



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

## KAJIAN LITERATUR SENYAWA-SENYAWA ANTIVIRUS PADA PROTEIN SUSU KUDA TERHADAP VIRUS DARI GENUS FLAVIVIRUS DAN BETACORONAVIRUS

Elshada Ovelya Here<sup>1</sup>, Annytha I. R. Detha<sup>2</sup>, Diana A. Wuri<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan, Universitas Nusa Cendana, Kupang

<sup>2</sup>Laboratorium Penyakit Hewan dan Kesehatan Masyarakat Veteriner, Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan, Universitas Nusa Cendana

### *Abstract*

**Keywords:**

Japanese Encephalitis Virus, Dengue Virus, SARS-CoV-2, Horse Milk, Antiviral Compounds on a Horses Milk, Mechanism of Antiviral Compounds on a Horses Milk Protein.

Milk contains carbohydrates (lactose), protein, fat, vitamins and minerals. Horse milk has a whey protein composition such as lactoferrin, lysozyme, beta-lactoglobulin, alpha-lactoalbumin, immunoglobulin (Ig) and Bovine Serum Albumin. This literature study was conducted to describe the mechanism of the ability of antiviral compounds that contained in horse milk protein against viruses from the genus Flavivirus, the mechanism of ability of antiviral compounds contained in horse milk proteins against viruses from the genus Betacoronavirus. The preparation of this literature study was carried out from August to October 2021 which included searching references or libraries that were closely related to the title of Google Scholar using the Mendeley application, resumes and writing literature studies related to the workings of the antiviral compounds present in milk protein. horse which can be a therapeutic agent for viral disease in animals of the genus Flavivirus. Based on the literature review of the antiviral compounds from horse milk protein studied, it can be concluded that lactoferrin inhibits Japanese encephalitis virus infection in host cells mediated by lobes and lobes. Lactoferrin inhibits the attachment of SARS-CoV-2 to the host cell membrane involving the interaction of Heparan sulfate proteoglycans (HSPGs) on the surface of the host cell membrane. An envelope (E) protein found on the surface of the dengue virus hemorrhagic fever (DBD) that involved in virus transfer in host cells then infecting



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

host cells and can be hindered by the ability of lactoferrin to interfere with the virus ability to infect host cells by attach the the Heparan sulfate proteoglycans (HSPGs).

Korespondensi:  
[tetahere@gmail.com](mailto:tetahere@gmail.com)

## PENDAHULUAN

Mamalia menghasilkan cairan biologis yaitu susu. Susu mengandung karbohidrat (laktosa), protein, lemak, vitamin dan mineral (Susanti dan Hidayat, 2017). Peptida susu memiliki bioaktivitas yaitu sebagai antihipertensi, antibakteri, antikarsinogenik, antioksidan dan sebagai antivirus (Sitanggang *et al.*, 2018). Protein susu digolongkan menjadi lima kategori utama yaitu kasein, protein *whey*, protein globul lemak susu, enzim dan protein minor lainnya. Penggolongan protein susu dikarenakan protein susu adalah kelompok protein yang sangat heterogen (Ng-Kwai-Hang, 2011). Kasein dan protein *whey* adalah protein utama yang penting karena mengandung semua asam amino dalam jumlah optimal dan sebagai sumber peptida bioaktif (Cozma *et al.*, 2011).

Protein *whey* susu memiliki komponen utama yaitu beta-laktoglobulin, alfa-akto albumin, *Bovine Serum Albumin* (BSA), laktoferin (Lf), immunoglobulin (Ig), enzim laktoperoksidase (Lp), enzim glikomakropeptidase (GMP), laktosa dan mineral (Gupta dan Prakash, 2017). Protein *whey* susu memiliki komponen bioaktif yang memiliki sifat antimikroba dan antivirus (Solak dan Akin, 2012). Susu kuda mempunyai komposisi protein *whey* seperti laktoferin, lisozim, beta-laktoglobulin, alfa-laktoalbumin, immunoglobulin (Ig) dan *Bovine Serum Albumin* (BSA) (Uniacke-Lowe *et al.*, 2010).

Genus *Flavivirus* termasuk dalam famili Flaviviridae dan terdiri lebih dari

tujuh puluh virus (Huang *et al.*, 2014). Penyakit virus yang dapat menyerang hewan dan bersifat zoonosis dari genus *Flavivirus* antara lain adalah *Japanese encephalitis*, *Yellow Fever*, Zika virus dan demam berdarah dengue (DBD). *Japanese encephalitis* adalah penyakit yang bersifat zoonosis dan disebabkan oleh virus *Japanese encephalitis* (Monta *et al.*, 2015). Vektor utama penularan virus *Japanese encephalitis* melalui gigitan nyamuk *Culex tritaeniorhynchus* (Jeffries dan Walker, 2015). *Yellow Fever* adalah penyakit yang disebabkan oleh virus *Yellow Fever* dan bersifat zoonosis (Kleinert *et al.*, 2019). Vektor penularan virus *Yellow Fever* melalui gigitan nyamuk *Aedes spp* pada daerah Afrika, *Haemagogus spp* pada daerah Amerika Selatan, dan pada daerah perkotaan virus ini lebih dominan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* (Jentes *et al.*, 2011). Penyakit Zika merupakan penyakit yang bersifat zoonosis yang disebabkan oleh virus Zika. Nyamuk *Aedes aegypti* adalah vektor utama penularan penyakit Zika melalui gigitan (Broutet *et al.*, 2016). Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue. Vektor penularan penyakit demam berdarah dengue (DBD) melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* (Supardan, 2019).

*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) adalah jenis virus corona baru penyebab *coronavirus disease 2019* (COVID-19) berasal dari genus *Betacoronavirus* dan bersifat zoonosis karena dapat diperantai

oleh hewan dan ditularkan ke manusia (Dewi & Soebono, 2020). Hewan babi, sapi, kuda, kucing, ayam juga beberapa hewan liar yaitu seperti kelelawar, tikus bambu, unta dan musang berperan sebagai *host* dan sebagai vektor penularan. Penularan virus dimulai dari hewan ke manusia dan manusia ke manusia melalui kontak langsung, droplet, feses maupun oral (Yanti *et al.*, 2020).

