



Tersedia daring pada: <http://ejurnal.undana.ac.id/jvn>

## **Studi Literatur Potensi Antivirus Laktoferin Susu Kuda Terhadap Virus *Japanese Encephalitis***

**Diana Rambu Naha Ana Awa<sup>1</sup>, Annytha I. R. Detha<sup>1</sup>, Agus Saputra<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Faculty of Veterinary Medicine, Nusa Cendana University, Kupang

### ***Abstract***

***Keywords:***

Lactoferrin, *Japanese Encephalitis* Virus, Horse Milk, Antivirus

Lactoferrin is a type of protein found in many fluid secretions such as saliva, tears, blood, neutrophil and milk. Subcutaneous or oral administration of lactoferrin can inhibit the growth of tumor implants and have a preventive effect on metastases. According to lactoferrin, viruses carried by mosquitoes, such as the *Japanese encephalitis*, can be inhibited. This virus causes *Japanese encephalitis* which is zoonotic and transmitted by the bite of the *Culex tritaeniorhynchus* as the main vector. Therefore, it is interesting to conduct an in-depth study related to the lactoferrin antiviral potential on *Japanese encephalitis* virus. The aim of this literature study is to identify the mechanism of the lactoferrin antiviral ability of horse milk and analyze the lactoferrin potential of horse milk on *Japanese encephalitis* virus. In addition, it was obtained from searches and collections of various sources of reference using *Mendeley* and *Google Scholar* applications with a total of 52 references. After being analyzed and assessed, the mechanism of antiviral ability lactoferrin mediated by the N-lactoferrin lobe and various antiviral mechanisms, such as attachment of the virus to the host cell membrane and adsorption of the virus to the host cell.

Korespondensi:

[diananaha1412@gmail.com](mailto:diananaha1412@gmail.com)

## PENDAHULUAN

Laktoferin merupakan salah satu jenis protein yang banyak ditemukan dalam sekresi cairan seperti saliva, air mata, darah, granula neutrofil dan susu (Duarte *et al.*, 2011). Laktoferin bersifat antivirus, antifungi, antibakteri, antitumor dan antiparasit (Ng *et al.*, 2015a). Sejumlah penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa laktoferin mampu menghambat karsinogenesis dalam kelenjar susu, kerongkongan, paru-paru dan hati, serta membantu penyerapan nutrisi (Chekhun *et al.*, 2018; Lonnerdal, 2016; Liao *et al.*, 2012). Kerugian yang ditimbulkan akibat infeksi *Fasciola sp.* adalah pertumbuhan sapi menjadi terhambat, kekurangan karena kurangnya nafsu makan sehingga ternak mempunyai nilai jual yang rendah, rusaknya jaringan/organ, tingginya biaya produksi karena penggunaan obat dan kematian pada ternak (Khan *et al.*, 2008a; Iha *et al.*, 2005). Pemberian laktoferin secara subkutan maupun oral mampu menghambat pertumbuhan implan tumor dan memberikan efek pencegahan pada metastasis (Duarte *et al.*, 2011; Paeano *et al.*, 2010; Rezk *et al.*, 2015).

Laktoferin dilaporkan dapat melawan virus influenza A H1N1, H3N2, dan H5N1 (Pietrantonio *et al.*, 2010; Ammendolina *et al.*, 2012; Taha *et al.*, 2010). Penelitian aktivitas laktoferin terhadap kelompok *Flavivirus* juga pernah dilakukan yaitu *Bovine lactoferin* terhadap Chikungunya dan virus Zika (Wakabayashi *et al.*, 2014). Selain itu, dilaporkan bahwa laktoferin sapi dapat menghambat infeksi virus yang ditularkan nyamuk satu diantaranya adalah virus *Japanese ensefalitis* (Chien *et al.*, 2008).

Virus *Japanese encephalitis* adalah virus yang menyebabkan penyakit *Japanese encephalitis* yang bersifat

zoonosis dan ditularkan oleh gigitan nyamuk *Culex tritaeniorhynchus* sebagai vektor utama. Kasus *Japanese encephalitis* banyak terjadi di Asia Tenggara, Asia Timur, Asia Selatan dan Pasifik (Shimojima *et al.*, 2011).

