

PROCEEDING
SEMINAR NASIONAL MIPA UNNES TAHUN 2012
Peran MIPA dalam Peningkatan Kualitas Hidup dan Pengembangan Pendidikan Karakter

**Karakter molekuler gen Neuraminidase (NA) Virus Avian Influenza
Subtipe H5N1 di Indonesia**

R. Susanti
Jurusang Biologi FMIPA UNNES

Abstrak

Virus HPAI H5N1 dari Asia menunjukkan karakteristik zoonotik paling tinggi dan dapat ditransmisikan dari unggas ke berbagai spesies mamalia termasuk manusia. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan karakter molekuler VAI subtipe H5N1 asal manusia dan hewan di Indonesia berdasarkan gen neuraminidase (NA). Data sekuen gen NA VAI subtipe H5N1 asal manusia dan hewan di Indonesia yang teregistrasi di Genebank, dianalisis dengan piranti lunak Mega 3.1 dan penye padanan (alignment) nukleotida menggunakan program ClustalW. Sekuen nukleotida dan asam amino turunannya yang dianalisis dari gen NA adalah posisi glikosilasi dan *oseltamifir binding pocket*. Penentuan karakter dari setiap bagian gen tersebut dilakukan berdasarkan kajian literatur dan penelitian terkait sebelumnya. Gen NA virus avian influenza subtipe H5N1 asal manusia dan hewan di Indonesia yang teregristrasi di GenBank dan yang dianalisis dalam penelitian ini sebanyak 262 isolat. Pada protein NA, semua virus H5N1 Indonesia asal manusia dan hewan tahun 2003-2010, mempunyai delesi 20 asam amino pada regio *stalk* yaitu pada posisi 48-67, sehingga tidak mempunyai tempat glikosilasi pada *stalk*. Analisis posisi glikosilasi pada protein NA dari 262 isolat VAI subtipe H5N1 di Indonesia menunjukkan adanya 3 posisi glikosilasi yaitu 87-89 (NSS), 145-147 (NGT) dan 234-236 (NGS). Dari ke-3 posisi tersebut, posisi glikosilasi 145-147 yang paling bervariasi polanya. Virus AI subtipe H5N1 isolat hewan dan manusia Indonesia tahun 2003-2010 menunjukkan bahwa asam amino pembentuk *oseltamivir binding pocket* yang dapat diidentifikasi adalah R224, H274, E276, R292 dan N294. Asam amino posisi 119 mengalami mutasi E119R pada semua isolat virus yang diidentifikasi. Data yang diperoleh menunjukkan bahwa VAI subtipe H5N1 asal manusia dan hewan terus berevolusi terlihat dari dinamika molekuler gen NA yang teramat. Dinamika molekuler kemungkinan berhubungan dengan peningkatan patogenesitas dan kemampuan virus untuk transmisi ke manusia.

Kata Kunci: neuraminidase, VAI, H5N1, Indonesia

Pendahuluan

Wabah infeksi flu burung yang disebabkan oleh Virus Avian Influenza (VAI) subtipe H5N1 pertama kali dilaporkan di Cina Selatan tahun 1996-1997, kemudian menyebar dan menyebabkan kematian unggas di Vietnam, Thailand, Indonesia dan Negara Asia Timur sejak awal tahun 2004 (Smith *et al.* 2006a). Wabah virus *highly pathogenic avian influenza* (HPAI) H5N1 pada unggas di Indonesia muncul pertama kali pada bulan Agustus 2003 di beberapa peternakan ayam ras komersial di Jawa Barat dan Jawa Tengah. Kasus ini kemudian meluas ke berbagai daerah di Jawa Tengah, Jawa Barat, Jawa Timur, DIY, Lampung, Bali serta beberapa daerah di Sumatera dan Kalimantan. Sampai saat ini, avian influenza dinyatakan