Kandungan alfa-laktoalbumin dan immunoglobulin yang terdapat dalam *whey* susu kuda lebih tinggi dibandingkan dengan susu sapi. Kandungan laktoferin dalam *whey* susu kuda lebih tinggi dibandingkan dengan susu sapi dan terdapat antimikroba utama pada susu kuda yaitu berupa lizosim (Malacarne *et al.*, 2002 *cit.* Detha *et al.*, 2014). Berdasarkan latar belakang diatas, sangat penting dilakukan kajian literatur terkait senyawa-senyawa antivirus yang ada pada protein susu kuda yang dapat menjadi bahan terapeutik bagi penyakit virus pada hewan dari genus *Flavivirus* dan genus *Betacoronavirus*.

## METODOLOGI

### Waktu dan Tahapan Kajian Studi Literatur

Penyusunan studi literatur dilakukan pada bulan Agustus sampai Oktober 2021 yang meliputi penelusuran referensi atau pustaka yang berhubungan erat dengan judul dari *Google Scholar* dengan menggunakan bantuan aplikasi *mendeley*, *resume* dan penulisan studi literatur yang berkaitan dengan cara

kerja senyawa-senyawa antivirus yang ada pada protein susu kuda yang dapat menjadi bahan terapeutik bagi penyakit virus pada hewan dari genus *Flavivirus*.

### Materi Kajian Studi Literatur

#### Alat dan Bahan

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

### Metode Kajian Studi Literatur

#### Penelusuran sumber/pustaka

Sumber acuan atau pustaka diambil berdasarkan dengan adanya hubungan 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* dengan bantuan aplikasi *Mendeley*. Pustaka-pustaka yang tidak terdapat dalam *Mendeley*, maka penulis akan melakukan input dengan cara manual.

#### Membuat *resume*

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

### **Melakukan penyusunan studi literatur**

Selanjutnya adalah tahap penyusunan studi literatur sesuai dengan kerangka yang telah disusun sebelumnya berdasarkan informasi-informasi yang diperoleh dari berbagai sumber acuan yang berkaitan dengan cara kerja senyawa-senyawa antivirus yang ada pada protein susu kuda yang dapat menjadi bahan terapeutik bagi penyakit virus pada hewan dari genus *Flavivirus*. Kemudian dilanjutkan dengan pembuatan kesimpulan dan saran.

### **Analisis Kajian Studi Literatur**

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

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Aktivitas Senyawa-Senyawa yang Terdapat dalam Protein Susu Kuda**

Senyawa laktoferin adalah protein yang terdapat di dalam susu dan memiliki sifat basa (Yan *et al.*, 2013). Aktivitas biologis yang dimiliki oleh senyawa laktoferin adalah sebagai antioksidan, antibakteri, antivirus, serta mengikat zat besi (logam lainnya). Fungsi laktoferin dimodulasi oleh rantai polipeptida (Le Parc *et al.*, 2014). Laktoferin memiliki struktur tiga dimensi, terdiri dari rantai polipeptida

tunggal dibentuk menjadi dua lobus simetris. Lobus N (amino) dan lobus C (carboxy) yang homolog satu dan yang lain terhubung dengan  $\alpha$ -helix (Gisanti *et al.*, 2016). Lobus tersebut terdiri dari dua domain yaitu C1 & C2, N1 & N2 (Adão *et al.*, 2011). Sifat kationik dari laktoferin dapat mengikat sel dan banyak molekul anionik seperti glikosaminoglikan (GAG) dan lipopolisakarida (Pietrantonio *et al.*, 2015). Berdasarkan unit disakarida dan hubungan glikosida glikosaminoglikan (GAG) dikategorikan ke dalam empat kelas yaitu kondroitin atau dermatan sulfat (CS/DS), asam hialuronat (HA), heparin sulfat (heparan sulfat) dan keratan sulfat (KS) (Osago *et al.*, 2014). Menurut Berlutti *et al.* (2011); Gao *et al.* (2019); Wang *et al.* (2019) bahwa heparan sulfat diidentifikasi sebagai faktor perlekatan beberapa virus, pada fase awal infeksi efek antivirus akan terlihat dan mencegah infeksi pada sel inang oleh virus serta menghambat pertumbuhan virus dari sel inang yang terinfeksi dengan cara mengikat heparan sulfat ke reseptor sel atau kepada partikel virus.

Senyawa lisozim dalam susu kuda memiliki jumlah yang tinggi. Aktivitas senyawa lisozim adalah sebagai faktor pertahanan utama yang dapat memecah dinding sel patogen (Rahim *et al.*, 2020). Mekanisme lisozim didasarkan kepada terdisintegrasinya bakteri dengan melarutkan kompleks polisakarida-peptida (peptidoglikan) yang merupakan komponen utama dari dinding sel (Krol *et al.*, 2012).

Imunoglobulin merupakan substansi molekul yang menetralkan dan menghancurkan antigen atau mikroorganisme penyebab infeksi (Day dan Schultz, 2011). Struktur dasar imunoglobulin terdiri atas 2 rantai ringan (*light chain*), kappa dan lambda yang terdiri atas 230 asam amino dan 2 rantai berat (*heavy chain*) yang terdiri atas lima jenis yaitu IgA, IgD, IgE, IgG dan IgM yang terdiri atas 450-600 asam amino (Baratawidjaja 2004; Day dan Schultz, 2011). IgG merupakan jenis imunoglobulin yang paling banyak ditemukan dalam serum. IgG terdiri atas 7 sub kelas pada kuda yaitu G1, G2, G3, G4, G5, G6 dan G7. IgG memiliki aktivitas opsonisasi (menyiapkan antigen untuk difagosit) melalui interaksi dengan komplemen atau sel-sel fagosit yang mempunyai reseptor Fc dari IgG. IgM berperan dalam respon imun terhadap infeksi dalam darah (misalnya bakterimia). IgA berperan sebagai pertahanan pada dengan menghambat perlekatan bakteri patogen pada reseptor permukaan mukosa sehingga mencegah kolonisasi bakteri pathogen. IgD memiliki distribusi dan produksi yang terbatas dalam tubuh. IgE berperan terhadap infeksi endoparasit dan berperan dalam reaksi alergi khususnya hipersensitivitas tipe 1 (Day dan Scjultz, 2011; Kindt *et al.*, 2006; Sheoran *et al.*, 2005).

