

REVIEW – EVOLUTION OF ZIKA VIRUS

REVIEW – PERKEMBANGAN VIRUS ZIKA

Rizky Ramadhan Maulana^{1)*}, Irma Antasionasti¹⁾, Fatimawali¹⁾, Trina Tallei²⁾,

¹⁾Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado, 95115

²⁾Program Studi Biologi FMIPA UNSRAT Manado, 95115

*rizkymaulana105@student.unsrat.ac.id

ABSTRACT

Zika virus (ZIKV) is a virus of the genus Flavivirus (family Flaviviridae) that is capable of infecting humans. This virus poses a risk to human health. The main vector for the spread of ZIKV is the bite of the Aedes aegypti and Aedes albopictus mosquitoes. To date, there is no approved specific treatment for ZIKV infection, the recommended therapy is supportive to treat symptoms. Vaccine development continues to be carried out as a concrete step to overcome the global spread of the virus. This article discusses the genome structure, epidemiology, viral transmission, clinical manifestations, vaccine development, and prevention and treatment of ZIKV infection.

Keywords: Zika Virus, Epidemiology, Transmission, Vaccines.

ABSTRAK

Virus Zika (ZIKV) merupakan virus dari genus *Flavivirus* (famili Flaviviridae) yang mampu menginfeksi manusia. Virus Zika dapat menjadi ancaman bagi kesehatan manusia. Vektor utama penyebaran ZIKV adalah gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Sampai saat ini, belum ada pengobatan spesifik yang disetujui untuk infeksi ZIKV, terapi yang dianjurkan bersifat suportif untuk mengobati gejala. Pengembangan vaksin terus dilakukan sebagai langkah kongkrit untuk mengatasi penyebaran virus secara global. Artikel ini membahas mengenai struktur genom, epidemiologi, transmisi virus, manifestasi klinis, pengembangan vaksin serta pencegahan dan pengobatan dari infeksi ZIKV.

Kata Kunci: Virus Zika, Epidemiologi, Transmisi, Vaksin.

PENDAHULUAN

Virus Zika (ZIKV) merupakan golongan genus *flavivirus* (Malone *et al.*, 2016). Virus zika memiliki hubungan filogenetik yang sangat erat dengan arbovirus lainnya seperti dengue, demam kuning, *Japanese encephalitis*, dan *West Nile virus*. Vektor utama penyebaran virus zika disebabkan oleh gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* (Sikka *et al.*, 2016). Virus ini pertama kali diisolasi pada tahun 1947 dari monyet *Rhesus febrile* di hutan Zika, Uganda dan kemudian diidentifikasi pada nyamuk *Aedes africanus* dari hutan yang sama (Dick *et al.*, 1952). Sejak saat itu, virus zika terus menyebar luas keseluruh dataran Afrika, Asia, Oseania dan menyebabkan kepanikan secara internasional (Plourde & Block, 2016).

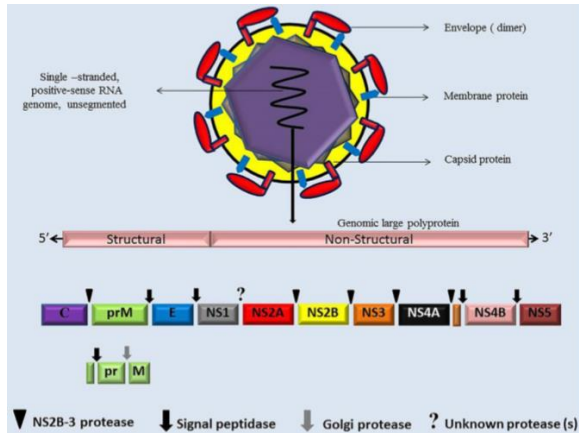
Kasus virus zika juga terjadi di Indonesia. Pada tahun 2015, Lembaga Biologi Molekular Eijkman melaporkan adanya spesimen darah yang menunjukkan positif zika dari pasien laki-laki berusia 27 tahun yang menunjukkan gejala demam pada saat *outbreak* demam berdarah di Jambi (Perkasa *et al.*, 2016). Namun hingga kini, belum ditemukan lagi adanya bukti transmisi atau penularan virus Zika di Indonesia. Kewaspadaan terhadap penyebaran infeksi virus ini di Indonesia perlu ditingkatkan mengingat nyamuk *Aedes* sebagai vektor dari penyakit ini ada di Indonesia (Nugroho *et al.*, 2019). Selain itu, dilaporkan bahwa sejak 27 Agustus hingga 30 November 2016 terdapat 455 kasus infeksi virus Zika terjadi di Singapura (Ho *et al.*, 2017). Hal ini menyebabkan potensi penyebaran virus Zika ke Indonesia semakin besar.

