sekarang ini CHIKV masih menjadi perhatian Otoritas Kesehatan di seluruh dunia (Hoque *et al.*, 2021). Infeksi yang disebabkan oleh virus yang dibawa oleh *arthropoda* ini, pertama kali dilaporkan di Afrika dan kemudian secara

khusus wabah ini sekarang banyak ditemui pada daerah tropis seperti Asia Tenggara juga di Kepulauan Pasifik Barat (Navqi *et al.*, 2017). Indonesia wabah Chikungunya ini pertama kali dilaporkan pada tahun 1982 dan sampai saat ini provinsi yang pernah melaporkan terjadinya wabah ini antara lain Sumatera Utara, Jawa Barat, Jawa Tengah, Bali, Kalimantan Barat, Aceh, Bangka, Sumatera Selatan, dan Sulawesi Utara (Pramesti *et al.*, 2021).

### III. TRANSMISI

Ada 2 siklus transmisi utama yang terlibat dalam virus Chikungunya, yaitu siklus domestik dan siklus silvatik. Siklus domestik merupakan siklus yang melibatkan manusia-nyamuk-manusia, sedangkan siklus silvatik melibatkan manusia-hewan-nyamuk. Dalam kasus siklus domestik, tubuh manusia berperan sebagai inang dan vektor nyamuk utama (*Aedes aygepti* dan *Aedes albopictus*) dalam siklus penularan di daerah perkotaan. Disisi lain dalam siklus silvatik primata liar dan nyamuk spesies hutan (*Aedes furcifer*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes taylor*, dan *Aedes africanus*) termasuk dalam siklus penularan dan umumnya ini terjadi di Afrika (Singh & Unni, 2011).

Diantara kedua siklus, siklus domestik merupakan siklus yang mendominasi dalam transmisi virus chikungunya dimana dalam beberapa tahun terakhir dilaporkan bahwa *Aedes aygepti* dan *Aedes albopictus* yang menyebabkan epidemi di banyak daerah. Kedua spesies tersebut dapat hidup berdampingan dengan manusia di daerah pedesaan maupun diperkotaan dan mempunyai kemampuan berkembang biak dalam air yang tergolong relatif bersih (Horwood *et al.*, 2015).

### IV. MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis atau gejala yang ditimbulkan ketika orang terinfeksi virus chikungunya meliputi sakit kepala, nyeri sendi dan nyeri otot, pembengkakan sendi, demam, ruam, bahkan sampai lumpuh sementara. Gejala chikungunya biasanya mulai terasa setelah pasien digigit oleh nyamuk yang membawa virus tersebut atau dapat dikatakan terinfeksi (Galan-Huerta *et al.*, 2015).

Meskipun akibat infeksi virus ini tidak mematikan, namun gejala yang ditimbulkan dapat bertahan selama berbulan-bulan atau bahkan lebih dari itu. Parahnya lagi bisa sampai menyebabkan nyeri sendi yang berkepanjangan. Orang yang beresiko penyakitnya lebih parah ketika terinfeksi ialah bayi yang baru lahir, lansia >65 tahun, dan orang dengan hipertensi, diabetes atau penyakit jantung (Rashad *et al.*, 2014).

### V. PENGOBATAN DAN VAKSIN

Sampai saat ini, tidak ada terapi atau vaksin anti-CHIKV berlisensi yang tersedia hanya perawatan paliatif yakni menggunakan analgesik, antipiretik, dan NSAID yang direkomendasikan untuk meringankan gejala seperti nyeri sendi dan demam. Disisi lain untuk pengendalian vektor tradisional yang

dilakukan hanya berhasil terbatas dalam pengendalian CHIKV, makanya kebutuhan yang signifikan untuk pengobatan atau vaksin CHIKV yang aman, efektif, dan ekonomis untuk mengurangi penyebaran virus dan membatasi beban penyakit sangat diutamakan (Abdelnabi *et al.*, 2015).