### **Aktivitas Senyawa Laktoferin Sebagai Antivirus**

Menurut Sabra dan Agwa (2020) laktoferin memiliki kemampuan aktivitas

antimikroba yang kuat terhadap bakteri gram positif maupun bakteri gram negatif. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sohrabi *et al.* (2014) menyatakan bahwa selain sebagai antimikroba laktoferin memiliki aktivitas sebagai antivirus terhadap berbagai virus RNA (*ribonucleic acid*) dan DNA (*deoxyribonuclei*) yang menginfeksi manusia dan hewan. Penghambatan yang dilakukan oleh laktoferin dengan cara berikatan dengan reseptor virus, terutama heparan sulfat. Pengikatan laktoferin ke glikosaminoglikan (heparan sulfat) menghambat interaksi awal antara virus dan sel inang yang mengakibatkan penghambatan terhadap infeksi.

Penelitian yang dilakukan oleh Vagge *et al.* (2020) mendukung pernyataan di atas bahwa aktivitas antivirus laktoferin terletak pada fase awal, ketika laktoferin mencegah virus masuk ke dalam sel inang. Penghambatan infeksi virus dimediasi laktoferin terjadi baik melalui pengikatan pada reseptor sel glikosaminoglikan (heparan sulfat) atau dengan interaksi langsung dengan partikel virus. Penelitian yang dilakukan oleh Ammendolia *et al.* (2012); Yamamoto *et al.* (2010) bahwa laktoferin dapat menghambat infeksi pada virus yang dimediasi oleh lobus C (carboxyl) sehingga dapat menghambat adsorpsi dari virus tersebut. Berbeda dengan penelitian di atas, Bell & Lu (2010) melaporkan bahwa sifat antivirus laktoferin berasal dari lobus N aktivitas laktoferin pada tahap replikasi virus melibatkan reseptor glikosaminoglikan

pada sel inang yang dimediasi melalui protein N agar dapat menghambat aktivitas virus.

### **Mekanisme Laktoferin sebagai Antivirus dari Protein Susu Kuda**

#### **Mekanisme antivirus laktoferin terhadap virus *Japanese encephalitis***

Menurut Adlerova *et al.* (2008) Laktoferin mampu mengikat virus DNA dan RNA tertentu serta memiliki penghambatan yang berbeda untuk setiap virus. Peran utama laktoferin untuk pertahanan antivirus dengan melibatkan glikosaminoglikan membran sel sehingga laktoferin dapat mencegah virus memasuki sel dan infeksi dihentikan pada tahap awal. Penelitian Ishikawa & Konishi (2015) menyatakan adanya kemampuan *Bovine lactoferrin* dalam menghambat infeksi dari virus *Japanese encephalitis*. Kemampuan *Bovine lactoferrin* sebagai antivirus dengan melibatkan interaksi antara antivirus laktoferin dan reseptor sel yakni glikosaminoglikan (heparan sulfat) pada permukaan sel inang, sehingga akan menghambat perlekatan virus terhadap membran sel dan virus *Japanese encephalitis* tidak dapat berikatan dengan permukaan membran sel inang.

Menurut Van der Strate *et al.* (2001) menyatakan bahwa adanya kemampuan antivirus laktoferin terhadap rotavirus dengan menghambat adanya perlekatan

antara virus dengan reseptor sel inang sehingga virus tidak dapat masuk ke dalam sel inang. Selain itu, menurut Ng *et al.* (2015) laktoferin dapat menghambat virus hepatitis C (HBC) dengan cara berinteraksi pada permukaan molekul sel inang yang dimediasi oleh lobus N dan lobus C. Interaksi tersebut menyebabkan laktoferin berikatan dengan reseptor sel inang sehingga virus hepatitis C (HBC) tidak dapat berlekatan dengan membran sel inang.

Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut dapat dikatakan bahwa laktoferin mempunyai kemampuan dalam penghambatan infeksi virus dengan adanya keterlibatan berbagai mekanisme penghambatan pada tahap awal. Laktoferin menghambat infeksi sel inang oleh partikel-partikel virus dengan mengikat langsung kepada partikel virus, laktoferin mengganggu perlekatan virus ke sel dengan mengikat *Heparan sulfate proteoglycans* (HSPGs) dan laktoferin mengikat reseptor virus dari sel inang yang digunakan virus untuk masuk ke dalam sel.

Berdasarkan berbagai mekanisme penghambatan dari virus adanya kemungkinan bahwa laktoferin pada susu kuda memiliki kemampuan sebagai antivirus terhadap virus *Japanese encephalitis*. Mekanisme laktoferin susu kuda dalam menghambat virus *Japanese encephalitis* kemungkinan dengan dimediasi oleh lobus N laktoferin

yang mengikat glikosaminoglikan yang tersulfasi dalam bentuk heparan sulfat pada permukaan membran sel inang dan amplop virus. Virus *Japanese encephalitis* memiliki virion yang terdiri dari asam ribonukleat (RNA). Materi genetik virus *Japanese encephalitis* adalah RNA untai tunggal positif yang mengkode tiga protein struktural dan tujuh protein non-struktural. Tiga protein struktural terdiri dari protein struktural C (protein inti), prM (protein membran) dan E (protein amplop glikosilasi) sedangkan tujuh protein non-struktural terdiri dari NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B dan NS5.

Berdasarkan Berlutti *et al.* (2011) laktoferin menunjukkan aktivitas antivirus terhadap virus selama infeksi awal terjadi. Hu *et al.* (2001) (B) melaporkan bahwa mekanisme laktoferin sebagai antivirus adalah laktoferin mengikat langsung pada protein virus dan penghambatan adsorpsi virus ke sel-sel target. Laktoferin mengikat ke *Heparan sulfate proteoglycans* (HSPGs) pada permukaan sel inang yang mengganggu perlekatan virus dan laktoferin mengganggu pergerakan virus untuk masuk ke dalam sel. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Campione *et al.* (2021) menyatakan bahwa kemampuan *Bovine lactoferrin* untuk menghambat infeksi virus pada umumnya dikaitkan dengan pengikatannya

dengan komponen anionik permukaan sel atau partikel virus. *Bovine lactoferrin* mampu mengikat langsung pada *Heparan sulfate proteoglycan* (HSPG) di permukaan sel inang. Kemampuan *Bovine lactoferrin* dalam menghambat infeksi dari virus SARS-CoV-2 dengan menghambat glikoprotein *spike* pada virus mengikat reseptor *Angiotensin-converting enzyme* (ACE2) sehingga menghalangi masuknya virus pada sel inang.