Serangkaian fakta diatas telah menunjukkan ancaman yang serius dari penyebaran virus zika, namun hingga saat ini masih belum ditemukan pengobatan

spesifik terhadap infeksi virus ini. Pengobatan yang disarankan sejauh ini hanya berupa terapi terhadap gejala, seperti demam dan nyeri. Oleh karena itu, perlu adanya ulasan mengenai virus zika, bagaimana patogenesisnya, tindakan kuratif dan preventif apa saja yang perlu diketahui masyarakat untuk mencegah dampak berupa cacat lahir ataupun kematian.

I. STRUKTUR GENOM VIRUS ZIKA

ZIKV memiliki genom RNA *single-strandedpositif* (+ssRNA) yang termasuk dalam genus *Flavivirus*. Virus ini memiliki kaitan erat dengan *Flavivirus* lainnya, seperti virus *West Nile*, virus *Yellow Fever-YFV*, virus *dengue-DENV*, *ensefalitis tick-borne*, *ensefalitis St. Louis*, virus *Langat*, virus *Modoc*, virus *Rio Bravo*, virus *Powassan*, dan virus *ensefalitis Jepang* (Pielnaa *et al.*, 2020). Panjang genomnya 10.794 nukleotida dan diapit oleh dua wilayah *non-coding* yang dikenal sebagai NCR 5' dan NCR 3'. Kerangka baca terbuka pembacaan virus zika adalah: 5'-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5- 3' dan kode untuk poliprotein yang kemudian terbelah menjadi kapsid (C), membran prekursor (prM), *envelope* (E) dan protein non-struktural (NS). Protein E membangun sebagian besar permukaan virus dan ikut terlibat dalam replikasi seperti pengikatan sel inang dan fusi membran NS1, NS3, dan NS5 adalah protein tidak berubah bentuk dan berukuran besar, sementara protein NS2A, NS2B, NS4A, dan NS4B adalah protein hidrofobik yang lebih kecil. Di dalam NCR 3' terdapat 428 nukleotida yang berperan dalam penerjemahan, pembungkusan RNA, stabilisasi genome siklasi, dan rekognisi. NCR 3' membentuk struktur *loop* dan NCR 5' memungkinkan penerjemahan melalui katup nukleotida atau protein genom (Haddow *et al.*, 2012).



Gambar 1. Genom virus Zika (Javed *et al.*, 2017)

II. EPIDEMIOLOGI

Penyebaran infeksi virus Zika di seluruh dunia menyebabkan kepanikan bagi umat manusia, terutama di negara-negara di daratan Amerika dan Karibia, dengan sekitar 440.000-1.300.000 kasus di Brasil selama wabah 2016 (Carlson *et al.*, 2016). Virus ini pertama kali diidentifikasi pada tahun 1947 dari monyet *Rhesus febrile* di hutan Zika, Uganda. Sejak saat ini, virus ini terus menyebar keseluruh dataran Afrika (Dick *et al.*, 1952). Virus tersebut kemudian bermigrasi ke Asia sebagai strain yang berbeda dari jenis strain Afrika (Salehuddin *et al.*, 2017). Virus zika diisolasi dari nyamuk *Aedes aegypti* di Malaysia pada tahun 1966 dan saat itu virus ini pertama kali terdeteksi di Asia (Marchette *et al.*, 1969). Beberapa tahun setelahnya, infeksi virus zika pada manusia juga ditemukan di Indonesia, tepatnya di Jawa Tengah. Kondisi pasien menunjukkan gejala demam, anoreksia, malaise, pusing, dan sakit perut yang dikaitkan dengan penyebaran yang berasal dari Malaysia (Olson *et al.*, 1981).