Sejumlah strategi terapi untuk memerangi CHIKV telah diselidiki. Sampai saat ini, ribavirin merupakan satu-satunya obat berlisensi *Food and Drug Administration* (FDA) yang telah diuji pada manusia dan dapat memberikan hasil positif pada pasien terinfeksi CHIKV (Silva & Dermody, 2017). Skrining *throughput* dari perpustakaan kimia dan sintesis obat perancang telah mengidentifikasi kandidat antivirus CHIKV yang menjanjikan (Das *et al.*, 2016). Terapi anti-CHIKV juga telah ditemukan atau dikembangkan untuk secara langsung menargetkan siklus replikasi virus, termasuk tahapan masuk, sintesis protein, replikasi genom, atau fungsi enzimatik (Abdelnabi *et al.*, 2015). Obat-obatan yang secara tidak langsung menargetkan faktor inang yang diperlukan untuk replikasi yang efisien juga telah diidentifikasi. Meskipun penemuan senyawa telah mendapatkan sejumlah antivirus CHIKV yang diduga mampu menginisiasi respons imun humoral serta mengontrol infeksi dan persistensi CHIKV, penggunaan antibodi monoklonal sebagai profilaksis atau terapi terhadap CHIKV dapat dapat ditawarkan sebagai alternatif juga untuk pengendalian CHIKV (Clayton, 2016). Lebih lanjut, dalam percobaan terapeutik pasca pajanan, antibodi monoklonal dapat melindungi tubuh bahkan ketika diberikan pada masa infeksi yang terlambat (Smith, 2016) dimana ditunjukkan bahwa

imunoterapi akan efektif untuk pengobatan infeksi CHIKV. Namun, strategi terbaik dan efektif untuk mencegah penyebaran CHIKV adalah vaksin. Buktinya adalah vaksin tunggal terhadap CHIKV dapat melindungi terhadap semua jenis CHIKV dan memberikan kekebalan seumur hidup, dan manusia adalah penjamu utama selama epidemi perkotaan, vaksinasi yang dilakukan dengan cepat pada populasi berisiko dapat mengurangi peningkatan epidemi. Selanjutnya, imunisasi wisatawan dan personel militer yang bepergian ke daerah endemik atau epidemi akan melindungi pelancong dan mengurangi impor virus ke populasi dalam negeri (Schwameis *et al.*, 2016).

Vaksin Chikungunya yang pernah dikembangkan ialah sebagai berikut.

1. Vaksin CHIKV hidup, yaitu strain 181/25 (juga disebut TSI-GSD-218), yang dikembangkan dengan melewati isolat klinis AF15561 secara ekstensif dalam kultur sel. Strain 181/25 tidak menunjukkan efek samping dalam uji klinis fase I (McClain *et al.*, 1998), dan meskipun sangat imunogenik dalam uji klinis fase II, namun sekitar 8% dari subjek mengalami efek samping artralgia ringan dan sementara (Edelman *et al.*, 2000).
2. Vaksin CHIKV/IRES, yaitu vaksin dari strain ECSA yang dilemahkan mengandung situs masuk ribosom internal (IRES) sebagai pengganti promotor subgenomik. Modifikasi ini menurunkan ekspresi protein struktural virus (Roy *et al.*, 2014), yang melemahkan replikasi dalam sel mamalia dan mencegah

replikasi dalam sel nyamuk, karena IRES tidak berfungsi dalam sel serangga (Plante *et al.*, 2011). Vaksin CHIKV/IRES aman, sangat imunogenik, dan manjur pada tikus dan NHP, namun Karena reversi merupakan masalah keamanan utama dengan vaksin hidup yang dilemahkan, vaksin CHIKV yang mengandung kombinasi strategi atenuasi dapat mengurangi reversi dan patogenisitas (Plante *et al.*, 2015).

3. Vaksin *Virus-Like Particles* (VLPs). Vaksin ini merupakan vaksin yang mengandung partikel mirip virus yang dihasilkan oleh ekspresi protein struktural dari CHIKV dimana dari plasmid ekspresi DNA ditransfusikan ke dalam sel manusia (Akahata *et al.*, 2010). Dalam uji coba fase I eskalasi tiga dosis, vaksin VLP aman, ditoleransi dengan baik, sangat imunogenik, dengan tingkat serokonversi 100% di semua kelompok dosis setelah imunisasi booster (Chang *et al.*, 2014), dan perlindungan silang terhadap beberapa galur CHIKV (Goo *et al.*, 2016). Meskipun vaksin VLP saat ini dalam uji klinis fase II (NCT02562482, *ClinicalTrials.gov*), kekhawatiran atas biaya dan efisiensi manufaktur telah mendorong strategi lain untuk menghasilkan VLP (Metz *et al.*, 2013).

Berbagai strategi vaksin CHIKV telah diselidiki, dengan banyak dalam studi praklinis dan klinis namun sampai sekarang belum ada vaksin yang secara resmi dan belisensi yang bisa digunakan . pendekatan vaksin CHIKV terbaru lainnya yang diselidiki dalam studi

praklinis termasuk partikel yang tidak aktif, subunit, dan vaksin vektor virus DNA dan rekombinan (Schwameis *et al.*, 2016). Meskipun kemajuan substansial telah dibuat dalam pengembangan vaksin CHIKV, sejumlah kesulitan harus diatasi. Karena epidemi CHIKV sebagian besar terjadi di negara berkembang, vaksin yang paling bermanfaat harus menginduksi respon imun yang kuat dan tahan lama dengan dosis tunggal dengan biaya rendah. Namun, meskipun vaksinasi adalah cara yang paling menjanjikan untuk melindungi orang-orang di daerah dengan CHIKV endemik, keseimbangan yang menantang antara keamanan vaksin, imunogenisitas, dan kendala produksi yang ekonomis dapat menghambat pengembangan dan perizinan vaksin CHIKV.

