

**REVIEW: AKTIVITAS ANTIVIRUS EKSTRAK LIMA TANAMAN RIMPANG
TERHADAP PENGHAMBATAN VIRUS INFLUENZA H5N1
DENGAN METODE IN VITRO**

Nailah Nurjiha Ulfah, Mutakin Mutakin
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran Bandung
Jln. Raya Bandung – Sumedang Km.21 Jatinangor
Kabupaten Sumedang 45363 Jawa barat
Ulfahijah@gmail.com

ABSTRAK

Penyakit influenza adalah salah satu penyakit mematikan di dunia terutama influenza A atau yang lebih dikenal dengan flu burung. Pencegahan dan pengobatan penyakit ini telah dilakukan guna memperkecil risiko angka kematian yang meningkat, diantaranya dengan obat – obatan golongan inhibitor *neuraminidase* dan obat golongan *adamante*. Selain itu, dilakukan pencegahan dengan vaksin influenza. Namun, penggunaan obat – obatan dan vaksin tersebut hingga sekarang tidak efektif karena menimbulkan resistensi akibat dari pertumbuhan virus yang cepat. Perkembangan penelitian telah dilakukan pada rimpang tanaman yang memiliki aktivitas untuk menghambat infeksi virus seperti temu giring (*Curcuma heyneana*), lengkuas (*Alpinia galanga*), kunyit (*Curcuma longa*), jahe merah (*Zingiber officinale*), dan temu ireng (*Curcuma aeruginosa*). Pengujian dilakukan dengan cara dibuat suspensi virus H5N1 kemudian diinokulasikan pada TAB di ruang korioalantois. Setelah itu, telur ayam diamati selama tiga hari melihat ada tidaknya kematian embrio. Selanjutnya, alantois dipanen untuk diuji titer hemaglutinasinya (HA). Hasil menunjukkan bahwa minyak atsiri jahe merah dan senyawa aktif kurkumin dari kunyit mempunyai nilai titer paling rendah dari kontrol positif yang berarti memiliki potensi antivirus tertinggi diantara tanaman lainnya. Oleh karena itu, penggunaan kunyit dan minyak atsiri jahe merah dapat menjadi alternatif untuk pengambat virus influenza.

Kata Kunci: Virus Influenza, Virus Flu Burung, Tanaman Rimpang, Hemaglutinasi test

ABSTRACT

Influenza is the deadliest diseases in the world especially influenza A (H5N1). Prevention and treatment of this disease have been done including with drugs of neuraminidase inhibitors, adamante medications, and vaccine. However, the use of drugs and vaccines until now is not effective because it causes resistance resulting from rapid growth of the virus. The development of the research has been done on rhizome plants that have activities to inhibit viral infections such Curcuma heyneana, Alpinia galanga, Curcuma longa, Zingiber officinale, Curcuma aeruginosa. The test was performed with made the virus suspension that was inoculated with TAB in corioalantois space. Then, the alantois from egg chicken was harvested for HA test. The results show that the red ginger essential oil and the curcumin have the lowest titer value of positive control which means it has the highest antiviral potential. Therefore, the use of turmeric and essential oil of red ginger can be an alternative for influenza virus inhibitors.

Keywords: Influenza Virus, Rhizome Plants, Hemagglutination test

Pendahuluan

Influenza merupakan suatu virus yang
adalah suatu virus RNA yang sering
menimbulkan banyaknya kematian akibat
banyak ditemukan di dunia. Virus influenza
laju mutasi nya yang sangat cepat [8] [4].

Salah satu virus influenza adalah virus influenza A atau yang biasa disebut virus H5N1. Virus ini berasal dari famili *Orthomyxoviridae* yang merupakan virus RNA genom bersegmen dan terdapat delapan rantai RNA negatif ^[1]. Terdapat berbagai macam virus influenza A berdasarkan permukaan glikoproteinnya, diantaranya HA (Hemagglutinin) dan NA (Neuraminidase). Serta beberapa glikoprotein yang telah dikenali yaitu HA (H1 – H17) dan NA (N1 – N9) ^[11]. Virus ini biasanya menyerang pada hewan dengan jenis unggas, namun pada tahun 1997 dilaporkan bahwa virus H5N1 menyerang manusia pertama kali di Negara Hongkong dan Cina ^[12].