Pada tahun 2007 dilaporkan terjadi wabah di Kepulauan Yap, Negara Federasi Mikronesia, dengan kondisi pasien yang dikonfirmasi mengalami ruam, demam, konjungtivitis dan artralgia yang dikaitkan dengan virus zika (Lanciotti *et al.*, 2008). 6 tahun setelahnya, pada periode bulan

oktober 2013 sampai April 2014 dilaporkan wabah virus zika terjadi di negara Polinesia Prancis (Roth *et al.*, 2018). Wabah ini dikaitkan dengan kejadian peningkatan pasien sindrom Guillain-Barre (GBS), gangguan autoimun yang mempengaruhi sistem saraf perifer (Cao-Lormeau *et al.*, 2016). Pada awal 2015, wabah dengan skala besar kembali terjadi di Brazil dengan kondisi pasien yang hampir sama dengan kejadian di Kepulauan Yap. Peningkatan ini juga berjalan bersamaan dengan peningkatan kasus mikrosefali yang menyebabkan kekhawatiran tentang potensi mematikan virus zika dan dampaknya yang merusak perkembangan sistem saraf pusat (Metsky *et al.*, 2017).

III. TRANSMISI VIRUS ZIKA

Vektor utama ZIKV di Asia adalah nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* (Sikka *et al.*, 2016). Saat ini kedua spesies bertahan di berbagai wilayah Asia dan Amerika. Habitatnya yang cenderung beragam di area terbuka menjadikan populasi nyamuk ini cukup sulit untuk dikendalikan (Farajollahi & Nelder, 2009). Nyamuk terinfeksi ketika menggigit manusia yang juga terinfeksi virus Zika dan kemudian siklus penularan berkembang antara manusia dan nyamuk. Sumber utama penularan virus Zika yang dilaporkan sampai saat ini yaitu melalui gigitan nyamuk, penularan dari manusia ke manusia, penularan dari hewan ke manusia dan transfusi darah (Alam *et al.*, 2017).

Virus zika juga dilaporkan terdeteksi dalam air mani manusia, hal ini mengindikasikan penularan secara seksual (Foy *et al.*, 2011). Dilaporkan bahwa penularan secara seksual *male to male* pernah terjadi walaupun pendapat lainnya menyatakan bahwa frekuensi penularan secara seksual lebih tinggi terjadi antara laki-laki dan perempuan (Trew *et al.*, 2016). Selain itu juga, virus ini dilaporkan juga ditularkan dari ibu ke janinnya selama

kehamilan. Virus telah diisolasi dari cairan ketuban, otak janin, dan dalam serum bayi empat hari setelahnya, hal ini menunjukkan bahwa virus zika dapat ditularkan dari ibu ke janinnya (Besnard *et al.*, 2014). Sampai saat ini penelitian terus dilakukan untuk mengetahui proses transmisi virus zika lainnya.

IV. MANIFESTASI KLINIS

Sangat sedikit informasi yang ada tentang patogenesis virus zika, 80% individu yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala atau dapat dikatakan hanya memiliki gejala klinis ringan (Sikka *et al.*, 2016). Gejala ringan tersebut dialami oleh sekitar 20-25% pasien yang terinfeksi dengan kondisi ruam kulit, sakit kepala, demam, nyeri sendi dan konjungtivitis. Dilaporkan juga beberapa pasien juga mengalami muntah mual, diare, mata merah, lemas, oedema, sakit perut, kehilangan nafsu makan, dan mengalami hematospermia (Musso & Gubler, 2016). Pada beberapa penelitian lainnya menjelaskan bahwa infeksi selama kehamilan dapat menyebabkan mikrosefali kongenital dan cacat otak lainnya seperti Sindrom Guillain-Barre, lahir mati dan keguguran (Song *et al.*, 2017; Ramussen *et al.*, 2016). Infeksi virus zika juga dikaitkan dengan gangguan neurologis, seperti peningkatan tekanan intraokular di mata, yang mengakibatkan kerusakan saraf optik yang memicu terjadinya Glaukoma (Adebayo *et al.*, 2017).