ISBN: 978-602-18553-2-4

PROCEEDING
SEMINAR NASIONAL MIPA UNNES TAHUN 2012
Peran MIPA dalam Peningkatan Kualitas Hidup dan Pengembangan Pendidikan Karakter

endemis di 32 dari 33 propinsi di Indonesia. Infeksi VAI subtipen H5N1 pada manusia mulai terjadi pada Juli 2005. Infeksi VAI H5N1 pada manusia terjadi secara sporadis dan menyerang beberapa klaster famili (Kandun *et al.* 2006; Sedyaningsih *et al.* 2007). Kasus infeksi VAI H5N1 pada klaster famili kemungkinan dipengaruhi oleh faktor genetik, tingkah laku, imunologik, dan lingkungan (Kandun *et al.* 2006). Semua kasus infeksi VAI H5N1 di Indonesia merupakan VAI H5N1 *clade 2 subclade 1* (Kandun *et al.* 2006; Sedyaningsih *et al.* 2007).

Virus HPAI H5N1 dari Asia menunjukkan karakteristik zoonotik paling tinggi dan dapat ditransmisikan dari unggas ke berbagai spesies mamalia termasuk manusia (Kalthoff *et al.* 2010). Sampai tanggal 24 Januari 2012, jumlah kasus dan kematian akibat VAI H5N1 pada manusia tercatat paling tinggi di dunia dengan jumlah kematian 152 orang dari 184 orang positif terinfeksi (WHO 2012). Kematian manusia paling banyak terjadi di Propinsi DKI Jakarta, Jawa Barat dan Banten. Semakin banyaknya kasus transmisi zoonotik ke manusia, semakin meningkatkan potensi terjadinya pandemi (Smith *et al.* 2006a).

Sebagai patogen intraseluler, virus avian influenza (VAI) mempunyai mekanisme untuk menghindar dari respon imun hospes sehingga virus dapat bertahan hidup dan bereplikasi dalam tubuh hospes. Peningkatan kemampuan virus untuk menghindari sistem imun hospes, secara langsung berkorelasi dengan peningkatan patogenesitas virus. VAI mempunyai berbagai mekanisme untuk menghindar dari respon imun bawaan dan adaptif hospes (Coleman 2007).

Virus AI mempunyai kemampuan untuk menghindar dari respon humorai hospes melalui fenomena yang disebut hanyutan antigenik (*antigenic drift*). Mutasi yang mengarahkan pada fenomena ini adalah perubahan asam amino glikoprotein permukaan hemaglutinin (HA) (Plotkin & Dushoff 2003). Hanyutan antigenik adalah perubahan secara periodik akibat mutasi genetik struktur protein permukaan VAI sehingga antibodi yang telah terbentuk oleh tubuh akibat vaksinasi sebelumnya tidak dapat mengenali keberadaan virus tersebut (Munch *et al.* 2001). Konsep hanyutan antigenik ini menuntut produksi vaksin selalu diperbarui. Ancaman yang lebih besar dari penghindaran respon imun bawaan dan perolehan adalah kemampuan virus untuk reasorsi melalui fenomena yang disebut lompatan antigenik (*antigenic shift*) (Coleman 2007).

Di dalam virion influenza terdapat 8 segmen genom RNA serat tunggal (*single-stranded RNA*) berpolaritas negatif yang menyandi 11 protein. Kedelapan segmen RNA bersama-sama dengan nukleoprotein (NP) membentuk ribonukleoprotein (RNP) (Bui *et al.* 2000; Elton *et al.* 2001; Munch *et al.* 2001). Kedelapan segmen genom RNA VAI, segmen genom ke-7 yaitu matriks (M) dianggap paling konserv dibandingkan 7 genom lainnya. Genom yang berperan pada mekanisme zoonotik, transmisi dan virulensi/patogenesitas VAI adalah segmen genom polymerase basic 2 (PB2), PB1, hemaglutinin (HA), Neuraminidase (NA), dan non-struktural 1 (NS1).