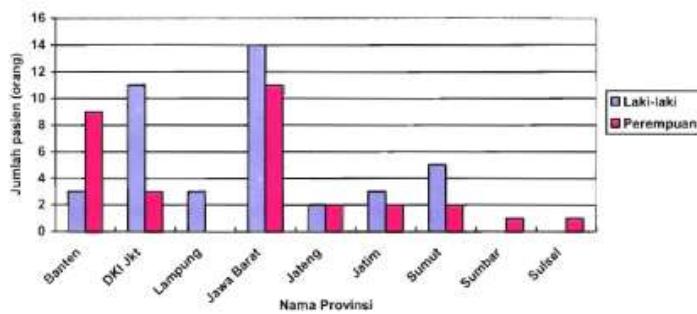
Pada tahun 2004 di bulan Januari, Negara Indonesia mulai terinfeksi virus influenza H5N1 atau yang biasa disebut flu burung dengan ditemukannya kematian kurang lebih 11 juta ekor ayam dari total 1,3 milyar unggas di Indonesia. Pada awalnya virus ini menyerang salah satu industri peternakan ayam dan bisa teratasi dengan penggunaan vaksin serta *biosafety*. Namun, penyebaran virus ini terus berlangsung ke

berbagai provinsi hingga 30 dari 33 Provinsi Indonesia terserang virus ini ^[16].

Indonesia pertama kali melaporkan terjadinya kasus infeksi H5N1 terhadap manusia adalah pada bulan Juli 2005. Kasus ini menyebabkan kematian seorang anak dari tiga anggota keluarga dengan gejala pneumonia yang tidak jelas. Pada tanggal 31 Oktober 2006, telah terdeteksi sedikitnya 72 orang di Indonesia yang terinfeksi virus flu burung dan termasuk kedalam angka kematian tertinggi pada bulan itu, yaitu sekitar 76,4%. Kasus ini tersebar di sembilan provinsi sejak bulan Juni 2005 hingga Oktober 2006 ^[16].

Tabel 1. Jumlah Kasus Flu Burung pada Manusia di Indonesia (Juli 2005 – Oktober 2006)

Klasifikasi Kasus	Jumlah
Kasus suspek	774
Kasus probabel	2 (2 meninggal: 100%)
Kasus terkonfirmasi	72 (55 meninggal: 76,4%)



Gambar 1. Sebaran Pasien Flu Burung Terkonfirmasi Menurut Provinsi dan Jenis Kelamin (Juni 2005 – Oktober 2006).

Sekitar 650 kasus dari tahun 2003 hingga Januari 2014 di Indonesia merupakan kasus virus flu burung dan mencapai angka kematian hingga 386 orang tersebar di seluruh Provinsi Indonesia. Sampai saat ini di Indonesia masih sangat rawan terhadap penyebaran virus flu burung. Karena, pada tahun 2016 dilaporkan bahwa adanya positif virus H5N1 terhadap beberapa unggas di 17 kabupaten/kota dari tujuh provinsi.

Pencegahan serta pengobatan virus flu burung telah banyak dilakukan dengan obat maupun vaksinasi. Obat antivirus sampai saat ini terdapat dua golongan, yaitu inhibitor *neuraminidase* yang bekerja menghambat atau menghambat enzim *neuraminidase* dan mengakibatkan pelepasan materi genetik virus terhadap tubuh terhambat ^[19] ^[11]. Contoh obat dari

golongan ini adalah peraiwir, oseltamivir, dan zanamivir. Golongan lainnya obat antivirus adalah golongan *adamantane* yang bekerja menghambat virus untuk bereplikasi melalui ion M2. Obat ini hanya digunakan untuk virus influenza A karena yang memiliki ion M2 hanya virus influenza A. Contoh obatnya adalah rimantadin dan amantadin ^[13].