Karakteristik klinis dan data hasil infeksi virus zika pada anak masih tergolong jarang terjadi, namun berdasarkan informasi, infeksi pada anak-anak bersifat ringan dan mirip dengan infeksi pada orang dewasa (Karwowski *et al.*, 2016). Namun hal sebaliknya terjadi pada bayi yang lahir dari ibu yang terinfeksi virus zika. Infeksi pada janin dapat menyebabkan malformasi berat, pada trimester pertama kehamilan sangat berisiko untuk terjadi *Congenital Zika Syndrome* (CZS) (Hoen *et al.*, 2018). CZS

adalah kombinasi dari anomali neurologis yang parah termasuk anomali struktural otak, hidrops janin, arthrogyrosis, anomali okular, dan tanda-tanda klinis seperti mikrosefali, hipertonia, gangguan menelan, setelah paparan virus zika di dalam rahim (Pomar *et al.*, 2019).

V. PENGEMBANGAN VAKSIN VIRUS ZIKA

Vaksin merupakan agen biologis yang memiliki respons imun terhadap antigen spesifik yang berasal dari patogen penyebab penyakit menular. Menurut Sukanto dan Samsurizal (2014) vaksin merupakan sediaan biologis yang menimbulkan suatu kekebalan terhadap penyakit, didalamnya terkandung sejumlah kecil bahan yang menyerupai organisme patogen yang mampu menginduksi sistem imun. Dewasa ini, perkembangan teknologi penemuan vaksin semakin modern dan vaksin terbukti ampuh melindungi manusia dari berbagai ancaman infeksi virus mematikan. Penyebaran virus zika pada beberapa dekade terakhir ini membuat para ilmuwan mulai mengembangkan vaksin untuk dapat menangkal dampak mematikan dari virus ini. Sejak 2015 para ilmuwan telah berhasil mengidentifikasi beberapa kandidat vaksin yang menjanjikan (Abbink *et al.*, 2018).

Banyak senyawa antivirus dan kandidat vaksin sedang dalam tahap uji coba untuk mengatasi infeksi virus zika (Javed *et al.*, 2017). Saat ini, lebih dari 30 kandidat vaksin sedang dalam pengembangan, mulai dari praklinis hingga uji klinis dengan kandidat terancang adalah vaksin DNA, vaksin inaktif, dan vaksin vektor (Polandia *et al.*, 2018). Salah satunya adalah vaksin VRC-ZKADNA090-000-VP yang merupakan vaksin DNA berbasis plasmid yang mengkode protein PrM dan E dari strain virus zika yang berasal dari Polinesia Prancis (Gaudinski *et al.*, 2017).

Saat ini Mayo Clinic Vaccine Research Group juga sedang mengembangkan

berbagai macam kandidat vaksin yang sedang melalui tahapan pengujian praklinis dengan menggunakan metode spektrometri massa berteknologi tinggi untuk mengisolasi peptida turunan virus zika dari sel yang terinfeksi untuk digunakan sebagai vaksin berbasis peptida. Keunggulan dari vaksin peptida sendiri cukup banyak, yaitu biaya produksi yang relatif lebih murah, aman untuk pemberian universal, mudah disimpan, dapat mengandung epitopsel T dan/atau sel B serta memiliki pilihan epitop yang ditentukan untuk menghindari *Antibody-dependent enhancement* (ADE) (Polandia *et al.*, 2019).

Isu kesehatan masyarakat menjadi urgensi yang harus menjadi perhatian lebih bagi semua orang. Kemajuan dalam bidang medis terlebih khusus pengembangan vaksin berbasis genetika, dan wawasan baru dalam imunologi telah digabungkan untuk mempercepat pengembangan vaksin melawan virus Zika. Berbagai upaya pengembangan vaksin diatas menjadi bukti nyata kepedulian para akademisi untuk mencari jalan keluar dari permasalahan global tersebut. Hal ini dapat dikatakan merupakan satu upaya yang luar biasa mengingat fakta bahwa virus Zika relatif tidak diperhatikan sampai wabah besar di Brasil terjadi pada tahun 2016.