Selain itu menurut penelitian Lang *et al.* (2011) lakroferin memiliki aktivitas antivirus terhadap *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV) dengan meningkatkan aktivitas sel NK dan merangsang agregasi dan adhesi neutrofil. Laktoferin menghambat infeksi dengan mengikat *Heparan sulfate proteoglycans* (HSPGs) pada permukaan sel inang, sehingga memberikan peran penting dalam kekebalan tubuh terhadap *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV). Penelitian Berlutti *et al.* (2011) menyatakan adanya kemampuan laktoferin dalam menghambat rotavirus dengan cara menghambat terjadinya perlekatan antara virus dengan reseptor sel inang sehingga virus tidak dapat masuk ke dalam sel inang. Penelitian Pietrantonio *et al.* (2012) menyatakan bahwa *Bovine Lactoferrin* dapat mencegah infeksi awal virus influenza dan menghambat replikasi virus.



Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut dapat dikatakan bahwa aktivitas laktoferin sebagai antivirus memiliki kemampuan yang baik dalam penghambatan maupun perlawanan terhadap infeksi virus dengan berbagai mekanisme pada tahap awal.

Berdasarkan berbagai mekanisme penghambatan dapat diduga kemungkinannya bahwa laktoferin kuda dapat berpotensi sebagai antivirus terhadap virus SARS-CoV-2. Menurut Wang *et al.* (2020) efek antivirus laktoferin dimediasi melalui pencegahan virus mengikat ke permukaan sel target, yang akan sangat efektif selama fase amplifikasi awal virus di kelenjar saliva, tenggorokan dan saluran pernapasan atas.

SARS-CoV-2 memiliki karakteristik mengandung material genetik ss-RNA, terdiri dari lapisan protein *envelope* (E), *spike* (S), *membrane* (M), dan *nucleocapsid* (N). *Spike* merupakan glikoprotein berbentuk tonjolan-tonjolan yang menyerupai mahkota yang memediasi masuknya SARS-CoV-2 ke permukaan sel membran dengan bantuan reseptor sel tubuh yang spesifik yaitu ACE2 sehingga perlu dihambat. Mekanisme yang digunakan laktoferin kuda dalam menghambat virus SARS-CoV-2 kemungkinan dengan mengikat *Heparan sulfate proteoglycans* (HSPGs) pada permukaan membran sel inang sehingga protein *spike*

SARS-CoV-2 tidak dapat mengikat reseptor seluler ACE2 pada inang dan menghambat adsorpsi virus serta menghilangkan kemampuan virus untuk dapat masuk dan menginfeksi sel inang.

### **Pemanfaatan Susu Kuda sebagai Bahan Terapeutik**

Berdasarkan penelitian oleh Khaerani *et al.* (2019) menyatakan bahwa pengolahan susu kambing menjadi makanan ringan alternatif dalam bentuk sediaan biskuit dengan penambahan serbuk jahe baik dalam mengontrol kenaikan kadar gula darah Diabetes Melitus. Pengolahan formula biskuit susu kambing pada volume 150 ml memberikan efek paling baik di dalam mengontrol dan menekan kenaikan glukosa darah dengan nilai rata-rata terendah yaitu 4,51 mmol. Susu yang berasal dari pemerahan kambing dapat dimanfaatkan oleh manusia baik untuk diminum maupun diolah sebagai makanan alternatif. Hal ini sejalan dengan Sujono *et al.* (2016); Setiawan dan Suyono (2012) yoghurt susu kambing efektif menurunkan kadar asam urat, gula darah dan kolesterol. Kadar asam urat dapat ditekan dikarenakan yoghurt susu kambing memiliki kandungan B1 yang memiliki struktur kimia serupa dengan allopurinol untuk menghambat kerja xanthine oxidase, senyawa tersebut tidak dapat bekerja sinergis dengan xanthine dan hypoxanthine sehingga kadar asam urat yang merupakan produk akhir dapat ditekan. Kadar gula darah diturunkan karena mengandung bakteri asam laktat

yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin terutama pada IRS (*Insuline Receptor Substrate*) dengan cara mengurangi pembentukan lemak dan sekresi insulin dalam transfer glukosa. Kadar kolesterol dapat menurun dikarenakan bakteri asam laktat mampu bertahan di usus dan membantu proses fermentasi serta proses dekonjugasi empedu. Badan sel bakteri asam laktat mampu mengikat kolesterol dalam saluran pencernaan, sehingga kolesterol tidak dapat diserap oleh lumen usus dan keluar bersama feses. Faktor lainnya jumlah vitamin dalam lemak susu kambing mampu berfungsi sebagai antioksidan dan mampu mengontrol kandungan kolesterol dalam darah.

Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut dapat dikatakan bahwa susu kuda dapat diformulasikan menjadi makanan ringan alternatif dalam bentuk biskuit dan susu kuda dapat dijadikan olahan yoghurt sebagai bahan terapeutik yang dapat dikonsumsi oleh masyarakat.

### SIMPULAN

Berdasarkan kajian studi literatur dapat disimpulkan bahwa :

a. Laktoferin menghambat infeksi virus *Japanese encephalitis* pada sel inang dimediasi oleh lobus N dengan mengikat langsung kepada partikel virus, laktoferin mengganggu perlekatan virus ke sel dengan mengikat *Heparan sulfat proteoglycans* (HSPGs) dan laktoferin mengikat reseptor virus dari sel inang yang digunakan virus untuk masuk ke dalam sel.

b. Laktoferin menghambat perlekatan SARS-CoV-2 pada membran sel inang melibatkan interaksi dari *Heparan sulfat proteoglycans* (HSPGs) pada permukaan membran sel inang sehingga protein *spike* SARS-CoV-2 tidak dapat mengikat reseptor seluler ACE2 pada inang dan menghambat adsorpsi virus ke sel inang.

c. Susu kuda dapat dijadikan bahan terapeutik bagi masyarakat dengan melalui pengolahan menjadi makanan ringan yang diformulasi menjadi biskuit dan dapat dijadikan sebagai olahan yoghurt.