Tingginya tingkat kejadian dan kematian manusia dan unggas akibat flu burung (virus avian influenza) subtipen H5N1 di Indonesia, bahkan penyebab kematian manusia tertinggi di dunia, menarik untuk diteliti karakter molekuler VAI asal manusia dan hewan di Indonesia. Hal ini menjadi sangat penting dilakukan sebagai dasar penentuan pengobatan, pengendalian dan pencegahan penyebaran virus ini. Karakterisasi genotip merupakan karakter dasar yang menentukan karakter fenotip suatu virus. Karakter fenotip selain ditentukan karakter genotip,

ISBN: 978-602-18553-2-4

PROCEEDING
SEMINAR NASIONAL MIPA UNNES TAHUN 2012
Peran MIPA dalam Peningkatan Kualitas Hidup dan Pengembangan Pendidikan Karakter

juga dipengaruhi oleh lingkungan dan respon hospes yang diinfeksi. Karakter genotip secara molekuler akan dapat mengungkap karakter zoonotik, transmisi, resistensi terhadap obat dan patogenesitas virus berdasarkan sekuen nukleotida dan asam amino genom-genom yang terlibat pada proses tersebut.

Metode Penelitian

Sekuen genom-genom RNA VAI subtipen H5N1 asal manusia dan hewan di Indonesia diperoleh dari Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/database>). Data tersebut selanjutnya dianalisis dengan piranti lunak Mega 3.1 (Kumar *et al.* 2004), penyepadan (alignmen) nukleotida menggunakan program ClustalW. Sekuen nukleotida gen NA dan asam amino turunannya yang dianalisis adalah posisi glikosilasi dan oseltamifir binding pocket. Penentuan karakter dari setiap bagian-bagian gen tersebut dilakukan berdasarkan kajian literatur dan penelitian terkait sebelumnya.

Hasil dan pembahasan

Berdasarkan analisa data gen virus avian influenza subtipen H5N1 di GenBank diketahui bahwa data yang paling banyak teregristrasi di GenBank adalah gen NA (262 isolat). Pada protein NA, semua virus H5N1 Indonesia asal manusia dan hewan tahun 2003-2010, mempunyai delesi 20 asam amino pada regio *stalk* itu pada posisi 48-67 (Tabel 1). Tempat glikosilasi pada regio *stalk* dari protein neuraminidase berperan dalam menjaga struktur tetramer dari protein (Luo *et al.* 1993). Virus AI H5N1 asal unggas dan manusia di Hongkong tahun 1997-1998 semuanya mengalami delesi 19 asam amino regio stalk NA (Bender *et al.* 1999). Hasil penelitian Nga *et al.* (2011) menunjukkan bahwa virus AI subtipen H5N1 yang diisolasi tahun 2004-2009 di Vietnam mengalami delesi 20 asam amino, sama seperti strain virus tahun 2003. Namun isolat yang beredar sebelum tahun 2003 tidak mengalami delesi 20 asam amino, sehingga mempunyai 1410 nukleotida (469 asam amino). Delesi 20 asam amino pada regio *stalk* juga terjadi pada isolat H5N1 berbagai spesies unggas di Thailand tahun 2003-2004. Hal ini sangat berbeda dengan strain virus H5N1 penyebab outbreak di Asia Timur tahun 1996-1997 dan 2000-2001 (Keawcharoen *et al.* 2005). Mutasi drift pada NA ini kemungkinan merupakan bagian dari proses evolusi virus sehingga memiliki varian yang penting pada mekanisme patogenesitas virus (Nga *et al.* 2011).

Posisi glikosilasi asam amino terkait asparagin (N) dengan pola sekuen NXS dan NXT berpotensi sebagai tempat penempelan oligosakarida (Hoffman *et al.* 2005; Smith *et al.* 2006a; Stevens *et al.* 2006). Penambahan glikosilasi pada protein NA juga terlibat dalam peningkatan virulensi VAI (Hulse *et al.* 2004). Semua virus pada penelitian ini tidak mempunyai tempat glikosilasi pada *stalk* protein neuraminidase karena mengalami delesi di daerah ini. Delesi pada daerah glikosilasi ini akan meningkatkan retensi virion pada membran plasma (Matrosovich *et al.* 1999). Analisis posisi glikosilasi pada protein NA dari 262 isolat VAI subtipen H5N1 di Indonesia menunjukkan adanya 3 posisi glikosilasi yaitu 87-89 (NSS), 145-147 (NGT) dan 234-236 (NGS) (Tabel 1). Dari ke-3 posisi tersebut, posisi 234-236 tidak menunjukkan adanya

ISBN: 978-602-18553-2-4

PROCEEDING
SEMINAR NASIONAL MIPA UNNES TAHUN 2012
Peran MIPA dalam Peningkatan Kualitas Hidup dan Pengembangan Pendidikan Karakter

variasi, semuanya berpola NGS. Terdapat 1 isolat yang kehilangan glikosilasi posisi 87-89, yaitu A/chicken/Sleman BBVW 626-233/2007, sedangkan isolat lainnya glikosilasi posisi 87-89 berpola NGT (Tabel 11). Sementara glikosilasi posisi 145-147 terdapat beberapa variasi pola, yaitu NGT (238 isolat), NGS (1 isolat) dan NET (12 isolat).

