

EVOLUTION AND BIOLOGICAL BASIS OF WEST NILE VIRUS

PERKEMBANGAN DAN DASAR BIOLOGIS VIRUS WEST NILE

Axl Laurens Lukas Windah^{1)*}, Elly Suoth¹⁾, Fatimawali¹⁾, Trina Tallei²⁾

1)Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado, 95115

2)Program Studi Biologi FMIPA UNSRAT Manado, 95115

*axlwindah2001@gmail.com

ABSTRACT

West Nile virus is a neurotropic pathogen that can cause West Nile fever or encephalitis. The expansion of west nile virus is strongly influenced by mosquitoes, especially with the type of culex sp and aedes sp. The virus has a single-stranded RNA genome that is believed to have very rapid adaptation and spread. Mutations in west nile virus can occur in both structural proteins and non-structural proteins. In previous studies, it was explained that mutations in the structural protein west nile virus are beneficial because they can reduce mortality by up to 50% in invivo test. However, antiviral drugs and vaccines in humans specific to west nile virus are still being temporarily developed. This review discusses more about the development, biological basis and diagnosis of therapy and prevention of the spread of west nile virus.

Keywords: *West nile virus, Evolution, Biological Basis, Diagnosis, Treatment and Pevention*

ABSTRAK

Virus West Nile merupakan patogen yang bersifat neurotropik yang dapat menyebabkan demam west nile maupun ensefalitis. Perluasan dari virus west nile ini sangat dipengaruhi oleh nyamuk terutama dengan jenis *culex sp* dan *aedes sp*. Virus ini memiliki genom *single-stranded RNA* yang dipercaya memiliki adaptasi dan penyebaran yang sangat cepat. Mutasi pada virus west nile dapat terjadi baik pada protein struktural maupun protein non-struktural. Pada penelitian sebelumnya dijelaskan bahwa mutasi pada protein structural virus west nile bersifat menguntungkan dikarenakan mampu menurunkan mortalitas hingga 50% pada hewan uji. Namun, Obat antiviral dan vaksin pada manusia yang spesifik terhadap virus west nile ini masih sementara dikembangkan. Ulasan ini membahas lebih lanjut mengenai perkembangan, dasar biologis serta diagnosis terapi dan pencegahan dari penyebaran virus west nile.

Kata kunci: Virus west nile, Perkembangan, Dasar Biologis, Diagnosis, Pengobatan dan Pencegahan

PENDAHULUAN

Virus west nile merupakan anggota famili *Flaviviridae* dari genus *Flavivirus* yang dapat menyebabkan *West Nile Fever* (WNF) and *West Nile Neuroinvasive Disease* (WNND) (Colpitts *et al.*, 2012). Infeksi Virus West Nile pada manusia sebagian besar tanpa gejala, namun, dalam sekitar 20% dari kasus infeksi WNV menginduksi penyakit ringan dengan influenza seperti gejala yang disebut *West Nile Fever* (WNF), sementara dalam waktu kurang dari 1% kasus, terutama pada orang tua yang memiliki sistem imunitas yang rendah, hasil infeksi dapat merujuk pada penyakit neuroinvasif parah yang dapat menyebabkan kematian (Hayes *et al.*, 2005).

Virus ini pertama kali ditemukan di Afrika Timur, sungai nil bagian barat Uganda pada tahun 1937 dan mulai mewabah besar di Rumania dengan kasus ensefalitis (peradangan alut pada otak) (Ikawati *et al.*, 2014). Perkembangan kasus virus west nile pertama kali ditemukan pada tahun 2014 melalui serum pasien demam akut di pulau jawa tahun 2004 dan pada tahun itu juga telah menginfeksi 12 warga Surabaya (Myint *et al.*, 2014). Perkembangan pengetahuan mengenai virus west nile ini harus segera dikembangkan agar pencegahan dan pengendalian infeksi yang disebabkan oleh virus west nile dapat dilakukan sedini mungkin.

Tinjauan dilakukan dengan menghimpun informasi dari berbagai sumber termasuk jurnal, artikel dan buku teks yang berkaitan dengan virus west nile. Data yang dikumpulkan berupa perkembangan dan dasar biologis dari virus west nile disusun secara sistematis deskriptif untuk memberikan pengetahuan menyeluruh terkait virus west nile.