### DAFTAR PUSTAKA

- Adão, R., Nazmi, K., Bolscher, J., & Bastos, M. (2011). C- and N-truncated antimicrobial peptides from LFampin 265 - 284: Biophysical versus microbiology results. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 3(1), 60–69.
- Adiani, S., & Podung, A. J. (2018). KIVFA-1 Prevalensi Japanese Encephalitis pada Ternak Babi di Beberapa Lokasi Peternakan di Sulawesi Utara. *Hemera Zoa*, 269–271.
- Adlerova L, Bartoskova A , Faldyna M. (2008). Lactoferrin: a review. *Veterinarni Medicina*, 53(9),457–468.
- Agwa MM, Sabra S. (2020). Lactoferrin a unique molecule with diverse therapeutical and nanotechnological

- applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164,1046-1060.
- 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.
- Banerjee, A., & Tripathi, A. (2019). Recent advances in understanding Japanese encephalitis [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*, 8, 1–10.
- Baratawidjaja KG. (2004). *Imunologi Dasar*, edisi ke-5. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Bell JY, Lu Y.(2010). Marine compounds and their antiviral activities. *Antiviral Research*, 86,231–240.
- 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), 6992–7012.
- Bradrick, S. S. (2017). Causes and Consequences of Flavivirus RNA Methylation. *Frontiers in Microbiology*, 8.
- Broutet, N., Krauer, F., Riesen, M., Khalakdina, A., Almiron, M., Aldighieri, S., Espinal, M., Low, N., & Dye, C. (2016). Zika virus as a cause of neurologic disorders. *New England Journal of Medicine*, 374(16), 1506–1509.
- Candra, A. (2010). Demam Berdarah Dengue : Epidemiologi , Patogenesis , dan Faktor Risiko Penularan Dengue Hemorrhagic Fever : Epidemiology, Pathogenesis , and Its Transmission Risk Factors. *Demam Berdarah Dengue: Epidemiologi, Patogenesis, Dan Faktor Risiko Penularan*, 2(2), 110–119.
- Campione E , Lanna C , Cosio T , Rosa L, Conte MP , Lacovelli F , Romeo A , Falconi M , Vecchio CD , Franchin E , Lia MS , Minieri M , Chiamonte C, Ciotti M , Nuccetelli M , Terrinoni A , Iannuzzi I , Coppeda L , Magrini A, Bernardini S , Sabatini S, Rosapepe F, Bartoletti PL, Moricca N, Lorenzo AD, Andreoni M, Sarmati L, Miani A, Piscitelli P, Valenti P & Bianchi B. (2021). Lactoferrin Against SARS-CoV-2: *In Vitro* and *In Silico* Evidences. *Frontiers in Pharmacology*, 12,1-10.
- Chan JF, Yuan S, Kok K, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC, Poon RW, Tsoi H, Lo SK, Chan K, Poon VK, Chan W, Ip JD, Cai J, Cheng VC, Chen H, Hui CK, and Yuen K. (2020): A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. *Lancet*,

- 395, 514–523.
- Chen JM, Fan YC, Lin JW, Chen YY, Hsu WL & Chiou SS.(2017). Bovine Lactoferrin Inhibits Dengue Virus Infectivity by Interacting with Heparan Sulfate, Low-Density Lipoprotein Receptor, and DC-SIGN. *Internasional Journal of Molecular Sciences*, 18,1-13.
- Contigiani, M. S., Diaz, L. A., & Spinsanti, L. (2017). Flavivirus. In *Arthropod Borne Diseases* (pp. 73–88). Springer International Publishing.
- Cozma, A., Andrei, S., Miere, D., Filip, L., & Loghin, F. (2011). Proteins Profile in Milk from Three Species of Ruminants. *Notulae Scientia Biologicae*, 3(1), 26–29.
- Cui J, Li F, & Shi ZL. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat.Rev. Microbial*, 17, 181-192.
- Dania, I. A. (2016). Gambaran Penyakit dan Vektor Demam Berdarah Dengue (DBD). *Jurnal Warta*, 48(April), 1829–7463.
- Day MJ, Schultz RD. (2011). *Veterinary Immunology Principles and Practice*. London: Manson Publishing.
- Detha, A. I. R., Sudarwanto, M., Latif, H., & Datta, F. U. (2014). Komposisi Kimiawi dan Fraksinasi Protein Susu Kuda Sumba. *Jurnal Veteriner September 2014 ISSN: 1411 - 8327*, 15(4), 506–514.
- Dewi, S. T., & Soebono, H. (2020). Immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a concise update. *Journal of Thee Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran)*, 52(03), 270–281.
- Ekawasti, F., & Martindah, E. (2017). Vector Control of Zoonotic Arbovirus Disease in Indonesia. *Indonesian Bulletin of Animal and Veterinary Sciences*, 26(4), 151.
- El-Loly, M. M., & Mahfouz, M. B. (2011). Lactoferrin in relation to biological functions and applications: A review. In *International Journal of Dairy Science*.
- Elviani R, Anwar C, Sitorus JR. (2021). Gambaran Usia pada Kejadian Covid-19. *JMJ*, 9(2), 204-209.
- Fehr, A. R., & Stanley, P. (2015). Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Coronaviruses: Methods and Protocols*, 1282(1), 1–23.
- Fernandez-Garcia, M. D., Mazzon, M., Jacobs, M., & Amara, A. (2009). Pathogenesis of Flavivirus Infections: Using and Abusing the Host Cell. *Cell Host and Microbe*, 5(4), 318–328.
- Ganesan, A. (2014). Prevalensi kasus demam berdarah dengue di rumah sakit umum pusat sanglah denpasar