Di Indonesia, virus *Japanese encephalitis* pertama kali diisolasi dari nyamuk *Culex tritaeniorhynchus* pada tahun 1972 di daerah Bekasi. Berdasarkan survei pada tahun 2001 sampai 2002, jumlah kasus *Japanese encephalitis* di Indonesia mencapai 262 kasus di antaranya 112 kasus (42,75%) positif *Japanese encephalitis* dengan angka kematian (*mortality rate*) 16% dan angka kecacatan (*sequelae rate*) 53,12%. Selain itu, pada beberapa daerah di Indonesia ditemukan sekitar 11-67% seropositif *Japanese encephalitis* (1993-2000) (Kumara *et al.*, 2013). Secara seroprevalensi adanya antibodi *Japanese encephalitis* pada wilayah Sumba Timur dan Kota Kupang (Detha *et al.*, 2015). Penyakit *Japanese encephalitis* sangat berbahaya dan zoonosis sehingga diperlukan salah satu alternatif yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan antivirus yaitu laktoferin susu.

Penelitian aktivitas laktoferin terhadap kelompok *Flavivirus* pernah dilakukan yaitu *Bovine lactoferin* yang memiliki potensi atau efektif sebagai antivirus dalam melawan virus *Japanese encephalitis* (Chien *et al.*, 2008). Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut, maka perlu dilakukan kajian studi literatur yang berjudul “**Potensi Antivirus Laktoferin Susu Kuda terhadap Virus *Japanese encephalitis*”**”.

## METODOLOGI

### Waktu dan Tahapan Studi Literatur

Penyusunan studi literatur ini dilakukan pada bulan Mei sampai Juni 2020 yang meliputi penelusuran

referensi/pustaka yang berhubungan erat dengan judul dari *Google Scholar* dan bantuan aplikasi *Mendeley*, resume dan penulisan studi literatur yang berkaitan dengan mekanisme kemampuan antivirus laktoferin susu kuda dan potensi antivirus laktoferin susu kuda terhadap virus *Japanese encephalitis*.

#### **Alat dan Bahan**

Peralatan yang digunakan untuk membantu dalam penyusunan kajian studi literatur ini antara lain laptop, *gadget*, *flashdisk*, alat tulis-menulis dan kertas. Bahan yang digunakan untuk membantu dalam penyusunan kajian studi literatur ini antara lain sumber referensi/pustaka berupa artikel, skripsi, jurnal, dan buku yang terkait dengan judul kajian studi literatur.

#### **Melakukan penelusuran dan pengumpulan berbagai sumber/pustaka**

Sumber acuan/pustaka diambil berdasarkan hubungan atau relasinya dengan judul studi literatur yang akan dikaji. Sumber pustaka tersebut berupa artikel, skripsi, jurnal, dan buku yang terkait dengan judul kajian studi literatur. Penelusuran pustaka juga diperoleh dari *Google Scholar* dan bantuan aplikasi *Mendeley*. Kemudian pustaka-pustaka yang tidak terdapat dalam *Mendeley*, maka penulis akan melakukan input secara manual.

#### **Membuat resume**

Membuat ringkasan atau resume terhadap pustaka-pustaka yang telah diperoleh, dilakukan secara saksama dan dikelompokkan dalam sub-sub topik sesuai judul studi literatur yang akan dikaji.

#### **Melakukan penyusunan studi literatur**

Tahap berikut adalah mulai menyusun studi literatur sesuai dengan kerangka yang telah disusun sebelumnya berdasarkan informasi-informasi yang

diperoleh dari berbagai sumber acuan yang berkaitan dengan mekanisme kemampuan antivirus laktoferin susu kuda dan potensi antivirus laktoferin susu kuda terhadap virus *Japanese encephalitis* untuk dianalisis dan dievaluasi, dan dilanjutkan dengan pembuatan kesimpulan serta saran.