1. DASAR BIOLOGIS

A. Klasifikasi

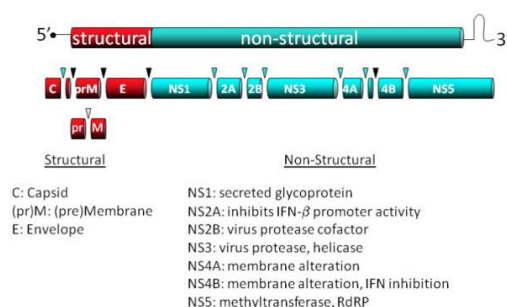
Keluarga *Flaviviridae* memiliki 3 genera yaitu : *flaviviruses*, yang termasuk West Nile Virus , virus dengue (DENV), dan virus demam kuning(YFV); *hepacivirus*, yang meliputi virus hepatitis B dan C; dan *pestivirus*, yang mempengaruhi mamalia berkuku. Dalam genus *Flavivirus*, yang mengandung lebih dari 70 virus, virus dapat diklasifikasikan lebih lanjut ke dalam kelompok virus *tick-borne* dan *mosquito-borne*. Virus *mosquito-borne* dapat dibedakan menjadi 2 yaitu clade ensefalitis, atau Serokompleks JE, yang mencakup west nile virus dan virus ensefalitis Jepang (JEV), dan clade demam nonensefalitis

atau hemoragik, yang meliputi DENV dan YFV, dan ada 10 kompleks serologis / genetik.

Distribusi geografis flavivirus yang ditularkan nyamuk sangat tergantung pada habitat vektor nyamuk yang disukai, dengan nyamuk *Culex* sp dan *Aedes* sp mentransmisikan flavivirus ensefalitis terutama di belahan bumi utara (Lwande *et al.*, 2014). Seluruh isolat virus West Nile berasal dari satu serotip yang terbagi dalam dua garis keturunan (*Lineage*) yaitu lineage 1 dan 2. Perbedaan antara keduanya terletak pada substitusi dan delesi asam amino yang menyusun protein *envelope*. Virus west nile lineage 1 berasosiasi dengan penyakit pada manusia didunia, sedangkan lineage 2 hanya menginfeksi didaerah endemis enzootik Afrika (Lyle, 2001).

B. Struktur virus

WNV adalah virion yang mengandung genom RNA satu untai dan positif-sense. Virus RNA diterjemahkan sebagai poliprotein tunggal. Wilayah 5' dan 3' non-coding genom membentuk struktur *stem-loop* yang membantu dalam replikasi, transkripsi, terjemahan, dan pengemasan. 5' yang merupakan akhir dari genom mengkodekan protein struktural, yang diperlukan untuk masuknya virus dan fusi serta *encapsidation* genom virus selama perakitan (Lindenbach, 2001). Struktur virus west nile ini terdiri atas tiga protein struktural (kapsid, amplop, dan premembran) dan tujuh protein non struktural (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, dan NS5) (Rice, 1996). Untuk susunan genom dari virus west nile dapat dilihat dengan jelas pada Gambar 1.



Gambar 1. Skema Genom dari Virus *West Nile* (Rossi *et al.*, 2010)

Protein E pada virus west nile yang merupakan protein struktural envelope yang penting secara imunologis dan menjadi target utama respon imun inang. Protein E bertugas dalam *viral attachment*, fusi membran dan pembentukan virion (Wang *et al.* 2001; Zhang *et al.* 2017). Protein ini memiliki berat molekul 53

kD dan merupakan glikoprotein membran tipe I dengan 12 residu sistein yang *conserved*. Protein E memiliki 3 domain yaitu domain 1 (DI), domain 2 (DII) dan domain 3 (DIII) serta domain transmembran helix (TMD) (Zhang *et al.* 2017).

Protein C memiliki berat molekul sebesar 12-14 kD yang biasa juga disebut sebagai protein inti. Protein ini terlibat dalam berbagai peran non-struktural selama siklus replikasi, termasuk replikasi RNA, translasi, infektivitas dan viabilitas virus. Fungsi non-struktural tersebut diperoleh dengan memodulasi signaling pathways sel inang karena protein C adalah protein virus yang pertama kali berinteraksi dengan protein sel inang disitoplasma (Hunt *et al.*, 2007).