- periode juni - november 2014. *Intisari Sains Medis*, 2(1), 39–48.
- Gao, H., Lin, Y., He, J., Zhou, S., Liang, M., Huang, C., Li, X., Liu, C., & Zhang, P. (2019). Role of heparan sulfate in the Zika virus entry, replication, and cell death. *Virology*.
- Ghimire, S., & Dhakal, S. (2015). Japanese encephalitis: Challenges and intervention opportunities in Nepal. *Veterinary World*, 8(1), 61–65.  
<https://doi.org/10.14202/vetworld.2015.61-65>
- Giansanti, F., Panella, G., Leboffe, L., & Antonini, G. (2016). Lactoferrin from Milk: Nutraceutical and Pharmacological Properties. *Pharmaceuticals*, 9(4), 61.
- Ginanjar A. (2019). *Cegah Politisasi Fogging*. April, 2019.
- Gupta, C., & Prakash, D. (2017). Therapeutic Potential of Milk Whey. *Beverages*, 3(4), 31.
- Hariastuti, N. I. (2012). Japanese Encephalitis. *Balada Jurnal Litbang Pengendalian Penyakit Bersumber Binatang Banjarnegara*, 8(2), 55–57.
- Hasma H, Musfirah M, Rusmalawati R. (2021). Penerapan Kebijakan Protokol Kesehatan dalam Pencegahan Covid-19. : *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(2), 356-363.
- Hastuti, N. M., Dharmawan, R., & Indarto, D. (2017). *Sanitation-Related Behavior, Container Index, and Their Associations With Dengue Hemorrhagic Fever Incidence in Karanganyar, Central Java*. 2, 99.
- Holbrook, M. R. (2017). Historical perspectives on flavivirus research. *Viruses*, 9(5), 1–19.
- Huang, Y.-J., Higgs, S., Horne, K., & Vanlandingham, D. (2014). Flavivirus-Mosquito Interactions. *Viruses*, 6(11), 4703–4730.
- Hu Y, Meng X, Zhang F, Xiang Y & Wang J. (2021). The in vitro antiviral activity of lactoferrin against common human coronaviruses and SARS-CoV-2 is mediated by targeting the heparan sulfate coreceptor. *Emerging Microbes & Infections*, 10,318-330.
- Inglingstad, R. A., Devold, T. G., Eriksen, E. K., Holm, H., Jacobsen, M., Liland, K. H., Rukke, E. O., & Vegarud, G. E. (2010). Comparison of the digestion of caseins and whey proteins in equine, bovine, caprine and human milks by human gastrointestinal enzymes. *Dairy Science and Technology*, 90(5), 549–563.
- Ishikawa T & Konishi E. (2015). Potential chemotherapeutic targets for Japanese encephalitis: current status of antiviral drug development

- and future challenges. *Expert Opin. Ther. Targets*, 19(11),1-17.
- Jafar, I., & Astuti, T. (2018). Pengujian Aktivitas Antioksidan Peptida Dari Water Soluble Extract Susu Kambing Hasil Fermentasi Bakteri *Bacillus subtilis*. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan Dan Farmasi*, 18(2), 260–270.
- Jeffries, C. L., & Walker, T. (2015). The potential use of wolbachia-based mosquito biocontrol strategies for Japanese encephalitis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(6), 1–16.
- Jentes, E. S., Pomeroy, G., Gershman, M. D., Hill, D. R., Lemarchand, J., Lewis, R. F., Staples, J. E., Tomori, O., Wilder-Smith, A., & Monath, T. P. (2011). The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: Consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. *The Lancet Infectious Diseases*, 11(8), 622–632.
- Kaufmann, B., & Rossmann, M. G. (2011). Molecular mechanisms involved in the early steps of flavivirus cell entry. *Microbes and Infection*, 13(1), 1–9.
- Khaedir Yordan. (2020). Perspektif Sains Pandemi Covid 19: Pendekatan Aspek Virologi dan Epidemiologi Klinik. *MAARIF*, 15 (1), 41-59.
- Khaerani, Fitrah M & Hasnidar S. (2019). Formulasi Biskuit Susu Kambing (*Capra aegagrus*) dengan Penambahan Serbuk Jahe (*Zingiber officinale Rosc*) sebagai Makanan Ringan Alternatif pada Penderita Diabetes Melitus yang di ujikan secara In Vitro. *Jurnal Farmasi UIN Alauddin Makasar*, 7(1) 34-36.
- Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. (2006). *Kuby Immunology*, 6<sup>th</sup> edition. New York: Freeman and Company.
- Kim, D., Lee, J. Y., Yang, J. S., Kim, J. W., Kim, V. N., & Chang, H. (2020). The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*, 181(4), 914-921.
- Kleinert, R. D. V., Montoya-Diaz, E., Khera, T., Welsch, K., Tegtmeyer, B., Hoehl, S., Ciesek, S., & Brown, R. J. P. (2019). Yellow fever: Integrating current knowledge with technological innovations to identify strategies for controlling a re-emerging virus. In *Viruses*, 11, 1-32.
- Krol, J., Brodziak, A., Litwinczuk, Z., & Barowski, J. (2012). Selected Factors Determining the Content of Lactoferrin, Lysozyme and Immunoglobulins G in Bovine Milk. In *A Search for Antibacterial Agents*, 108-124.
- Kumar, K., Arshad, S. S., Selvarajah, G.

- T., Abu, J., Toung, O. P., Abba, Y., Yasmin, A. R., Bande, F., Sharma, R., & Ong, B. L. (2018). Japanese encephalitis in Malaysia: An overview and timeline. In *Acta Tropica* (Vol. 185).
- Kusumawati, Y., Suswardany, D. L., Yuniarno, S., & Darnoto, S. (2007). Upaya pemberantasan nyamuk. *Warta*, *10*(1), 1–11.
- Kwiatk A, Poplawska MA. (2020). SARS-COV-2 and Betacoronavirus : What have we learned in 8 months ?. *Postepy Mikrobiologii-Advancements of Microbiology*, *59*(3), 197-206.
- Lang J, Yang N, Deng J, Liu K, Yang P, Zhang G, Jiang C. (2011). Inhibition of SARS Pseudovirus Cell Entry by Lactoferrin Binding to Heparan Sulfate Proteoglycans. *PLoS One*, *6*(8),1-11.
- Lam TT, Shum MH, Zhu H, Tong Y, Ni X, Liao Y, Wei W, Cheung WY, Li W, Li L, Leung GM, Holmes EC, Hu Y, and Guan Y. (2020): Identifying of SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 1-12.
- Larasati AL, Haribowo C. (2020). Penggunaan Desinfektan dan Antiseptik pada Pencegahan Penularan Covid-19 di Masyarakat. *Majalah Farmasetika*, *5* (3) 2020, 137-145.
- Le Parc, A., Dallas, D. C., Duaut, S., Leonil, J., Martin, P., & Barile, D. (2014). Characterization of goat milk lactoferrin N-glycans and comparison with the N-glycomes of human and bovine milk. *Electrophoresis*, *35*(11), 1560–1570.
- Levani Y, Prastya AD, Mawaddatunnadila S. (2021). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, *17*(1), 44-57.
- Lingappan K, Arunachalam A & Pammi M. (2013). Lactoferrin and the newborn: current perspectives. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, *11*(7),695-707.
- Llanes A, Restrepo CM, Caballero Z, Rajeev S, Kennedy MA, Leonart R. (2020). Betacoronavirus Genomes: How Genomic Information Has been used to deal with past outbreaks and the COVID-19 pandemic. *Internasional Journal of Molecular Sciences*, *21*, 1-30.
- Mansfield, K. L., Hernández-Triana, L. M., Banyard, A. C., Fooks, A. R., & Johnson, N. (2017). Japanese encephalitis virus infection, diagnosis and control in domestic animals. *Veterinary Microbiology*, *201*, 85–92.
- Maran, A. A., Nurjazuli, & Suhartono. (2013). Studi Deskriptif Kejadian Demam Berdarah Dengue (DBD)