#### **Analisis Studi Literatur**

Data yang diperoleh dari sumber acuan/pustaka yang berasal dari *Google Scholar* dan bantuan aplikasi *Mendeley* akan dianalisis secara deskriptif dan dibahas berdasarkan hasil riset/penelitian dari berbagai sumber yang memiliki hubungan dengan judul kajian studi literatur.

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **Sifat Antivirus Laktoferin**

Berdasarkan penelitian dari Siqueiros-cendón *et al.* (2014), laktoferin diketahui mempunyai kemampuan dalam menghambat aktivitas virus, baik virus *ribonucleic acid* (RNA) maupun virus *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan penghambatan tersebut dilakukan dengan melibatkan glikosaminoglikan yang merupakan reseptor utama dari antivirus laktoferin. Sinha *et al.* (2013) menjelaskan bahwa sifat antivirus laktoferin berasal dari lobus N laktoferin. Pernyataan ini didukung penelitian Yasuhara-Bell & Lu (2010) yang menyatakan bahwa aktivitas laktoferin pada tahap replikasi virus melibatkan reseptor glikosaminoglikan pada sel inang yang dimediasi melalui protein N untuk menghambat aktivitas virus.

Penelitian Ng *et al.* (2015a) juga menambahkan bahwa antivirus laktoferin dalam menghambat replikasi dan adsorpsi virus berlangsung selama tahap infeksi virus dikarenakan adanya perlekatan antara apolaktoferin dan

partikel virus pada reseptor sel sehingga menyebabkan terjadi kerusakan sintesis antigen virus. Berbeda dengan penelitian Yamamoto *et al.* (2010) yang melaporkan bahwa laktoferin dapat menghambat infeksi virus dimediasi oleh lobus C (carboxyl) laktoferin sehingga menghambat adsorpsi dari virus. Hal ini juga sejalan dengan penelitian Ammendolina *et al.* (2012) yang melaporkan bahwa laktoferin menghambat infeksi virus dimediasi oleh lobus C (carboxyl) laktoferin yang terikat pada HA wilayah hemaglutinin virus sehingga menghambat adsorpsi virus tersebut.

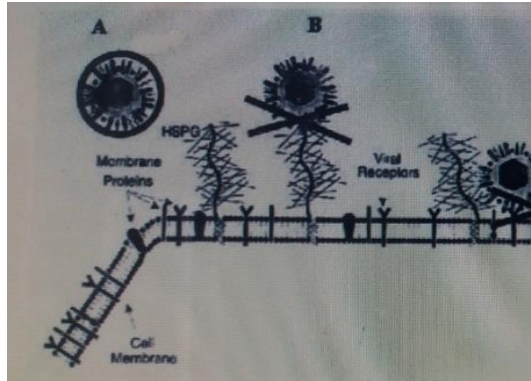
Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut dapat dikatakan bahwa dalam menjalankan aksi aktivirus, laktoferin perlu berinteraksi dengan glikosaminoglikan yang dimediasi oleh lobus N (amino) laktoferin dan lobus C (carboxyl) laktoferin. Lobus N (amino) laktoferin tersebut dapat berinteraksi dengan glikosaminoglikan dikarenakan lobus N (amino) memiliki sifat kationik sehingga menghasilkan gugus kation  $\text{NH}^+$  yang mampu mengikat molekul anionik (bermuatan negatif) pada reseptor sel host yakni glikosaminoglikan, sedangkan lobus C (carboxyl) menghasilkan anion karena memiliki gugus  $\text{COO}^-$  yang dapat berikatan dengan HA virus.