Menurut Diana dan Dharmayanti (2019), Protein premembran merupakan protein struktural glikosilasi transmembran pendek yang memiliki fungsi melindungi protein E dari fusi awal dengan membransel inang di dalam vesikel golgi kompleks. Protein ini digolongkan dalam prekursor protein membran yang diekspresikan pada permukaan virion di sepanjang protein E. Pada virus *immature*, protein ini melapisi *fusion loop protein E* (Elshuber, 2003).

Protein non struktural memiliki banyak fungsi yang beragam, walaupun dalam virus ini memiliki jumlah protein yang sangat terbatas tapi tiap virus memiliki berbagai tujuan selama infeksi. NS1 memiliki bentuk "seluler" dan bentuk yang disekresikan dan sangat imunogenik tetapi tidak memiliki peran yang dijelaskan dalam perakitan virion, meskipun telah dilihat dapat untuk berperan dalam replikasi (Westaway *et al.*, 2002). NS3 adalah protease virus yang bertanggung jawab untuk membelah protein nonstruktural lainnya dari polyprotein virus dan mengkodekan aktivitas enzim, dan fungsi-fungsi ini telah banyak diketahui (Lindenbach, 2001). Protein NS5 berfungsi sebagai polimerase virus dan mengkodekan methyltransferase, yang berfungsi untuk replikasi virus. Beberapa protein nonstruktural, termasuk NS2A, NS2B, NS4A, dan NS4B, telah terbukti menghambat satu atau lebih komponen respons bawaan terhadap infeksi virus (Colpitts *et al.* 2012).

C. Mutasi

Virus dengan jenis RNA dapat sangat cepat beradaptasi terhadap perubahan lingkungan dan dikenal memiliki angka mutasi yang tinggi dengan kemampuan evolusi yang cepat. Perubahan kecil dari nukleotida/asam amino dapat memiliki pengaruh terhadap replikasi dan virulensi virus serta spesifisitas inang (Ebel *et al.* 2004). Tingkat keragaman genetik dan populasi virus adalah

keseimbangan antara positif atau seleksi negative (Domingo *et al.*, 1998). Studi sebelumnya tentang isolate Virus West Nile di AS 2012 membuktikan bahwa komposisi genetik virus tidak menentukan intensitas wabah di tingkat lokal. Duggal *et al* mencatat bahwa komposisi genetik virus yang beredar di Texas pada tahun 2012 serupa antara isolat dari daerah yang tidak mengalami wabah besar (Dallas County) dan daerah yang tidak (Montgomery County).

Mutasi yang terjadi secara selektif dapat menghasilkan profil epidemiologi dan gambaran penyakit yang diluar dugaan. Mutasi pada virus west nile dapat terjadi baik pada protein struktural maupun protein non-struktural dan menghasilkan atenuasi fenotip (Brault *et al.* 2007; Pachler *et al.* 2014). Nurjanah dan Damayanti (2019) mengungkapkan bahwa perubahan atau mutasi yang terjadi baik pada protein struktural dan non-struktural dapat dimanfaatkan untuk penemuan vaksin karena beberapa mutasi bersifat menguntungkan. Beberapa penelitian modifikasi genetik protein struktural dan non-struktural WNV pun dilakukan untuk mendapatkan antiviral atau vaksin yang berpotensi. Tan *et al.* (2009) menyatakan bahwa triple mutasi pada ektodomain protein PrM menyebabkan hilangnya infektivitas WNV pada sel mamalia dan nyamuk secara nyata.

Mutasi pada protein struktural terjadi pada protein E. mutasi yang terjadi pada asam amino Val 159 dapat mempengaruhi adaptasi virus vector nyamuk *culex sp* (Di Giallonardo *et al.* 2016). Adaptasi yang terjadi dapat menghasilkan vektor yang baik dalam peningkatan distribusi dan intensitas penularan virus west nile pada inang. Mutasi yang terjadi motif N-glycosylation protein E menyebabkan hilangnya situs N-glycosylation, tidak stabilnya fusi Epeptid dan penurunan replikasi virus (Rizzoli *et al.* 2015). Menurut Nurjanah dan Damayanti (2019) mutasi yang terjadi pada Protein Non-struktural mutasi yang terjadi mampu menurunkan mortalitas hingga 50%, menurunkan patogenitas dan meningkatkan imunogenisitas pada mencit.