Tabel 1. Variasi dari posisi glikosilasi gen NA virus AI subtipe H5N1 asal hewan dan manusia di Indonesia

No	Isolat, Tahun	Jumlah Isolat	Urutan asam amino ke-			
			48-67	87-89	145-147	234-236
1.	Manusia 2005	10	Delesi	NSS	NGT	NGS
2.	Manusia 2006	49	Delesi	NSS	NGT (1)	NGS
3.	Manusia 2007	11	Delesi	NSS	NGT	NGS
4.	Ayam 2003	13	Delesi	NSS	NGT	NGS
5.	Ayam 2004	15	Delesi	NSS	NGT	NGS
6.	Ayam 2005	43	Delesi	NSS	NGT(2)	NGS
7.	Ayam 2006	25	Delesi	NSS	NGT	NGS
8.	Ayam 2007	20	Delesi	NSS (3)	NGT	NGS
9.	Ayam 2008	5	Delesi	NSS	NGT	NGS
10.	Ayam 2010	7	Delesi	NSS	NGT (4)	NGS
11.	Itik (25), swan (1), muscovy duck (5)2004-2008	31	Delesi	NSS	NGT (5)	NGS
12.	Babi 2005-2007	12	Delesi	NSS	NGT	NGS
13.	Puyuh (5), kalkun (2), pigeon(1), tree sparow (2) 2004-2010	10	Delesi	NSS	NGT (6)	NGS

- (1) 8 isolat asam amino NET: A/Indonesia/534H/2006; A/Indonesia/535H/2006; A/Indonesia/536H/2006; A/Indonesia/538H/2006; A/Indonesia/546H/2006; A/Indonesia/546bH/2006; A/Indonesia/560H/2006; A/Indonesia/CDC599/2006; A/Indonesia/CDC625/2006; A/Indonesia/CDC625L/2006
- (2) 2 isolat asam amino NET: A/chicken/Dairi BPPVI/2005; A/chicken/Langkat BPPVI/2005
- (3) 1 isolat asam amino SSS: A/chicken/Sleman BBVW 626-233/2007
- (4) 2 isolat asam amino NGS: A/chicken/East Kalimantan UT581/2010; A/chicken/East Kalimantan UT581/2010
- (5) 1 isolat asam amino NET: A/duck/Madium BBVW 109/2004
- (6) 1 isolat asam amino NET: A/turkey/Langkat BPPVI/2005

ISBN: 978-602-18553-2-4

PROCEEDING
SEMINAR NASIONAL MIPA UNNES TAHUN 2012
Peran MIPA dalam Peningkatan Kualitas Hidup dan Pengembangan Pendidikan Karakter

Oseltamifir Binding Pocket

Sekuen asam amino pembentuk oseltamifir binding pocket pada protein NA adalah E119, R224, H274, E276, R292 dan N294 (Moscona 2005a; 2005b). Binding pocket yang sama juga digunakan oleh zanamivir, obat anti influenza yang lain (Moscona 2005a). Mutasi pada bagian ini dilaporkan menyebabkan resistensi terhadap tamiflu. Hasil penelitian pada virus AI subtipe H5N1 isolat hewan dan manusia tahun 2003-2010 menunjukkan bahwa asam amino pembentuk oseltamivir binding pocket yang dapat diidentifikasi adalah R224, H274, E276, R292 dan N294. Asam amino posisi tersebut masih konserv pada semua virus di Indonesia yang datanya terdaftar di Genbank, kecuali 1 isolat yang mengalami mutasi H274Y yaitu isolat A/Indonesia/560H/ 2007. Asam amino posisi 119 mengalami mutasi E119R pada semua isolat virus yang diidentifikasi (Tabel 2).