### **Mekanisme Antivirus Laktoferin terhadap Virus *Japanese encephalitis***

Berdasarkan penelitian Berlutti *et al.* (2011), laktoferin memiliki aktivitas penghambatan yang berbeda pada setiap virus diantaranya menghambat adsorpsi virus ke dalam sel inang dan melakukan perlekatan atau interaksi dengan virus dengan melibatkan glikosaminoglikan pada reseptor sel inang. Hal ini sejalan dengan penelitian Chien *et al.* (2008) yang menyatakan bahwa *Bovine*

*laktoferin* memiliki kemampuan dalam menghambat infeksi dari virus *Japanese encephalitis* dengan melibatkan interaksi antara antivirus laktoferin dengan reseptor sel yakni glikosaminoglikan (heparan sulfat) pada permukaan sel inang. Hal tersebut menghambat perlekatan virus terhadap membran sel sehingga virus *Japanese encephalitis* tidak dapat berikatan dengan permukaan membran sel inang. Selain itu, menurut penelitian Florian *et al.* (2013) menyatakan bahwa laktoferin dapat menghambat virus hepatitis B (HBV) dengan cara berinteraksi pada permukaan molekul sel inang yang dimediasi oleh lobus N dengan sifat kationik. Interaksi tersebut menyebabkan laktoferin berikatan dengan reseptor sel inang sehingga virus hepatitis B (HBV) tidak dapat berlekatan dengan membran sel inang. Hal serupa dikatakan oleh Ng *et al.* (2015a) bahwa laktoferin memiliki kemampuan untuk menghambat infeksi virus polio dengan melibatkan ion seng ( $\text{Zn}^{2+}$ ) pada tahap adsorpsi virus sehingga berpotensi untuk menghambat masuknya virus yang mengalami perlekatan pada permukaan membran sel inang.

Penelitian Berlutti *et al.* (2011) menyatakan bahwa laktoferin memiliki kemampuan untuk menghambat rotavirus dengan cara menghambat terjadinya perlekatan antara virus dengan reseptor sel inang sehingga virus tidak dapat masuk ke dalam sel inang. Berdasarkan beberapa penelitian tersebut dapat dikatakan bahwa laktoferin mempunyai kemampuan yang baik dalam melawan atau menghambat suatu infeksi virus dengan melibatkan berbagai mekanisme penghambatan. Mekanisme representasi aksi penghambatan antivirus laktoferin terhadap beberapa virus dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Mekanisme representasi aksi penghambatan antivirus laktoferin terhadap beberapa virus. Laktoferin menghambat infeksi sel inang oleh partikel virus dengan cara mengikat langsung ke partikel virus (A), Laktoferin mengganggu perlekatan virus ke sel dengan mengikat HSPGs (B), Laktoferin mengikat reseptor virus dari sel inang yang digunakan virus untuk masuk ke dalam sel (C) (Van der Srate *et al.*, 2001).

Berdasarkan berbagai mekanisme penghambatan tersebut dapat diduga kemungkinannya bahwa laktoferin kuda dapat berpotensi sebagai antivirus terhadap virus *Japanese encephalitis*. Hal tersebut dapat dikarenakan adanya kesamaan struktur primer laktoferin kuda dan ternak mamalia lainnya yang terdiri atas polipeptida rantai tunggal dengan dua lobus globular N (amino) dan C (carboxy). Lobus N bersifat antivirus yang dapat melawan virus *Japanese encephalitis*. Wang *et al.*, (2017c) melaporkan bahwa spesies mamalia memiliki urutan asam amino yang sama, meskipun terdapat perbedaan pada jumlah asam amino penyusun laktoferin.

Mekanisme yang digunakan laktoferin kuda dalam menghambat virus

*Japanese encephalitis* kemungkinan adalah dimediasi oleh lobus N laktoferin dengan mengikat glikosaminoglikan yang tersulfasi dalam bentuk heparan sulfat pada permukaan membran sel inang dan amplop virus. Virion *Japanese encephalitis* memiliki tiga protein struktural yaitu nucleocapsid atau protein inti (C), protein membran (M) dan protein amplop glikosilasi (E), serta tujuh protein non-struktural (NS) yaitu NS1, NS2, NS2B, NS3, NS4A, NS4B dan NS. Dari beberapa protein virus tersebut, glikoprotein E memediasi masuknya virus *Japanese encephalitis* ke permukaan sel membran sehingga perlu untuk dihambat. Perlekatan antara laktoferin dan amplop virus *Japanese encephalitis* dimediasi oleh lobus N laktoferin dan protein E (protein amplop glikosilasi). Adanya interaksi dari lobus N laktoferin dan glikoprotein E tersebut akan menghambat proses adsorpsi virus *Japanese encephalitis* pada permukaan membran sel inang sehingga menyebabkan hilangnya kemampuan virus *Japanese encephalitis* untuk dapat masuk dan menginfeksi sel inang. Berdasarkan pernyataan-pernyataan diatas dapat dikatakan bahwa laktoferin susu kuda bersifat antivirus terhadap virus *Japanese encephalitis* dikarenakan memiliki sifat kationik yang berasal dari lobus N laktoferin dengan mekanisme penghambatan yaitu melibatkan interaksi antara lobus N laktoferin dengan protein amplop glikosilasi (E) pada virus *Japanese encephalitis*.