2. EPIDEMIOLOGI

Menurut WHO (2017) umumnya Infeksi Virus west nile berasal dari gigitan nyamuk yang terinfeksi. Nyamuk menjadi terinfeksi ketika mereka memakan burung yang terinfeksi, yang mengedarkan virus dalam darah mereka selama beberapa hari. Virus akhirnya masuk ke kelenjar ludah nyamuk. Selama makan darah di kemudian hari (ketika nyamuk menggigit), virus dapat

disuntikkan ke manusia dan hewan, di mana ia dapat berkembang biak dan mungkin menyebabkan penyakit. Virus ini juga dapat ditularkan melalui kontak dengan hewan lain yang terinfeksi, darah mereka, atau jaringan lainnya. Sebagian kecil infeksi manusia telah terjadi melalui transplantasi organ, transfusi darah dan ASI. Ada satu kasus transplasental (ibu-ke-anak) transmisi virus west nile yang dilaporkan.

Virus west nile tergolong dalam transmisi siklus burung-nyamuk-burung. Meskipun virus West Nile telah terdeteksi di 65 spesies nyamuk dan 326 spesies burung di Amerika Serikat, hanya beberapa spesies nyamuk *Culex* yang mendorong penularan virus di alam dan selanjutnya menyebar ke manusia (Petersen *et al.*, 2013). Virus West Nile merupakan salah satu jenis dari 70 virus dari keluarga *Flaviviridae*. dari genus *Flavivirus*. Secara serologis, virus West Nile adalah anggota *Japanese encephalitis serocomplex*, yang mencakup *ensefalitis Japanese virus* dan *endemic flavivirus Amerika Utara*, *St Louis encephalitis virus*. Virus West Nile dapat ditunjuk menjadi setidaknya 5 garis keturunan filogenetik. Hanya garis keturunan 1 dan 2 virus West Nile yang memiliki kaitkan dengan wabah yang signifikan pada manusia (May *et al.*, 2011).

Gigitan nyamuk menyumbang hampir semua infeksi manusia. West nile virus juga dapat ditularkan melalui trombosit yang ditransfusikan, sel darah merah, dan plasma beku segar serta melalui jantung, hati, paru-paru, dan transplantasi ginjal. Penularan melalui transplantasi organ telah terjadi dari donor tanpa viremia yang terdeteksi, menunjukkan penyerapan virus. Pada organ tak lama setelah viremia telah dibersihkan (Petersen *et al.*, 2013). Virus West Nile mampu bereplikasi dan memunculkan gangguan di otak (yaitu, neurovirulence); Namun, prasyarat penting untuk menghasilkan penyakit neuroinvasif pada manusia adalah virus harus memiliki kapasitas untuk mendapatkan akses ke sistem saraf pusat (yaitu, neuroinvasiveness). Mekanisme neuroinvasif virus west nile yang dapat terjadi ialah (1) virus akan langsung melewati penghalang darah-otak karena permeabilitas vaskular yang dimediasi sitokin; (2) melewati endotelium penghalang darah-otak; (3) terjadi mekanisme *Trojan horse* dimana jaringan magrofag yang terinfeksi akan melewati penghalang darah-otak dan (4) akan terjadi transport *retrograde axonal* virus ke sistem saraf pusat melalui infeksi olfactory atau neuron perifer (Cho dan Diamond, 2012).

Menurut Ikawati *et al* (2014), Pada manusia masa inkubasi virus West nile dapat terjadi antara 1-6 hari. Umumnya penyakit ini dapat bergejala ringan seperti demam, menggigil, nyeri kepala, nyeri punggung, nyeri otot secara menyeluruh dan sulit tidur. Disamping itu, dapat pula ditemukan gejala gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, diare, dan nyeri lambung. Suhu badan penderita dapat mencapai 40°C atau lebih. Pada umumnya, pasien akan merasa pulih sepenuhnya. Pada beberapa kasus, terutama pada orang-orang berusia lanjut, akan berkembang menjadi ensefalitis ataupun meningitis (infeksi pada lapisan otak dan urat saraf tulang belakang) yang berisiko menyebabkan kematian. Diagnosis yang akurat akan membantu penderita untuk tidak mengalami tahap yang lebih parah dari infeksi virus West Nile.