Sedangkan upaya pencegahan dengan vaksin telah direkomendasikan oleh WHO untuk diberikan kepada orang yang hanya berisiko tinggi melakukan kontak langsung dengan unggas atau orang yang telah terinfeksi. Vaksin ini dilakukan dengan pemberian oseltamivir sebagai terapi profilaksis selama 7 – 10 hari sebanyak 75mg sekali dalam sehari ^[14]. Penggunaan obat antivirus dan vaksin menimbulkan beberapa masalah, diantaranya penggunaan vaksin yang terus menerus tidak efektif karena influenza A mengalami resistensi yang cepat sehubungan dengan laju mutasi yang tinggi ^[20]. Pada penggunaan obat antivirus akan terjadi resistensi pada golongan inhibitor *neuraminidase* karena adanya mutasi H274T pada satu asam

amino NA serta adanya mutasi A/H3N2, A/H5N1 pada obat oseltamivir. Sedangkan pada golongan *adamantane*, adanya pergantian asam amino di beberapa urutan asam amino tunggal dalam saluran membran ion M2 ^[19]. Pendekatan lain yang dilakukan untuk mencegah virus influenza adalah dengan tanaman tradisional. Masyarakat di Indonesia sebenarnya telah menggunakan tanaman sebagai obat flu seperti bawang merah. Dalam beberapa penelitian telah dilaporkan bahwa tanaman yang mengandung polifenol mempunyai aktivitas antivirus yang kuat dalam sel kultur pada tikus. Tanaman herbal yang digunakan sebagai antivirus secara efektif mampu mengurangi risiko resistensi dan relatif aman ^[10]. Pengujian dilakukan dengan menggunakan test haemaglutinasi pada sel embrio ayam sesuai dengan literatur dan dihitung HA dari ekstrak tanaman yang diuji ^[15].

Metode

Review ini menggunakan berbagai sumber untuk sebuah data primer yang dikumpulkan dari berbagai situs mesin pencarian *online* seperti Google, Google

Scholar, Pubmed, dan beberapa data primer dari Elsevier. Peneliti mulai mencari data primer dengan kata kunci “*aktivitas antivirus rimpang tanaman*”, “*virus influenza A*”, “*virus H5N1*”, “*antiviral activity of curcuma*”, “*aktivitas antivirus tanaman jahe merah*”, “*haemaglutinasi sel embrio ayam*”. Data primer yang sudah ada dijadikan sebagai pustaka yang berhubungan dengan rimpang tanaman yang memiliki antivirus influenza H5N1. Data primer yang didapatkan sebanyak 15 jurnal penerbitan 10 tahun terakhir dan dilakukan skrining hingga data yang digunakan sebanyak 12 jurnal.

Hasil

Tabel dibawah ini disajikan berdasarkan perolehan dari penelusuran pustaka primer berupa jurnal dari hasil pencarian secara *online*, sehingga didapatkan hasil titer HA dan kondisi embrio telur ayam terhadap penghambatan virus influenza dari berbagai tanaman rimpang.

Tabel 2. Lima Tanaman Rimpang Berdasarkan Hasil Titer HA dan Kondisi Embrio Ayam

No.	Sampel	Bahan yang Digunakan	Hasil Titer HA	Kondisi Embrio Ayam
1.	Temu giring	Ekstrak metanol 1%	6	Mati
2.	Lengkuas	Ekstrak metanol 1%	7	Mati
3.	Kunyit	Senyawa kurkumin 30µM	0	Hidup
4.	Jahe merah	Minyak atsiri 1%	1	Hidup
5.	Temu ireng	Ekstrak etanol 2,5%	5	Mati
6.	Kontrol positif	Ekstrak virus AI	8	Mati

Pembahasan

Berdasarkan tabel diatas, terdapat beberapa tanaman rimpang famili Zingiberaceae yang diuji aktivitas antivirus influenza A (H5N1), diantaranya temu giring (*Curcuma heyneana*), lengkuas (*Alpinia galanga*), kunyit (*Curcuma longa*), jahe merah (*Zingiber officinale*), dan temu ireng (*Curcuma aeruginosa*). Semua tanaman diatas pada umumnya dapat menghambat pertumbuhan dari virus H5N1 yang diujikan ke embrio dalam telur ayam, terutama tanaman kunyit dan jahe merah yang mempunyai aktivitas antiviral yang tinggi dibuktikan dengan kondisi embrio ayam pada hari ketiga masih hidup.