## KESIMPULAN

CHIKV adalah virus yang terus muncul dan menyebar, jutaan orang akan mengalami beban yang signifikan dari penyakit CHIKV kronis yang melumpuhkan. Virus ini ditransmisikan oleh vektor nyamuk, yaitu *Aedes aygepti* dan *Aedes albopictus*. Gejala yang diakibatkan oleh infeksi CHIKV bisa sampai berat, namun untuk pengobatan secara resmi dan vaksinnya belum tersedia dipasaran hanya pengobatan secara simptomatik untuk mengurangi gejalanya.

## DAFTAR PUSTAKA

Abdelnabi, R., Neyts, J., & Delang, L. (2015). Towards Antivirals Against

- Chikungunya Virus. *Antiviral Res.* 121, 59–68.
- Akahata, W., Yang, Z-Y., Andersen, H., Sun, Siyang., Holdaway, H.A., Kong, W-P., Lewis, M.G., Higgs, S., Rossmann, M.G., Rao, S., & Nabel, G.J. (2010). . A Virus-like Particle Vaccine for Epidemic Chikungunya Virus Protects Non-human Primates Against Infection. *Nat Med.* 16(3), 334–338.
- Chang, L.J., Dowd, K.A., Mendoza, F.H., Saunders, J.G., Sitar, S., Plummer, S.H., Yamshchikov, G., Sarwar, U.N., Hu, Z., Enama, M.E., Bailer, R.T., Koup, R.A., Schwartz, R.M., Akahata, W., Nabel, G.J., Mascola, J.R., Pierson, T.C., Graham, B.S., Ledgerwood, J.E., & VRC 311 Study Team. (2014). Safety and Tolerability of Chikungunya Virus-like particle Vaccine in Healthy Adults: A Phase 1 Dose-escalation Trial. *Lancet (London, England)*. 384(9959), 2046–2052.
- Chen, K.C., Kam, Y.W., Lin, R. P.T., Ng, M.M.L., Ng, L.F., & Chu, J.H.J. (2013). Comparative Analysis of The Genome Sequences and Replication Profiles of Chikungunya Virus Isolates within The East, Central and South African (ECSA) Lineage. *Virology Journal.* 10(1), 169.
- Clayton, A.M. Monoclonal Antibodies As Prophylactic and Therapeutic Agents Against Chikungunya Virus. *J Infect Dis.* 214(suppl 5), S506–S509.
- Das, I., Basantray, I., Mamidi, P., Nayak, T.K., Pratheek, B.M., Chattopadhyay, S., Chattopadhyay, S. (2014). Heat Shock Protein 90 Positively Regulates Chikungunya Virus Replication by Stabilizing Viral Non-structural Protein nsP2 During Infection. *PLoS One.* 9(6), e100531.
- Edelman, R., Tacket, C.O., Wasserman, S.S., Bodison, S.A., Perry, J.G., & Mangiafico, J.A. (2000). Phase II safety and immunogenicity study of live Chikungunya virus vaccine TSI-GSD-218. *Am J Trop Med Hyg.* 62(6), 681–685.
- Galan-Huerta, K.A., Rivas-Estilla, A.M., Frenandez-Salas, I., Farfan-Ale, J.A., & Ramos-Jimenez, J. (2015). Chikungunya Virus: A General Overview. *Medicina Universirata.* 17(68), 175-183.
- Goo, L., Dowd, K.A., Lin, T.Y., Mascola, J.R., Graham, B.S., Ledgerwood, J.E., & Pierson, T.C. (2016). A Virus-Like Particle Vaccine Elicits Broad Neutralizing Antibody Responses in Humans to All Chikungunya Virus Genotypes. *The Journal of infectious diseases.* 214(10), 1487–1491.
- Hoque, H., Islam, R., Ghosh, S., Rahaman, M., Azad, P.N., & Miah, A. (2021). Implementation of *in silico* methods to predict common epitopes for vaccine development against Chikungunya and Mayaro viruses. *Heliyon.* 7, e06396
- Horwood, P.F., & Buchy, P. (2015). Chikungunya. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)*. 34(2): 479-489.
- Lum, F.M., & Ng, L.F. (2015). Cellular and Molecular Mechanisms of Chikungunya Pathogenesis. *Antiviral Research.* 120, 165-174.