Meningitis West Nile, mirip dengan meningitis yang disebabkan oleh virus lainnya, Ditandai dengan timbulnya demam dan sakit kepala secara tiba-tiba bersama dengan tanda-tanda meningeal dan fotofobia. Sakit kepala parah, dan gangguan gastrointestinal yang dapat menyebabkan dehidrasi (Sejvar *et al.*, 2008). Tingkat keparahan Ensefalitis West Nile dapat dialami dari ringan, keadaan kebingungan yang terbatas pada diri sendiri sampai ensefalopati berat, koma, dan kematian. Sering diamati juga terdapat gangguan ekstrapiramidal dan fitur Parkinsonisme dapat dilihat.

3. DIAGNOSIS, PENGOBATAN DAN PENCEGAHAN

Deteksi antibodi IgM dalam serum atau cairan serebrospinal (CS) menggunakan tes immunosorbent terkait enzim penangkap antibodi IgM (MAC-ELISA) membentuk landasan diagnosis untuk virus West Nile dalam pengaturan paling klinis. Karena antibodi IgM tidak melintasi penghalang darah-otak, kehadirannya di CS menunjukkan infeksi SSP (Sistem Saraf Pusat). Sebanyak 90% pasien dengan ensefalitis atau meningitis sudah memiliki antibodi spesifik IgM setelah timbulnya gejala. Antibodi IgM spesifik virus West Nile mungkin tidak terdeteksi pada awalnya dalam serum atau plasma namun 1 studi menunjukkan bahwa hanya 58% pasien dengan Demam West Nile memiliki hasil MAC-ELISA positif pada klinis presentasi (Tilley *et al.*, 2006). Namun demikian, pengujian MAC-ELISA fase akut dan pemulihan sera akan memberikan diagnosis definitif. Pengujian untuk IgG antibodi

tidak memiliki kegunaan dalam pengaturan diagnostik klinis akut.

Vaksinasi terbaru dengan demam kuning atau vaksin ensefalitis Jepang maupun infeksi baru-baru ini dengan flavivirus terkait (misalnya, ensefalitis St Louisa tau demam berdarah) dapat menghasilkan virus West Nile yang positif – IgM hasil tes antibodi. Tes netralisasi pengurangan plak dapat membantu membedakan reaksi silang serologis di antara flavivirus, tetapi tes ini hanya tersedia di laboratorium yang memadai. Studi sebelumnya membuktikan bahwa 17% dari pasien memiliki antibodi IgM spesifik virus West Nile yang dapat dibuktikan setahun setelah infeksi awal; dengan demikian, antibodi IgM persisten dari infeksi sebelumnya mungkin tidak terkait dengan penyakit saat ini (Busch *et al.*, 2008).

Menurut CDC (2021) belum ada pengobatan khusus untuk penyakit virus West Nile (WNV) baru terdapat manajemen klinis mendukung. Pasien dengan gejala meningeal yang parah sering memerlukan kontrol rasa sakit untuk sakit kepala dan terapi antiemetik dan rehidrasi untuk mual dan muntah terkait. Pasien dengan ensefalitis memerlukan pemantauan ketat untuk pengembangan tekanan intrakranial yang meningkat dan kejang. Pasien dengan ensefalitis atau poliomyelitis harus dipantau karena ketidakmampuan untuk melindungi jalan napas mereka. Beberapa Pendekatan terapeutik yang diselidiki termasuk terapi peningkatan imun γ -globulin, Virus West Nile - antibodi monoklonal penetral spesifik, kortikosteroid, ribavirin, interferon α -2b, dan oligomer antisense (Beasley, 2011; Diamond, 2009).

Belum ada vaksin WNV yang dilisensikan untuk digunakan pada manusia. Dengan tidak adanya vaksin, pencegahan penyakit WNV tergantung pada program pengendalian nyamuk tingkat masyarakat untuk mengurangi kepadatan vektor, langkah-langkah perlindungan pribadi untuk mengurangi paparan nyamuk yang terinfeksi, dan skrining donor darah dan organ. Langkah-langkah perlindungan pribadi termasuk penggunaan obat nyamuk, mengenakan kemeja lengan panjang dan celana panjang, dan membatasi paparan di luar ruangan dari senja hingga fajar. Menggunakan AC, memasang layar jendela dan pintu, dan mengurangi tempat perkembang biakan nyamuk di sekitar rumah, dapat semakin mengurangi risiko paparan WNV (CDC, 2021).