- Dengan Pendekatan Spasial Di Kota Kupang (Analisis Data sekunder Tahun 2010-2011). *Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia*, 11(2), 114–122.
- Mazeaud, C., Freppel, W., & Chatel-Chaix, L. (2018). The Multiples Fates of the Flavivirus RNA Genome During Pathogenesis. *Frontiers in Genetics*, 9(December), 1–19.
- Monta, K., Nabeshima, T., & Buerano, C. C. (2015). *Japanese encephalitis Aetiological*. 34(2), 441–452.
- Ng-Kwai-Hang, K. F. (2011). Heterogeneity, Fractionation, and Isolation. *Proteomics*, 751–764.
- Ng-TB, Randy Cheung RCF, Wong JH, Wang Y, Ip DTM, Wan DCC & Xia J. Antiviral activities of whey proteins. (2015). *Microbiol Biotechnol*, 22,1-12.
- Oliveira, E. R. A., Mohana-Borges, R., de Alencastro, R. B., & Horta, B. A. C. (2017). The flavivirus capsid protein: Structure, function and perspectives towards drug design. In *Virus Research*.
- Osago, H., Shibata, T., Hara, N., Kuwata, S., Kono, M., Uchio, Y., & Tsuchiya, M. (2014). Quantitative analysis of glycosaminoglycans, chondroitin/dermatan sulfate, hyaluronic acid, heparan sulfate, and keratan sulfate by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *Analytical Biochemistry*, 467, 62–74.
- Paisal, & Subangkit. (2013). Strategi Pengembangan Vaksin Dengue. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*, 2(2), 43–49.
- Paramarta, I. G. E., Kari, I. K., & Hapsara, S. (2016). Faktor Risiko Lingkungan pada Pasien Japanese Encephalitis. *Sari Pediatri*, 10(5), 308.
- Pietrantonio A, Ammendolia MG & Superti F.(2012). Bovine lactoferrin: involvement of metal saturation and carbohydrates in the inhibition of influenza virus infection. *Biochem.Cell Biol*,90,442–448.
- Pietrantonio, A., Fortuna, C., Remoli, M. E., Ciufolini, M. G., & Superti, F. (2015). Bovine lactoferrin inhibits toscana virus infection by binding to heparan sulphate. *Viruses*, 7(2), 480–495.
- Pramestuti, N., Wijayanti, T., Widiastuti, D., & Isnani, T. (2020). Deteksi Virus Japanese Encephalitis Pada Manusia Dan Vektor Di Kabupaten Tulungagung, Jawa Timur. *Vektora : Jurnal Vektor Dan Reservoir Penyakit*, 12(1), 33–40.
- Prasetyowati, H., & Astuti, E. P. (2010). Serotipe Virus Dengue di Tiga Kabupaten/Kota Dengan Tingkat Endemisitas DBD Berbeda di Propinsi Jawa Barat. *Aspirator*,



- 2(2), 120–124.
- Prayitno, J., Darmawan, R. A., Susanto, J. P., & Nugroho, R. (2021). Tinjauan Teknologi Inaktivasi Virus Untuk Penanggulangan Pandemi Covid-19. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBi)*, 8(1), 137–154.
- Putri RN. (2020). Indonesia dalam Menghadapi Pandemi Covid-19. *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi*, 20(2), 705-709.
- Rahayu D, Krisnawati DI, Susilowati E, Yunarsih, Santoso P, Alimansur M.(2021). Optimalisasi Pencegahan dan Penanggulangan Covid 19 dengan Peran serta sebagai Vaksinasi. *Jurnal Peduli Masyarakat*, 3(4), 415-422.
- Rahim N, Wulan S, Z. E. (2020). *Potensi Ekstrak Ulva reticulata Dalam Meningkatkan Aktivitas Lisozim Dan Diferensiasi Hemosit Pada Udang Windu (Penaeus monodon)*. 1(1), 1–9.
- Rampengan, N. H. (2016). Japanese Encefalitis. *Jurnal Biomedik (JBM)*, 8(2), 10–22.
- Santhia KAP, Dibia N. Daniels KP, Luth R. (2003). Surveilans terhadap *Japanese encephalitis* pada Hewan Sentinel. BPPH VI Denpasar.
- Setiawan I dan Suyono. (2012). Pengaruh Pemberian Teh Kombucha terhadap Kadar Asam Urat Serum Darah *Rattus norvegicus*. *UNESA Journal of Chemistry* 1(1), 40-44.
- Simmonds, P., Becher, P., Bukh, J., Gould, E. A., Meyers, G., Monath, T., Muerhoff, S., Pletnev, A., Rico-Hesse, R., Smith, D. B., & Stapleton, J. T. (2017). ICTV Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae. *Journal of General Virology*, 98(1), 2–3.
- Sheoran AS, Timoney JF, Holmes MA, Karzenski SC, Crisman MV. 2005. Immunoglobulin isotypes in sera and nasal mucosal secretions and their neonatal transfer and distribution in horses. *American Journal of Veterinary*, 61(9), 1099-1105.
- Sitanggang, A., Sudarsono, & Syah, D. (2018). Pendugaan Peptida Bioaktif Dari Susu Terhidrolisis Oleh Protease Tubuh Dengan Teknik in Silico. *Jurnal Teknologi Dan Industri Pangan*, 29(1), 93–101.
- Sohrabi SM, Niazi A, Chahardoli M, Hortamani A, Setoodeh P. (2014). In silico investigation of lactoferrin protein characterizations for the prediction of anti-microbial properties. *Molecular Biology Communications*, 3(2), 85-100.
- Solak, B., & Akin, N. (2012). Health Benefits of Whey Protein: A Review. *Journal of Food Science and Engineering*, 2(3), 129–137.
- Song, S., Yao, H., Yang, Z., He, Z.,