Tabel 2. Variasi dari *oseltamifir binding pocket*gen NA virus AI subtipe H5N1 asal hewan dan manusia di Indonesia

No	Isolat, Tahun	Jumlah Isolat	Urutan asam amino ke-					
			119	224	274	276	292	294
1.	Manusia 2005	10	R	R	H	E	R	N
2.	Manusia 2006	49	R	R	H (1)	E	R	N
3.	Manusia 2007	11	R	R	H	E	R	N
4.	Ayam 2003	13	R	R	H	E	R	N
5.	Ayam 2004	15	R	R	H	E	R	N
6.	Ayam 2005	43	R	R	H	E	R	N
7.	Ayam 2006	25	R	R	H	E	R	N
8.	Ayam 2007	20	R	R	H	E	R	N
9.	Ayam 2008	5	R	R	H	E	R	N
10.	Ayam 2010	7	R	R	H	E	R	N
11.	Itik (25), angsa (1), entok (5)2004-2008	31	R	R	H	E	R	N
12.	Babi 2005-2007	12	R	R	H	E	R	N
13.	Puyuh (5), kalkun (2), burung dara (1), tree sparow (2) 2004-2010	10	R	R	H	E	R	N

(1) 1 isolat Y, yaitu A/Indonesia/560H/2007

Mutasi NA pada posisi 116, 117, 274, dan 294 menurunkan kepekaan virus terhadap oseltamivir karboksilat (IC_{50} s meningkat 5-940 fold). Mutasi pada posisi Y252H pada NA berkontribusi pada penurunan kepekaan virus H5N1 terhadap oseltamivir (Ilyushina *et al.* 2010). Tingkat resistensi tinggi terhadap oseltamivir terjadi akibat mutasi H274T. Varian tersebut telah dideteksi pada 16% anak-anak terinfeksi virus H1N1 setelah memperoleh pengobatan oseltamivir (Ward *et al.* 2005). Hal serupa juga terjadi pada beberapa pasien positif terinfeksi

ISBN: 978-602-18553-2-4

PROCEEDING
SEMINAR NASIONAL MIPA UNNES TAHUN 2012
Peran MIPA dalam Peningkatan Kualitas Hidup dan Pengembangan Pendidikan Karakter

H5N1 yang memperoleh pengobatan oseltamivir (deJong *et al.* 2005; WHO 2008). Penurunan aktivitas NA melalui inhibitor NA sangat esensial untuk adaptasi virus pada manusia (Ilyushina *et al.* 2012). Hal ini perlu menjadi perhatian, terutama dalam hal manajemen pandemi H5N1 yang lebih tepat.

Simpulan

Pada protein NA, semua virus H5N1 Indonesia asal manusia dan hewan tahun 2003-2010, mempunyai delesi 20 asam amino pada regio *stalk* yaitu pada posisi 48-67, sehingga tidak mempunyai tempat glikosilasi pada *stalk*. Analisis posisi glikosilasi pada protein NA dari 262 isolat VAI subtipen H5N1 di Indonesia menunjukkan adanya 3 posisi glikosilasi yaitu 87-89 (NSS), 145-147 (NGT) dan 234-236 (NGS). Dari ke-3 posisi tersebut, posisi glikosilasi 145-147 yang paling bervariasi polanya. Virus AI subtipen H5N1 isolat hewan dan manusia Indonesia tahun 2003-2010 menunjukkan bahwa asam amino pembentuk *oseltamivir binding pocket* yang dapat diidentifikasi adalah R224, H274, E276, R292 dan N294. Asam amino posisi 119 mengalami mutasi E119R pada semua isolat virus yang diidentifikasi.