KESIMPULAN

Virus West Nile merupakan anggota *family Flaviviridae* dari genus *Flavivirus* yang tersusun atas genom single-stranded (ss) RNA dengan struktur protein terdiri atas tiga protein struktural (kapsid, amplop, dan premembran) dan tujuh protein non struktural (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, dan NS5). Virus west nile sangat cepat beradaptasi terhadap perubahan lingkungan dan dikenal memiliki angka mutasi yang tinggi dengan kemampuan evolusi yang cepat. Pengobatan yang secara spesifik maupun vaksin terlisensi masih belum tersedia untuk virus west nile akan tetapi pada beberapa kejadian mutasi pada virus west nile bersifat menguntungkan dikarenakan mampu menurunkan mortalitas hingga 50% pada hewan uji.

SARAN

Penelitian dalam perancangan antiviral spesifik maupun vaksin untuk virus west nile sangat diperlukan untuk mencegah perkembangan dan kejadian buruk akibat penyebaran dari virus west nile.

DAFTAR PUSTAKA

- Brault AC, Huang CY-H, Langevin SA, Kinney RM, Bowen RA, Ramey WN, Panella NA, Holmes EC, Powers AM, Miller BR. 2007. A single positively selected West Nile viral mutation confers increased virogenesis in American crows. *Nat Genet.* **39**:1162-1166.
- Busch MP, Kleinman SH, Tobler LH, et al. 2008. Virus and antibody dynamics in acute West Nile virus infection. *J Infect Dis.*; **198**(7):984-993.
- CDC. 2021. West Nile Virus. Diakses Pada 30 Maret. 2022. <https://www.cdc.gov/westnile/health-careproviders/healthCareProviders-TreatmentPrevention.html>
- Cho H, Diamond MS. Immune responses to West Nile virus infection in the central nervous system. *Viruses.* 2012; **4**(12):3812-3830.
- Colpitts T. M., M. J. Conway, R. R. Montgomery, and E. Fikrig. 2012. "West Nile virus: biology, transmission, and human infection," *Clinical Microbiology Reviews*, **25**(4) :635–648.
- Colpitts TM, Conway MJ, Montgomery RR, Fikrig E. 2012. West Nile Virus: biology, transmission, and human infection. *Clin Microbiol Rev.*; **25**(4):635-648.