- Shao, Z., & Liu, K. (2020). Epidemic Changes and Spatio-Temporal Analysis of Japanese Encephalitis in Shaanxi Province, China, 2005–2018. *Frontiers in Public Health*, 8(August), 1–9.
- Sujono, Y Bekt, A Hikmawan, A Saga & Yuananda. (2016). Use of Milk Goat Yoghurt Lowering Uric Acid, Cholesterol and Blood Glucose. *The 2<sup>nd</sup> International Conference on Science, Technology, And Humanity*, 257-263.
- Supardan, D. (2019). Pemetaan Distribusi Vektor Virus Dengue di Kota Mataram Berbasis Geographic Information Systems (GIS). *Celebes Biodiversitas*, 2(2), 32–41.
- Susanti, R., & Hidayat, E. (2017). Profil Protein Susu Dan Produk Olahannya. *Jurnal MIPA*, 39(2), 98–106.
- Tairas, S., Kandou, G., & Posangi, J. (2015). Analisis Pelaksanaan Pengendalian Demam Berdarah Dengue di Kabupaten Minahasa Utara. *Jikmu*, 5(1), 21–29.
- Uddin, M., Mustafa, F., Rizvi, T. A., Loney, T., Al Suwaidi, H., Al-Marzouqi, A. H. H., Eldin, A. K., Alsabeeha, N., Adrian, T. E., Stefanini, C., Nowotny, N., Alsheikh-Ali, A., & Senok, A. C. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: Viral genomics, epidemiology, vaccines, and therapeutic interventions. *Viruses*, 12(5), 1–17.
- Uniacke-Lowe, T., Huppertz, T., & Fox, P. F. (2010). Equine milk proteins: Chemistry, structure and nutritional significance. *International Dairy Journal*, 20(9), 609–629.
- Unni, S. K., Růžek, D., Chhatbar, C., Mishra, R., Johri, M. K., & Singh, S. K. (2011). Japanese encephalitis virus: From genome to infectome. *Microbes and Infection*, 13(4), 312–321.
- Vagge A, Senni C, Bernabei F, Pellegrini M, Scordia V, Traverso CE & Giannaccare G. Therapeutic Effects of Lactoferrin in Ocular Diseases: From Dry Eye Disease to Infections. *Internasional Journal of Molecular Sciences*, 21, 1-8.
- Van der Strate BWA, Beljaars L, Molema G, Harmsen MC, Meijer DKF. (2001). Review Antiviral activities of lactoferrin. *Antiviral Research*, 52, 225–239.
- Wahyuni, Hendrawati F, Amaliah F, Muflihanah, Septiadi MGS. (2020). Review Literatur: COVID-19 pada Hewan. 60-66.
- Wang, B. (2016). Molecular Determinants of Milk Lactoferrin as a Bioactive Compound in Early Neurodevelopment and Cognition. *The Journal of Pediatrics*, 173, S29–S36.
- Wang, B., Timilsena, Y. P., Blanch, E., & Adhikari, B. (2019). Lactoferrin: Structure, function, denaturation and digestion. *Critical Reviews in*

- Food Science and Nutrition*, 59(4), 580–596.
- Wang B, Timilsena YP, Blanch E & Adhikari B.(2020). Lactoferrin: Structure, Function, Denaturation and Digestion. 22,1-73.
- Wang, Q., Wu, J., Wang, H., Gao, Y., Liu, Q., Mu, A., Wenxin, J., Liming, Y., Yan, Z., Chen, Z., Fang, X., Yang, X., Huang, Y., Gao, H., Liu, F., Ge, J., Sun, Q., Yang, X., Xu, W., ... Rao, Z. (2020). Structural Basis for RNA Replication by the SARS-CoV-2 Polymerase. *Cell*,13, 417–428.
- Wang, Z., Wang, P., & An, J. (2016). Zika virus and Zika fever. *Virologica Sinica*, 31(2), 103–109.
- Wei L. (2005). Disease burden of Japanese encephalitis : epidemiologic perspectives. Workshop and training surveilans JE di rumah sakit, Jakarta, 17-19 Februari, 2005.
- Widyatama, E. F. (2018). Faktor Risiko yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Demam Berdarah Dengue di Wilayah Kerja Puskesmas Pare. *Jurnal Kesehatan Lingkungan*, 10(4), 417–423.
- Wijaya AC, Adi AAM, Kardena IM. (2012). Seropravelensi virus *Japanese B encephalitis* pada Babi. *Indonesia Medicus Veterinus*, 1(5), 687-698.
- Yan, Y., Kizilay, E., Seeman, D., Flanagan, S., Dubin, P. L., Bovetto, L., Donato, L., & Schmitt, C. (2013). Heteroprotein complex coacervation: Bovine  $\beta$ -lactoglobulin and lactoferrin. *Langmuir*, 29(50), 15614–15623.
- Yang, B., Wang, J., Tang, B., Liu, Y., Guo, C., Yang, P., Yu, T., Li, R., Zhao, J., Zhang, L., Dai, Y., & Li, N. (2011). Characterization of Bioactive Recombinant Human Lysozyme Expressed in Milk of Cloned Transgenic Cattle. *PLoS ONE*, 6(3), e17593.
- Yanti, B., Syahputra, T. A., Rahma, F. A., Katuri, R. A., & Safitri, R. M. (2020). Keanekaragaman Manifestasi Klinis pada Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal Of Health Science (Jurnal Ilmu Kesehatan)*, 5(2), 47–54.
- Yamamoto H, Ura Y, Tanemura M, Koyama A, Takano S, Uematsu J, Kawano M, Tsurudome M, O'Brien M & Komada H. Inhibitory Effect of Bovine Lactoferrin on Human Parainfluenza Virus Type 2 Infection. (2010). *Journal of Health Science*, 56(5), 613-617.
- Ye, J., Zhu, B., Fu, Z. F., Chen, H., & Cao, S. (2013). Immune evasion strategies of flaviviruses. *Vaccine*, 31(3), 461–471.
- Yun, S. I., & Lee, Y. M. (2014). Japanese encephalitis The virus and vaccines. *Human Vaccines and*

*Immunotherapeutics*, 10(2), 263–279.

Yuniati, H., & Sahara, E. (2012). Komponen Bioaktif Protein Dan Lemak Dalam Susu Kuda Liar. *Buletin Penelitian Kesehatan*, 40(2), 66–74.

Yuningsih, R. (2019). Kebijakan Penanggulangan Kejadian Luar Biasa Penyakit Demam Berdarah Dengue di Kabupaten Tangerang. *Aspirasi: Jurnal Masalah-Masalah Sosial*, 9(2), 260–273.

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, and Tan W. (2020): A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382, 727–733.