Ekstrak temu ireng mampu melawan infeksi virus H5N1 hingga hari kedua, sedangkan pada ekstrak lengkuas hanya mampu menghambat pertumbuhan virus influenza pada hari kesatu hingga pada akhirnya seluruh embrio ayam mati pada hari kelima. Penggunaan bahan uji yang berbeda bertujuan untuk mengetahui tingkat efektivitas suatu tanaman yang berpotensi sebagai antivirus influenza, sehingga dapat terlihat dari tabel diatas bahwa minyak atsiri jahe merah memiliki tingkat antivirus yang tinggi dikarenakan nilai HA rendah. Nilai HA timbul positif apabila terdapat hemaglutinasi terhadap kontrol positif embrio ayam yang diinfeksi virus tanpa diberikan antivirusnya. Hemaglutinasi

terjadi apabila virus berikatan dengan eritrosit sampai membentuk hemaglutinat dan jika terdapat suatu senyawa aktif didalamnya, maka senyawa antivirus yang aktif tersebut akan membunuh virus dengan masuk kedalam membran lipid dilayer.

Hasil titer HA yang rendah daripada kontrol positif menunjukkan bahwa adanya senyawa yang aktif terhadap antivirus influenza dan mempunyai daya hambat yang baik terhadap virus ini. Jahe merah memiliki kandungan 5 – 10% sesquiterpen berupa zingiberen, b-bisabolene, sesquiphellandrene, dan curcumen. Minyak atsiri jahe merah berinteraksi dengan lipid virus sebelum masuk kedalam sel dan jahe merah dapat meningkatkan aktivitas *natural killer cell* dalam melisiskan virus ^[21]. Pada tanaman kunyit yang mengandung senyawa aktif terbanyak kurkumin terbukti mampu menghambat aktivitas virus influenza dengan nilai titer HA 0 meskipun belum diketahui rimpang kunyit dapat berinteraksi secara langsung dengan protein HA dari virus atau dengan komponen lain pada permukaan virus.

Beberapa jenis rimpang tanaman diatas memiliki senyawa aktif yang mampu menghambat aktivitas virus influenza dan hanya sebagai pendukung, sehingga diperlukan adanya suatu senyawa sintesis yang dapat dikombinasikan dengan senyawa aktif tanaman dan mampu menjadi obat antivirus yang efektif. Oleh karena itu, metode ini tidak dapat digunakan untuk pemastian pembuatan obat kombinasi dengan senyawa sintesis untuk antivirus influenza H5N1. Namun, metode HA test ini cukup efektif sebagai pembuktian bahwa beberapa rimpang tanaman mempunyai aktivitas antivirus influenza.

Simpulan

Minyak atsiri jahe merah (*Zingiber officinale*) dan senyawa aktif kurkumin dari rimpang kunyit (*Curcuma domestica*) menunjukkan adanya potensi terhadap inhibisi virus influenza secara in vitro terhadap hemaglutinasi embrio pada telur ayam. Kandungan minyak atsiri sesquiterpen pada jahe merah dan *curcuminoid* pada rimpang kunyit inilah yang mempunyai aktivitas antivirus yang tinggi daripada tanaman rimpang lainnya.