Data yang diperoleh menunjukkan bahwa VAI subtipen H5N1 asal manusia dan hewan terus berevolusi terlihat dari dinamika molekuler gen NA yang teramat. Dinamika molekuler kemungkinan berhubungan dengan peningkatan patogenesitas dan kemampuan virus untuk transmisi ke manusia

Ucapan Terima Kasih

Terimakasih disampaikan kepada Universitas Negeri Semarang yang telah mendanai penelitian ini melalui dana DIPA PNBP tahun 2012

Daftar Pustaka

- Bae SH, Cheong HK, Lee JH, Cheong C, Kainosh M, Choi BS. 2001. Structural features of an influenza virus promoter and their implications for viral RNA synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 10602-10607
- Bender C, Hall H, Huang J, Klimov A, Cox N, Hay A, Gregory V, Cameron K, Lim W & Subbarao K. 1999. Characterization of the Surface Proteins of Influenza A (H5N1) Viruses Isolated from Humans in 1997–1998. *Virology* 254 (1): 115-123
- Berkoff EGM, Wit E de, Geelhoed-Mieras MM, Boon ACM, Symons J, Faouchier RAM, Osterhaus ADME, Rimmelzwaan GF. 2005. Functional constraints of influenza A virus epitopes limit escape from cytotoxic T lymphocytes. *J Virol* 79: 11239-11246
- Bush RM, Bender CA, Subbarao K, Cox NJ, Fitch WM. 1999. Predicting the evolution of human influenza A. *Science* 286: 1921-1925
- Campitelli L, Ciccozzi M, Salemi M, Taglia F, Boros S, Donatelli I, Rezza G. 2006. H5N1 influenza virus evolution: a comparison of different epidemics in birds and humans (1997-2004). *J Gen Virol* 87: 955-960

ISBN: 978-602-18553-2-4

PROCEEDING
SEMINAR NASIONAL MIPA UNNES TAHUN 2012
Peran MIPA dalam Peningkatan Kualitas Hidup dan Pengembangan Pendidikan Karakter

- [CDC] Control Diseases Center. 2007. Avian influenza infection in humans. <http://www.cdc.gov/> [30 Mei 2007]
- Chen H, Deng G, Li Z, Tian G, Li Y, Jiao P, Zhang L, Liu Z, Webster RG, Yu K. 2004. The evolution of H5N1 influenza viruses in southern China. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 10452-10457
- Crow M, Deng T, Addley M, Brownlee GG. 2004. Mutation analysis of the influenza virus cRNA promoter and identification of nucleotides critical for replication. *J Virol* 78: 6263-6270
- De Jong MD, Tran TT, Truong HK, Vo MH, Smith GJ, Nguyen VC, Bach VC, Phan TQ, Do QH, Guan Y, Peiris JS, Tran TH, Farrar J. 2005. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 353 (25): 2667-72
- Flory E, Kunz M, Scheller C, Jassoy C, Stauber R, Rapp UR, Ludwig S. 2000. Influenza virus-induced NF-κB-dependent gene expression is mediated by overexpression of viral proteins and involves oxidative radicals and activation of IκB kinase. *J Biol Chem* 275: 8307-8314
- Garcia-Sastre A. 2006. Antiviral response in pandemic influenza viruses. *Emerg Infect Dis* 12: 44-47
- Guan Y, Poon LLM, Cheung CY, Ellis TM, Lim W, Lipatov AS, Chan KH, Sturm-Ramirez KM, Cheung CL, Leung YHC, Yuen KY, Webster RG, Peiris JSM. 2004. H5N1 influenza: A protean pandemic threat. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 8156-8161
- Hulse DJ, Webster RG, Russell RJ, Perez DR. 2004. Molecular determinants within the surface proteins involved in the pathogenicity of H5N1 influenza viruses in chickens. *J Virol* 78: 9954-9964
- [ICTV] International Committee on Taxonomy of Viruses. 2006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/> . [14 April 2006].
- Ilyushina NA, Bovin NV & Webster RG. 2012. Decreased neuraminidase activity is important for the adaptation of H5N1 influenza virus to human airway epithelium. *J Virol* 86(9):4724-33
- Ilyushina NA, Seiler JP, Rehg JE, Webster RG, Govorkova EA. 2010. Effect of Neuraminidase Inhibitor-Resistant Mutations on Pathogenicity of Clade 2.2 A/Turkey/15/06 (H5N1) Influenza Virus in Ferrets. *PLoS Pathog* 6(5): e1000933
- Jin H, Lesser G, Lamb RA. 1997. Influenza virus hemagglutinin and neuraminidase cytoplasmic tails control particle shape. *EMBO J* 16: 1236-1247
- Kandun I N, Wibisono H, Sedyaningsih ER, Yusharmen, Hadisoedarsuno W, Purba W, Santoso H, Septiawati C, Tresnaningsih E, Heriyanto B, Yuwono D, Harun S, Soeroso S, Giriputra S, Blair PJ, Jeremijenko A, Kosasih H, Putnam SD, Samaan G, Silitonga M, Chan KH, Poon LLM, Lim W, Klimov A, Lindstrom S, Guan Y, Donis R, Katz J, Cox N, Peiris M, Uyeki TM. 2006. Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005. *N Engl J Med* 355: 2186-2194
- Keawcharoen J, Amongsin A, Oraveerakul K, Wattanadorn S, Papravasit T, Karnda S, Lekakul K, Pattanarangsang R, Noppornpanth S, Fouchier RA, Osterhaus AD, Payungporn S, Theamboonlers A, Poovorawan Y. 2005. Characterization of the hemagglutinin and