## SIMPULAN

Berdasarkan kajian studi literatur potensi antivirus laktoferin terhadap virus *Japanese encephalitis*, maka dapat disimpulkan bahwa Laktoferin bersifat antivirus karena dimediasi oleh lobus N laktoferin dengan sifat kationiknya dan



lobus C laktoferin. Mekanisme antivirus laktoferin antara lain menghambat perlekatan virus pada membran sel inang melibatkan interaksi dari glikosaminoglikan yang merupakan salah satu reseptor virus dan menghambat adsorpsi virus ke sel inang.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Baarri AN, Ogawa M, & Hayakawa S. 2011. Application of lactoperoxidase system using bovine whey and the effect of storage condition on lactoperoxidase activity. *International Journal of Dairy Science*, 6 (1): 72-78.
- Ammendolina AG, Agamennone M, Pietrantonio A, Lannutti F, Siciliano RA, Guilio BD, 2012. Bovine lactoferrin-derived peptides as novel broad-spectrum inhibitors of influenza virus. *Pathog Glob Health*, 106 (1): 12-19.
- Baker HM, & Baker EN, 2012. A structural perspective on lactoferrin function. *Biochemistry and Cell Biology*, 90 (3): 320-328.
- Barbiroli A, Bonomi F, Capretti G, Iametti S, Manzoni M, Piergiovanni L, & Rollini M. 2012. Antimicrobial activity of lysozyme and lactoferrin incorporated in cellulose-based food packaging. *Food Control*, 26 (2): 387-392.
- Berlutti F, Pantanella F, Natalizi T, Frioni A, Paesano R, Polimeni A, & Valenti P. 2011. Antiviral properties of lactoferrin—a natural immunity molecule. *Molecules*, 16 (8): 6992-7018.
- Bokare AD & Choi W. 2014. Review of iron-free Fenton-like system for activating H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in advanced oxidation process. *Journal of Hazardous Materials*, 275: 121-135.
- Bokkhim H, Bansal N, Grondahl L & Bhandari B. 2013. Physico-chemical properties of different forms of bovine lactoferrin. *Food Chemistry*, 141 (3): 3007-3013.
- Chekhun VF, Storchai DM, Todor IN, Borikun TV, & Lukianova NY. 2018. Antitumor and genotoxic effects of lactoferrin in walker-256 tumor-bearing rats. *Exp Oncol*, 40 (3): 200–204.
- Chien Y, Chen W, Hsu W, & Chiou S. 2008. Bovine lactoferrin inhibits Japanese encephalitis virus by binding to heparan sulfate and receptor for low density lipoprotein. *Virology*, 379 (1): 143–151.
- Cozma A, Andrei S, Miere D, Filip L, & Loghin F. 2011. Proteins Profile in Milk from Three Species of Ruminants. *Notulae Scientiae Biologicae*, 3 (1): 26-29.
- Detha AIR. 2016. Buku Ajar Japanese Encephalitis, Kupang: UNDANA PRESS.
- Detha A, Wuri DA, & Santhia K. 2015. Seroprevalence of Japanese encephalitis virus using competitive enzyme linked immunosorbent assay (C-ELISA) in pigs in East Sumba, Indonesia. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 2 (4): 481-48.
- Detha AIRS, Mirnawati L, Handri dan Frans UD. 2014. Komposisi Kimiawi dan Fraksinasi Protein Susu Kuda Sumba. *Jurnal Veteriner*, 15 (4): 506-514.
- Duarte DC, Nicolau A, Teixeira JA, & Rodrigues LR. 2011. The effect of bovine milk lactoferrin on human breast cancer cell lines. *Journal of Dairy Science*, 94 (1): 66–76.
- Elena VR. 2015. Bovine Lactoferrin Inhibits Toscana Virus Infection by Binding to Heparan