VI. PENCEGAHAN

DAN PENGOBATAN

Upaya besar telah dilakukan oleh para peneliti dalam menemukan pengobatan yang tepat dan efektif terhadap infeksi virus zika, namun upaya tersebut masih belum membuahkan hasil memuaskan. Sampai saat ini, tidak ada obat antivirus spesifik yang disetujui untuk pengobatan infeksi virus zika (Baz & Boivin, 2019). Terdapat beberapa panduan pengobatan infeksi virus zika didasarkan pada bukti yang masih sangat terbatas. Terapi acetaminophen biasanya digunakan untuk mengontrol demam dan nyeri, antihistamin digunakan untuk ruam

pruritus dan cairan untuk mencegah dehidrasi pada pasien yang terinfeksi. Namun, terdapat beberapa terapi pengobatan yang dikontraindikasikan karena memiliki efek samping peningkatan risiko sindrom hemoragik dengan infeksi flaviviral lainnya, yaitu penggunaan asam asetilsalisilat dan obat anti inflamasi nonsteroid (Musso & Gubler, 2016).

Beberapa kandidat terapi obat terbaru yang ada telah disaring dan diusulkan untuk menargetkan virus zika melalui metode yang berbeda-beda, seperti obat antivirus kerja langsung, termasuk analog nukleosida dan inhibitor polimerase, serta penargetan *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp). Sejauh ini, pengembangan obat masih terbatas hanya menunjukkan aktivitas anti-virus zika pada pengujian secara *in vitro* dan *in vivo*. Namun, masih belum ada anti-virus yang melalui uji klinis serta menunjukkan bukti aktivitas terapeutik pada manusia (Baz & Boivin, 2019). *Centre for Disease Control and Prevention* merekomendasikan upaya pencegahan dengan sebisa mungkin menghindari gigitan nyamuk saat bepergian ke daerah epidemi virus zika. Selain itu juga, isolasi pasien yang terinfeksi untuk menghindari gigitan nyamuk perlu dilakukan untuk mencegah penyebaran yang lebih luas.

KESIMPULAN

Virus Zika merupakan golongan genus *flavivirus* yang memiliki hubungan filogenetik yang sangat erat dengan arbovirus lainnya seperti dengue, demam kuning, *Japanes encephalitis*, dan *West Nile virus*. Vektor utama penyebaran virus zika disebabkan oleh gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Virus ini pertama kali diisolasi pada tahun 1947 dari monyet *Rhesus febrile* di hutan Zika, Uganda dan menyebar luas keseluruh dataran Afrika, Asia, Oseania dan menyebabkan kepanikan secara internasional. Sangat sedikit informasi yang

ada tentang patogenesis virus zika, namun beberapa penelitian menyatakan bahwa terdapat hubungan antara infeksi virus zika dengan mikrosefali kongenital dan cacat otak lainnya seperti Sindrom Guillain-Barre, lahir mati dan keguguran. Sampai saat ini belum ada pengobatan spesifik yang disetujui untuk infeksi virus zika, namun pengembangan vaksin terus diupayakan untuk mewujudkan kesehatan masyarakat secara global.

SARAN

Virus zika terus menyebar dan menjadi ancaman yang nyata bagi manusia untuk itu upaya sosialisasi kepada masyarakat harus segera dilakukan. Selain itu, pengembangan vaksin dan penemuan obat harus terus diupayakan untuk mengantisipasi berbagai ancaman kesehatan di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

