

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Virus influenza A adalah suatu virus RNA rantai negatif dengan genom bersegmen yang termasuk dalam famili Orthomyxoviridae (Ehrhardt *et al.*, 2007). Virus influenza A banyak menyebabkan masalah pada manusia dan ternak, khususnya pada unggas dan babi. Hal tersebut berkaitan dengan mutasi genetik *antigenic drift* dan *antigenic shift* yang sering terjadi dan tidak terduga. Mutasi mengakibatkan terbentuknya *strain* virus baru, beberapa diantaranya memiliki kemampuan *cross species barrier* dan bersifat patogenik terhadap inang yang baru (Pleschka, 2009). Virus memiliki berbagai macam strategi untuk menimbulkan penyakit. Setiap *strain* memiliki konfigurasi yang unik pada permukaannya, sehingga memungkinkan untuk menembus ke dalam sel inang dengan mudah (Chattopadhyay, 2009). Faktanya, virus influenza A masih merupakan masalah utama untuk kesehatan manusia dan belum dapat diberantas karena besarnya reservoir alami virus tersebut. Hingga kini, pengenalan gen virus avian terhadap populasi manusia dapat terjadi setiap waktu dan memungkinkan terjadinya peningkatan pandemik baru (Ehrhardt *et al.*, 2007).

Penelitian tentang seroprevalensi secara epidemiologis menunjukkan bahwa dua subtipe virus influenza A sudah mewabah dalam populasi manusia sejak 1977, yaitu influenza A subtipe H1N1 dan H3N2. Penggabungan virus influenza A subtipe H1N1 dan H3N2 memunculkan virus influenza musiman baru subtipe H1N2 selama 2001-2002 dan 2002-2003. Pada bulan April 2009, virus

influenza A sub tipe H1N1 terbaru muncul dan kemudian ditetapkan sebagai pandemi oleh WHO pada bulan Juni, 2009 (Depkes RI, 2009). Virus ini berbeda dari virus influenza A sub tipe H1N1 yang pernah mewabah sebelumnya, sejak pertama muncul dan kemudian menyebar menyebabkan timbulnya pandemik pertama di abad ke-21. Selama abad ke-20, pandemik terjadi di tahun 1918 (A [H1N1]), 1957 (A [H2N2], dan 1968 (A [H3N2]) (Blanton *et al.*, 2011). Pandemi virus influenza A sub tipe H1N1 tahun 2009 menyebabkan 162.380 kasus dengan 1.154 kematian hingga 4 Agustus 2009, yang terjadi pada 168 negara di seluruh dunia. Di Indonesia terjadi 838 kasus dengan 3 kematian hingga 12 Agustus 2009 (Depkes RI, 2009). Sedangkan untuk virus influenza A sub tipe H5N1 terjadi 650 kasus selama 2003 sampai 24 Januari 2014 dengan 386 kematian. Di Indonesia sendiri terdapat 195 kasus dengan 163 kematian akibat virus tersebut (WHO, 2014).

Pengobatan dan pencegahan influenza dapat dilakukan melalui pemberian antivirus dan vaksinasi. Saat ini terdapat 2 golongan obat antivirus influenza, yaitu golongan *adamantane* dan inhibitor neuraminidase. Obat yang termasuk golongan *adamantane* adalah amantadin (Symmetrel) dan rimantadin (Flumadin). Kedua obat tersebut bekerja dengan cara menghambat replikasi virus melalui inhibisi saluran ion M2 dan hanya memiliki aktivitas pada influenza A, karena hanya influenza A yang memiliki saluran ion M2. Golongan selanjutnya adalah inhibitor neuraminidase, yaitu zanamivir (Relenza) dan Oseltamivir (Tamiflu). Mekanisme kerjanya adalah melalui penghambatan pelepasan virus melalui inhibisi enzim neuraminidase. Untuk upaya pencegahan dapat dilakukan vaksinasi terhadap orang-orang yang berisiko tertular

virus influenza dan tidak alergi terhadap komponen vaksin. *World Health Organization* (WHO) telah merekomendasikan upaya pencegahan lainnya bagi orang-orang yang berisiko tinggi kontak dengan unggas atau pasien yang terinfeksi, yaitu dengan pemberian terapi profilaksis 75 mg oseltamivir sekali sehari, selama 7-10 hari (Emmeluth, 2003; Radji, 2006).