- Sulphate. *Viruses*, 7(2): 480–495.
- Florian PE, Macovei A, Lazar C, Milac AL, Sokolowska I, Darie CC, Evans R. W, Roseanu A, & Branza-Nichita N. 2013. Characterization of the anti-HBV activity of HLP1-23, a human lactoferrin-derived peptide. *Journal of Medical Virology*, 85 (5): 780-788.
- Herlina N, Mustopa AZ, Surachma RS, Triratna L, Kartina G & Alfisyahrin WN. 2019. Aktivitas Antibakteri dan Antioksidan Peptida Susu Kambing Hasil Hidrolisis dengan Protease *Lactobacillus plantarum* S31 ( Antibacterial and Antioxidant Activity of Goat Milk Peptide Hydrolyzed with Protease of *Lactobacillus plantarum* S31 ). *Jurnal Biologi Indonesia*, 15 (1): 23–31.
- Inglingstad RA, Devold TG, Eriksen EK, Holm H, Jacobsen M, Lailand, KH *et al.*, 2010. Comparison of the digestion of caseins and whey proteins in equine, bovine, caprine and human milk by human gastrointestinal enzyme. *Dairy Science & Technology*, 9 (5): 549-563.
- Kumara MBAQ, Adi AAAM, & Mahardika IGNK. 2013. Deteksi Antibodi terhadap Virus Japanese Encephalitis pada Ternak Babi Di Wilayah Jembrana dan Klungkung. *Indonesia Medicus Veterinus*, 2: 76-84.
- Kusumaningtyas E. 2013. Peran peptida susu sebagai antimikroba untuk meningkatkan kesehatan. *Wartazoa*, 23 (2): 63–75.
- Laili FN, Setiowati E & Irvati S. 2014. Susu kuda sumbawa khas Indonesia: Bahan antibakteri jerawat (*staphylococcus epidermis*). *Tra Med Journal*, 19 (2): 79-87.
- Lestari D & Soesilo VV. 2017. Aktivitas antibakteri peptida kasein susu kambing hidrolisis oleh papain terhadap *pseudomonas aeruginosa*. *Jurnal Ilmu Pangan Dan Hasil Pertanian*, 1 (2): 81–92.
- Liao Y, Jiang R & Lonnerdal B. 2012. Biochemical and molecular impacts of lactoferrin on small intestinal growth and development during early life. *Biochemistry and Cell Biology*, 90 (3): 476-484.
- Li Q & Zhao Z, 2017. Formation of lactoferrin/sodium caseinate complexes and their adsorption behavior at the air/water interface. *Food Chemistry*, 232: 697-871.
- Lizzi AR, Carnicelli V, Clarkson MM, Nazzicone C, Segatore B, Celenza G *et al.*, 2016. Bovine lactoferrin and its tryptic peptides: Antibacterial activity against different species. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 52 (4): 435-440.
- Lonnerdal B. 2016. Bioactive proteins in human milk: health, nutritional and implications for infant formulas. *The Journal of Pediatrics*, 173: 54-59.
- Ng TB, Chi R, Cheung F, Wong JH, Wang Y, Tsz D, Ip M, Chi D, Wan C & Xia J. 2015a. Antiviral activities of whey proteins. *Appl Microbial Biotechnol*, 99 (17): 6997–7008.
- McGregor R & Poppit SD. 2013. Milk protein for improved metabolic health: a review of the evidence. *Nutritional Metabolic*, 10 (46) :1-13.
- Oda H, Wakabayashi H, Yamauchi K & Abe F. 2014. Lactoferrin and bifidobacteria. *BioMetals*, 27 (5): 915-922.
- Ostan NK, Yu RH, Ng D, Lai CCL, Pogoutse AK, Sarpe V *et al.*, 2017. Lactoferrin binding protein B-a bifunctional bacterial receptor protein.