ISBN: 978-602-18553-2-4

PROCEEDING
SEMINAR NASIONAL MIPA UNNES TAHUN 2012
Peran MIPA dalam Peningkatan Kualitas Hidup dan Pengembangan Pendidikan Karakter

- neuraminidase genes of recent influenza virus isolates from different avian species in Thailand. *Acta Virol.* 49(4):277-80
- Kumar S, Tamura K, Nei M. 2004. MEGA 3: Integrated software for molecular evolutionary genetics analysis and sequence alignment. *Briefings in Bioinformatics* 5: 150-163
- Luo G, Chung J & Palese P. 1993. Alterations of the stalk of the influenza virus neuraminidase: deletions and insertions. *Virus Res.* 29: 141-153
- Mishin VP, Novikov D, Hayden FG, Gubareva LV. 2005. Effect of hemagglutinin glycosylation on influenza virus susceptibility to neuraminidase inhibitors. *J Virol* 79: 12416-12424
- Moscona A. 2005a. Neuraminidase inhibitors for Influenza. *N Eng J Med* 353: 1363-1373
- Moscona A. 2005b. Oseltamifir Resistance-Disabling Our Influenza Defense. *N Eng J Med* 353: 25
- Nga NTB, Van LTH & Hoa LT. 2011. Characterization of the neuraminidase (NA) polypeptide of the avian influenza virus A/H5N1 strains in poultry collected during 2004 - 2009 in Vietnam. *J Biotechnol* 9(1): 47-54
- Russell CJ & Webster RG. 2005. The genesis of a pandemic influenza virus. *Cell* 123:368-371
- Sedyaningsih ER, Isfandari S, Setiawaty V, Rifati L, Harun S, Purba W, Imari S, Giriputra S, Blair PJ, Putnam SD, Uyoki TM, Soendoro T. 2007. Epidemiology of cases of H5N1 virus infection in Indonesia, July 2005-June 2006. *J Infect Dis* 196: 522-527
- Smith GDJ, Naipospos TSP, Nguyen TD, Jong MD je, Vijaikrishna D, Usman TB, Hassan SS, Nguyen TV, Dao TV, Bui NA, Leung YILC, Cheung CL, Rayner JM, Zhang JX, Zhang LJ, Poon LLM, Li KS, Nguyen VC, Hien TT, Farrar J, Webster RG, Chen H, Peiris JSM, Guan Y. 2006a. Evolution and adaptation of H5N1 influenza virus in avian and human hosts in Indonesia and Vietnam. *Virology* 350: 258-268
- Smith GDJ, Lapedes AS, Jong JC de, Bastebroer TM, Rimmelzwaan GF, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. 2004. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science* 305: 371-375
- Viseshakul N, Thanawongnuwech R, Amonsin A, Suradhat S, Payungporn S, Keawchareon J, Oraveerakul K, Wongyanin P, Plitkul S, Theamboonlers A, Poovorawan Y. 2004. The Genome Sequence Analysis of H5N1 Avian Influenza A Virus Isolated from the Outbreak Among Poultry Populations in Thailand. *Virology* 328: 169-176
- Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. 2005. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother*: 55

ISBN: 978-602-18553-2-4