- Baz, & Boivin. 2019. Antiviral Agents in Development for Zika Virus Infections. *Pharmaceuticals*, **12(3)**, 101.
- Dick, G. W. ., Kitchen, S. ., & Haddow, A. . 1952. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **46(5)**, 509–520.
- Plourde, A. R., & Bloch, E. M. 2016. A Literature Review of Zika Virus. *Emerging Infectious Diseases*, **22(7)**, 1185-1192.
- Malone, R. W., Homan, J., Callahan, M. V., Glasspool-Malone, J., Damodaran, L., ... Schneider, A. D. B. 2016. Zika Virus: Medical Countermeasure Development Challenges. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, **10(3)**, e0004530.
- Sikka V, Chattu VK, Popli RK, Galwankar SC, Kelkar D, Sawicki SG, Stawicki SP, Papadimos TJ. 2016. The Emergence of Zika Virus as a Global Health Security Threat: A Review and a Consensus Statement of the INDUSEM Joint working Group (JWG). *J Glob Infect Dis*. **8(1)**:3-15.
- Perkasa, A., Yudhaputri, F., Haryanto, S., Hayati, R. F., Ma'roef, C. N., Antonjaya, U., ... Sasmono, R. T. 2016. Isolation of Zika Virus from Febrile Patient, Indonesia. *Emerging Infectious Diseases*, **22(5)**:924–925.
- Nugroho, S., Mujiyono, M., Setiyaningsih, R., Garjito, T. A., & Ali, R. 2019. Daftar Spesies dan Data Distribusi Terbaru Nyamuk Aedes dan Verrallina (Diptera: Cilicidae) di Indonesia. *Vektora: Jurnal Vektor Dan Reservoir Penyakit*, **11(2)**:111-120.
- Ho, Z. J. M., Hapuarachchi, H. C., Barkham, T., Chow, A., Ng, L. C., Lee, J. M. V., ... Sessions, O. M. 2017. Outbreak of Zika virus infection in Singapore: an epidemiological, entomological, virological, and clinical analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, **17(8)**:813–821.
- Pielnaa, P., Al-Saadawe, M., Saro, A., Dama, M. F., Zhou, M., Huang, Y., ... Xia, Z. 2020. Zika virus-spread, epidemiology, genome, transmission cycle, clinical manifestation, associated challenges, vaccine and antiviral drug development. *Virology* **542**: 34-42
- Haddow, A. D., Schuh, A. J., Yasuda, C. Y., Kasper, M. R., Heang, V., Huy, R., ... Weaver, S. C. 2012. Genetic Characterization of Zika Virus Strains: Geographic Expansion of the Asian Lineage. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **6(2)**:e1477.
- Javed, F., Manzoor, K. N., Ali, M., Haq, I. U., Khan, A. A., Zaib, A., & Manzoor, S. 2017. Zika virus: what we need to know?. *Journal of Basic Microbiology*, **58(1)**:3–16.

- Carlson, C. J., Dougherty, E. R., & Getz, W. 2016. An Ecological Assessment of the Pandemic Threat of Zika Virus. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, **10(8)**: e0004968.
- Dick, G. W. ., Kitchen, S. ., & Haddow, A. . 1952. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **46(5)**:509–520.
- Salehuddin, A. R., Haslan, H., Mamikutty, N., Zaidun, N. H., Azmi, M. F., Senin, M. M., ... Thent, Z. C. 2017. Zika virus infection and its emerging trends in Southeast Asia. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, **10(3)**:211–219.
- Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. 1969. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg.***18(3)**:411–5.
- Olson, J. G., Ksiazek, T. G., Suhandiman, & Triwibowo. 1981. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **75(3)**:389–393.
- Lanciotti, R. S., Kosoy, O. L., Laven, J. J., Velez, J. O., Lambert, A. J., Johnson, A. J., ... Duffy, M. R. 2008. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerging Infectious Diseases*, **14(8)**:1232–1239.
- Roth, C., Delgado, F., Simon-Lorière, E., & Sakuntabhai, A. 2018. Immune Responses to Dengue and Zika Viruses—Guidance for T Cell Vaccine Development. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **15(2)**, 385.
- Cao-Lormeau, V.-M., Blake, A., Mons, S., Lastère, S., Roche, C., Vanhomwegen, J., ... Ghawché, F. 2016. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *The Lancet*, **387(10027)**:1531–1539.
- Metsky, H. C., Matranga, C. B., Wohl, S., Schaffner, S. F., Freije, C. A., Winnicki, S. M., ... Gladden-Young, A. 2017. Zika virus evolution and spread in the Americas. *Nature*, **546(7658)**:411–415.
- Farajollahi, A., & Nelder, M. P. 2009. Changes in *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) Populations in New Jersey and Implications for Arbovirus Transmission. *Journal of Medical Entomology*,**46(5)**:1220-1224.
- Alam, A., Imam, N., farooqui, A., Ali, S., Malik, M. Z., & Ishrat, R. 2017. Recent trends in ZikV research: A step away from cure. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. **91**:1152–1159.
- Foy, B. D., Kobylinski, K. C., Foy, J. L. C., Blitvich, B. J., Travassos da Rosa, A., Haddow, A. D., ... Tesh, R. B. 2011. Probable Non-Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. *Emerging Infectious Diseases*, **17(5)**:880–882.
- Trew Deckard, D., Chung, W.M., Brooks, John T., Smith, Jessica C., Woldai, Senait, Hennessey, Morgan, Kwit, Natalie, Mead, Paul, 2016. Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus — Texas, January. Retrieved from US.
- Besnard, M., Lastere, S., Teissier, A., Cao-Lormeau, V.M., Musso, D. 2014. Evidence of Perinatal Transmission of Zika Virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.***19(13)**:pii=20751.
- Musso, D., & Gubler, D. J. 2016. Zika Virus. *Clinical Microbiology Reviews*, **29(3)**, 487–524.