- PLoS Pathogens, 13 (3): 100-224.
- Ozer BH & Kirmaci NA. 2010. Functional milks and dairy beverages. *Journal of Dairy Techonology*, 63 (1): 1-15.
- Paesano R, Berlutti F, Pietropaoli M, Pantanella F, Pacifici E, Goolsbee W & Valenti P. 2010. Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnant women. *Biometals*, 23 (3): 411-417.
- Phaniendra A, Jestadi DB & Periyasamy L. 2015. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30 (1): 11-26.
- Pietrantonio A, Dofrelli E, Tinari A, Ammendolia MG, Puzelli S, Fabiani C, Donatelli I, & Superti F. 2010. Bovine lactoferrin inhibits Influenza A virus induced programmed cell death in vitro. *BioMetals*, 23(3): 465-75.
- Rezk M, Kandil M, Dawood R, Shaheen AE & Allam A. 2015. Oral lactoferrin versus ferrous sulphate and ferrous fumarate for the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. *Journal of Advanced Nutritional and Human Metabolism*, 2012: 1-5.
- Safitri MF & Swarastuti A. 2013. Kualitas Kefir Berdasarkan Konsentrasi Kefir Grain. *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*, 2 (2): 87-92.
- Shimojima K, Isidor B, Le Caignec C, Kondo A, Sakata S, Ohno K, & Yamamoto T. 2011. A new microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe developmental delays, distinctive facial features, and delayed myelination. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 155 (4): 732-736.
- Sinha M, Kaushik S, Kaur P, Sharma S & Singh TP. 2013. Antimicrobial Lactoferrin Peptides: The Hidden Players in the Protective Function of a Multifunctional Protein. *Internasional Journal of Peptides*, 2013: 1-12.
- Siqueiros-cendón T, Arévalo-gallegos S, Iglesias-figueroa BF & Abril I. 2014. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Nature Publishing Group*, 35 (5): 557-566.
- Taha F, Mehrez MA, Sitohy M, Dawood AGIA, Hamid MMA, Kilany WH. 2010. Effectiveness of esterified whey proteins fractions against Egyptian lethal avian influenza A (H5N1). *Virology Journal*, 7(1): 330-333.
- Uniacke-Lowe T, Huppertz T & Fox PF. 2010. Equine milk proteins: Chemistry, structure and nutritional significance. In *International Dairy Journal*, 20 (9): 609-629.
- Van der Strate BWA, Beljaars L, Molema G, Harmsen MC, Meijer DKF. 2001. Antiviral activities of lactoferrin. *Antiviral Research*, 52
- Vogel HJ. 2012. Lactoferrin a birds eye view. *Biochemistry and Biology*, 90 (3): 233-244.
- Wakabayashi H, Oda H, Yamauchi K & Abe F. 2014. Lactoferrin for prevention of common viral infections. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 20 (11): 666-671.
- Wang B, Timilsena YP, Blanch E & Adhikari B. 2017b. Characteristics of bovine lactoferrin powders produced through spray and freeze drying processes. *International Journal of Biological Macromolecules*, 95: 985-995.
- Al-Baarri AN, Ogawa M, & Hayakawa S.



2011. Application of lactoperoxidase system using bovine whey and the effect of storage condition on lactoperoxidase activity. *International Journal of Dairy Science*, 6 (1): 72-78.
- Zheng B, Wang X, Liu Y, Li Y, Long S, Gu C, Ye J, Xie S & Cao S. 2019. Japanese Encephalitis Virus infection induces inflammation of swine testis through RIG-I—NF-κB signaling pathway. *Veterinary Microbiology*, 238: 108-430.
- Zheng Y, Li M, Wang H & Liang G. 2012. Japanese encephalitis and Japanese encephalitis virus in mainland China. In *Reviews in Medical Virology*, 22 (5): 301-322.