- Di Giallonardo F, Geoghegan JL, Docherty DE, McLean RG, Zody MC, Qu J, Yang X, Birren BW, Malboeuf CM, Newman RM, Ip HS, Holmes EC. 2016. Fluid Spatial Dynamics of West Nile Virus in the United States: Rapid Spread in a Permissive Host Environment. *J Virol.* **90**:862-872.
- Diamond MS. Progress on the development of therapeutics against West Nile virus. 2009. *Antiviral Res.*; **83**(3):214-227.
- Diana Nurjanah, NLPI Dharmayanti. 2019. Karakteristik Biologi Virus West Nile dan Keterkaitannya dengan Perkembangan Obat Antiviral dan Vaksin. *WARTAZOA.* **29**(3) :119-132.
- Domingo E, Escarmís C, Sevilla N, Baranowski E. 1998. Population dynamics in the evolution of RNA viruses. *Adv Exp Med Biol.*; **440**:721-727.
- Duggal NK, D'Anton M, Xiang J, Seiferth R, Day J, Nasci R, et al. 2013. Sequence analyses of 2012 West Nile virus isolates from Texas fail to associate viral genetic factors with outbreak magnitude. *Am J Trop Med Hyg.*; **89**:205-210.
- Ebel GD, Carricaburu J, Young D, Bernard KA, Kramer LD. 2004. Genetic and phenotypic variation of West Nile virus in New York, 2000-2003. *Am J Trop Med Hyg.* **71**:493-500.
- Elshuber S. 2003. Cleavage of protein prM is necessary for infection of BHK-21 cells by tick-borne encephalitis virus. *J Gen Virol.* **84**:183-191.
- Hayes, E. B., Sejvar, J. J., Zaki, S. R., Lanciotti, R. S., Bode, A. V., and Campbell, G. L. (2005). Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg. Infect. Dis.* **11**, 1174-1179.
- Hunt TA, Urbanowski MD, Kakani K, Law L-MJ, Brinton MA, Hobman TC. 2007. Interactions between the West Nile virus capsid protein and the host cell-encoded phosphatase inhibitor, I 2 PP2A. *Cell Microbiol.* **9**:2756-2766.
- Ikawati Bina, Widiastuti Dyah, Astuti Puji. 2014. Virus West Nile: Epidemiologi, Klasifikasi dan Dasar Molekuler. *Balada* **10**(21):97-102.
- Lindenbach DR, CM. 2001. *Flaviviridae: the viruses and their replication*, p 991-1041.
- In Fields BN, Knipe DM, Howley PM (ed), *Fields virology*, 3rd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA.
- In Knipe DM, Howley PM (ed), *Fields virology*, 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA.
- Lwande, O.W., Venter, M., Lutomiah, J. et al. 2013. Whole genome phylogenetic investigation of a West Nile virus strain isolated from a tick sampled from livestock in north eastern Kenya. *Parasites Vectors* **7**:542
- Lyle RP, Roehrig JT. 2001. West Nile virus: a reemerging global pathogen. *Emerging Infectious Diseases.*; **7** (4).
- May FJ, Davis CT, Tesh RB, Barrett AD. 2011. Phylogeography of West Nile virus. *J Virol.*; **85**(6):2964-2974.
- Myint KS, Kosasih H, Artika IM, Perkasa A, Puspita M, Ma'roef CN, et al. 2014. West Nile virus documented in Indonesia from acute febrile illness specimens. *Am J Trop Med Hyg.* **90** (2): 260-2.
- Pachler K, Lebl K, Berer D, Rudolf I, Hubalek Z, Nowotny N. 2014. Putative new West Nile virus lineage in *Uranotaenia unguiculata* Mosquitoes, Austria, 2013. *Emerg Infect Dis.* **20**:2119-2122.
- Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. 2013. West Nile virus: review of the literature. *JAMA.*; **310**(3):308-315.
- Rice CM. 1996. *Flaviviridae: the viruses and their replication*, p 931-959.
- Rizzoli A, Jiménez-Clavero M, Barzon L, Cordioli P, Figuerola J, Koraka P, Martina B, Moreno A, Nowotny N, Pardigon N, Sanders N, Ulbert S, Tenorio A. 2015. The challenge of West Nile virus in Europe: Knowledge gaps and research priorities. *Eurosurveillance.* **20**:21135.
- Rossi SL, Ross TM, Evans JD. West Nile virus. *Clin Lab Med.* 2010 Mar; **30**(1):47-65.
- Sejvar JJ, Curns AT, Welburg L, et al. 2008. Neurocognitive and functional outcomes in persons recovering from West Nile virus illness. *J Neuropsychol.*; **2**(2):477-499.
- Tan TTT, Bhuvanankantham R, Li J, Howe J, Ng M-L. 2009. Tyrosine 78 of pre-membrane protein is essential for assembly of West Nile virus. *J Gen Virol.* **90**:1081-1092.

- Tilley PA, Fox JD, Jayaraman GC, Preiksaitis JK. 2006. Nucleic acid testing for West Nile virus RNA in plasma enhances rapid diagnosis of acute infection in symptomatic patients. *J Infect Dis.*; **193(10)**:1361-1364.
- Wang T, Anderson JF, Magnarelli LA, Bushmich S, Wong S, Koski RA, Fikrig E. 2001. West Nile virus envelope protein: Role in diagnosis and immunity. *Ann N Y Acad Sci.* **951**:325-327.
- Westaway EG, Mackenzie JM, Khromykh AA. 2002. Replication and gene function in Kunjin virus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **267**:323–351.
- WHO. 2017. West Nile Virus. Diakses pada 29 Maret 2022 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/west-nile-virus>.
- Zhang X, Jia R, Shen H, Wang M, Yin Z, Cheng A. 2017. Structures and functions of the envelope glycoprotein in flavivirus infections. *Viruses.* **9**:338.