Ucapan Terimakasih

Penulis menyampaikan terimakasih kepada bapak Mutakin, M.Si., Ph.D., Apt. selaku dosen yang membimbing dan ketersediaannya untuk menelaah artikel ini.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak adanya konflik kepentingan dengan kepenulisan (*authorship*), penelitian, dan/atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

- 1.C. Ehrhardt, H. R. (2007). A polyphenol Rich Plant Extract, CYSTUS052, exerts Antiinfluenza Virus Activity in Cell Culture without Toxic Side Effects or The Tendency to Induce Viral Resistance. *Antiviral Research*, 76L38-47.
2. Chen, D.-Y. J.-H.-S.-Y.-J.-J.-W.-L. (2010). Curcumin Inhibits Influenza Virus Infection and Haemagglutination Activity. *Food Chemistry*, 1346-1351.
3. D. Patil, S. R. (2013). Evaluation of *Jatropha curcas* Leaf Extracts for its Cytotoxicity and Potential to Inhibit Hemagglutinin Protein of Influenza

Virus. *Indian J Virol*, 24(2):220-226.

4. E. Bautista, C. T. (2010). Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N. Engl. J. Med*, 362(10):1719-1708.
5. El Zowalaty ME, B. S. (2013). Avian influenza: virology, diagnosis and surveillance. . *Future Microbiol*, 8:1209-27.
6. Endang R., V. S. (2006). Karakteristik Epidemiologi Kasus-Kasus Flu Burung di Indonesia Juli 2005-Oktober 2006. *Bul. Penel. Kesehatan*, 137.
7. Harvey, A. (2008). Natural Products in Drug Discovery. *Drug Discov Today*, 13:894-901.
8. JK. Louie, A. M. (2009). Factors Associated with Death or Hospitalization due to Pandemic 2009 Influenza A (H5N1) Infection in California. *JAMA* 302, 302(10):1902-1896.
9. JX Wang, Z. J. (2008). An Improved Embryonated Chicken Egg Model for the Evaluation of Antiviral

- Drugs Against Influenza A Virus. *Journal of Virological Method*, 153:218-222.
10. K. Kitazato, W. Y. (2007). Viral Infection Disease and Natural Products with Antiviral Activity. *Drug Discov Ther*, 1:14-22.
 11. MN. Matrosovich, M. T. (2004). Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium. *J Virol*, 78:12665-12667.
 12. Neumann, G. N. (2009). Emergence and Pandemic Potential of Swing-Origin H1N1 Influenza Virus. *Nature*, 459(1):939-931.
 13. Pleschka S, S. M. (2006). Anti-viral Properties and Mode of Action of Standardized Echinacea Purpurea Extract Against Highly Pathogenic Avian Influenza Virus (H5N1, H7N7) and Swine-Origin H1N1 (S-OIV). *Virology Journal*, 6:197.
 14. Radji, M. (2006). Avian Influenza A: Patogenesis Pencegahan dan Penyebaran pada Manusia. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 3:55-65.
 15. Sri Atun, N. A. (2011). Uji Aktivitas Antiviral Beberapa Rimpang Tumbuhan Zingiberaceae. *Jurnal Penelitian Saintek*, 16:1.
 16. Tri Untari, S. W. (2012). Aktivitas Antiviral Minyak Atsiri Jahe Merah terhadap Virus Flu Burung. *Jurnal Veteriner*, 12(03): 309-312.
 17. Trong Tuan Dao, P. H. (2012). Curcuminoids from *Curcuma longa* and their Inhibitory Activities on Influenza A Neuraminidases. *Food Chemistry*, 21-28.
 18. Tzu-Yen Chen, D.-Y. C.-W.-L.-S.-M.-L.-L. (2013). Inhibition of Enveloped Viruses Infectivity by Curcumin. *Plos One*, 8.
 19. Wang C, T. K. (1993). Ion channel activity of influenza A virus M2 protein: Characterization of the Amantadine Block. *J Virol*, 67:5585-5594.
 20. Whitley R.J, B. C. (2008-2011). Global Assessment of Resistance to Neuraminidase Inhibitors. *The*

- Influenza Resistance Information Study (IRIS)*, 2013-56:1197-1205.
21. Zakaria, W. Y. (1999). Konsumsi Sari Jahe Meningkatkan Sel Natural Killer pada Mahasiswa Pesantren Ulil Albaab di Bogor. *Buletin Teknologi Industri Pangan*, 10(2): 40-46.