- Song, B.-H., Yun, S.-I., Woolley, M., & Lee, Y.-M. 2017. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *Journal of Neuroimmunology*, **308**:50–64.
- Rasmussen, S. A., Jamieson, D. J., Honein, M. A., & Petersen, L. R. 2016. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. *New England Journal of Medicine*, **374(20)**:1981-1987.
- Adebayo, G., Neumark, Y., Gesser-Edelsburg, A., Abu Ahmad, W., & Levine, H. 2017. Zika pandemic online trends, incidence and health risk communication: a time trend study. *BMJ Global Health*, **2(3)**: e000296.
- Karwowski, M. P., Nelson, J. M., Staples, J. E., Fischer, M., Fleming-Dutra, K. E., Villanueva, J., ... Rasmussen, S. A. 2016. Zika Virus Disease: A CDC Update for Pediatric Health Care Providers. *PEDIATRICS*, **137(5)**:e20160621–e20160621.
- Hoen, B., Schaub, B., Funk, A. L., Ardillon, V., Boullard, M., Cabié, A., ... Fontanet, A. 2018. Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas. *New England Journal of Medicine*, **378(11)**:985–994.
- Pomar, L., Musso, D., Malinger, G., Vouga, M., Panchaud, A., & Baud, D. 2019. Zika virus during pregnancy: From maternal exposure to congenital Zika virus syndrome. *Prenatal Diagnosis*. **39**:420-430.
- Sukanto, Koesnoe & Samsurizal, Djauzi. 2014. Dasar-Dasar Imunisasi Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi Keenam Jilid 1. *Jakarta: Interna Publishing*: 933-62.
- Abbink, P, Stephenson, K. E., & Barouch, D. H. 2018. *Zika virus vaccines. Nature Reviews Microbiology*.
- Poland, G. A., Kennedy, R. B., Ovsyannikova, I. G., Palacios, R., Ho, P. L., & Kalil, J. 2018. Development of vaccines against Zika virus. *The Lancet Infectious Diseases*, **18(7)**:e211–e219.
- Gaudinski, M. R., Houser, K. V., Morabito, K. M., Hu, Z., Yamshchikov, G., Rothwell, R. S., ... Novik, L. 2018. Safety, tolerability, and immunogenicity of two Zika virus DNA vaccine candidates in healthy adults: randomised, open-label, phase 1 clinical trials. *The Lancet*, **391(10120)**:552–562.
- Poland, G. A., Ovsyannikova, I. G., & Kennedy, R. B. 2019. Zika Vaccine Development: Current Status. *Mayo Clinic Proceedings*, **94(12)**:2572–2586.
- Centre for Disease Control and Prevention. Zika Virus- 15 april 2016. [diakses pada 8 April 2022]. Tersedia online di <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6552e1.htm>.