- Malvy, D., Ezzedine, K., Mamani-Matsuda, M., Autran, B., Tolou, H., Receveur, M-C., Pistone, T., Rambert, J., Moynet, D., & Mossalayi, D. (2009). Destructive Arthritis in A Patient with Chikungunya Virus Infection Persistent Spesific IgM Antibodies. *BMC Infect Dis.* 9, 200.
- McClain, D.J., Pittman, P.R., & Ramsburg, H.H. Immunologic Interference from Sequential Administration of Live Attenuated Alphavirus Vaccines. *J Infect Dis.* 177, 634-641.
- Melton, J.V., Ewart, G.D., Weir, R.C., Board, P.G., Lee, E., & Gage, P.W. (2002). Alphavirus 6K Protein Form Ion Channels. *Journal of Biological Chemistry.* 277(49), 46923-46931.
- Naqvi, S., Bashir, S., Rupareliya, C., Shams, A., Giyanwani, P.R., Ali, Z., Qamar F., Kumar, V., Talib, V. (2017). Clinical spectrum of chikungunya in Pakistan. *Cureus.* 9, e1430.
- Plante K, Wang E, Partidos CD, et al. (2011). Novel Chikungunya Vaccine Candidate with An IRES-based Attenuation and Host Range Alteration Mechanism. *Plos Pathogens.* 7(7), e1002142.
- Plante, K.S., Rossi, S.L., Bergren, N.A., Seymour, R.L., & Weaver, S.C. (2015). Extended Preclinical Safety, Efficacy and Stability Testing of A Live-attenuated Chikungunya Vaccine Candidate. *PLoS Negl Trop Dis.* 9(9), e0004007.
- Pramestuti, N., Sari, I.Z.R., Setiyani, E., Trisnawati, U.F., Lestari, E., & Ustiawan, A. (2021). Gambaran Epidemiologi Peningkatan Kasus Chikungunya di Desa Kajongan Kecamatan Bojongsari Kabupaten Purbalingga. *BALABA.* 17(2), 127-136.
- Rashad, A.A., Mahalingam, S., & Keller, P. A. (2014). Chikungunya Virus: Emerging Targets and New Opportunities for Medical Chemistry. *Journal of Medical Chemistry.* 57(4), 1147-1166.
- Roy, C.J., Adams, P., Wang, E., Plante, K., Gorshakov, R., Seymour, R.L., Vincent-Oliphant, H., & Weaver, S.C. (2014). Chikungunya Vaccine Candidate Is Highly Attenuated and Protects Nonhuman Primates Against Telemetrically Monitored Disease Following a Single Dose. *The Journal of Infectious Diseases.* 209(12), 1891-1899.
- Schwameis, M., Buchtele, N., Wadowski, P.P., Schoergenhofer, C., & Jilma, B. (2016). Chikungunya Vaccines in Development. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 12(3), 716-731.
- Silva, L.A., & Dermody, T.S. (2017). Chikungunya Virus: Epidemiology, Replication, Disease Mechanisms, and Prospective Intervention Strategies. *The Journal of Clinical Investigation.* 127(3), 737-749.
- Singh, S. K., & Unni, S.K. (2011). Chikungunya Virus: Host Pathogen Interaction. *Review in Medical Virology.* 21(2), 78-88.
- Smith, S.A., Silva, L.A., Fox, J.M., Flyak, A., Kose, N., Sapparapu, G., Khomadiak, S., Ashbrook, A.W., Kahie, K.M., Fong, R.H., Swayne, S., Doranz, B.J., McGee, C.E., Heise,

- M.T., Pal, P., Brien, J.D., Austin, S.K., Diamond, M.C., Dermody, T.S., & Crowe Jr, J.E. (2015). Isolation and Characterization of Broad and Ultrapotent Human Monoclonal Antibodies with Therapeutic Activity Against Chikungunya Virus. *Cell Host Microbe*. 18(1), 86–95.
- Solignat, M., Gay, B., Higgs, S., Briant, L., & Devaux, C. (2009). Replication Cycle of Chikungunya: A Re-emerging Arbovirus. *Virology*. 393(2), 183-197.
- Metz, S.W., Gardner, J., Geertsema, C., Le, T.T., Goh, L., Vlak, J.M., Suhrbier, A., & Pijlman, G.P. (2013). Effective Chikungunya Virus-like Particle Vaccine Produced in Insect Cells. *PLoS neglected tropical diseases*. 7(3), e2124.
- Vairo, F., Haider, N., Kock, R., Ntoumi, F., Ippolito, G., & Zumla, A. (2019). Chikungunya: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, Management, and Prevention. *Infectious disease clinics of North America*. 33(4), 1003–1025.