Saat ini, kepraktisan dan efikasi vaksinasi yang tepat waktu mulai dipertanyakan (Pleschka *et al.*, 2009). Pengendalian infeksi virus yang dilakukan menggunakan antivirus kimia sintesis secara intravena (IV) biasanya terbatas dengan kemunculan *strain* virus baru yang resisten dan hal ini tidak dapat dihindari. Beberapa kasus resistensi telah diteliti, antara lain resistensi terhadap inhibitor saluran ion M2, seperti turunan *adamantane* dan inhibitor neuraminidase seperti oseltamivir dan zanamivir (Pleschka *et al.*, 2009). Resistensi pada turunan *adamantane* terjadi karena adanya substitusi asam amino tunggal pada urutan 26 (Leu→Phe), 27 (Val→Ala atau Thr), 30 (Ala→Thr atau Val), 31 (Ser→Asn atau Arg) dan 34 (G→E) dalam domain trans membran M2 (Dharmayanti *et al.*, 2010). Sedangkan resistensi pada golongan inhibitor neuraminidase terjadi karena substitusi satu asam amino pada neuraminidase (NA), yaitu mutasi H274T (Mahardika, 2008). Spesifisitas suatu *strain* virus juga merupakan keterbatasan dari penggunaan inhibitor-inhibitor tersebut (Pleschka *et al.*, 2009).

Pendekatan alternatif untuk mengatasi masalah resistensi ini perlu segera dilakukan karena sangat mendesak. Salah satu pendekatan yang dilakukan adalah penggunaan antivirus herbal yang didapatkan dari ekstrak suatu tanaman, yang memiliki spektrum luas. Antivirus herbal memberikan penghambatan yang luas terhadap

beberapa *strain* virus melalui inaktivasi langsung maupun menghambat satu atau lebih tahap-tahap penting replikasi virus. Selain itu, antivirus herbal sering menunjukkan berbagai macam bioaktivitas. Hal tersebut memungkinkan penggunaan senyawa aktifnya dalam dosis yang relatif rendah, memungkinkan terjadinya efek sinergis, serta mampu menyediakan obat yang relatif aman dengan efek samping yang minimal. Disamping itu, senyawa-senyawa bioaktif yang terlibat dalam aktivitas antivirus tersebut dapat menurunkan risiko munculnya resistensi (Pleschka *et al.*, 2009).

Baru-baru ini beberapa ulasan mengenai penemuan obat baru untuk berbagai macam infeksi virus dari bahan alam telah diterbitkan. Beragam senyawa kandidat dari fitokimia dan turunan sintetisnya telah diidentifikasi melalui penelitian *in vitro* dan *in vivo* dalam pengujian biologis yang berbeda. Perbedaan struktur yang mengagumkan dan bioaktivitas dari bahan alam berspektrum luas dapat diselidiki sebagai sumber antivirus (Chattopadhyay *et al.*, 2009)

Aktivitas antivirus influenza dapat diuji melalui media sel (MDCK) atau Telur Ayam Berembrio (TAB). TAB adalah telur ayam yang berusia 9-11 hari. Salah satu syarat pengujian melalui media sel ataupun TAB adalah antivirus tersebut harus tidak toksik terhadap media. Media sel ataupun TAB yang telah mati oleh antivirus tidak dapat menumbuhkan virus, sehingga akan didapatkan hasil positif palsu. Oleh karena itu perlu dilakukan uji toksisitas antivirus uji terhadap media (Chattopadhyay *et al.*, 2009; Krisnawan, 2011). Penggunaan TAB termasuk dalam percobaan *in ovo*, tingkatannya berada di antara percobaan *in vivo* dan *in vitro*. TAB

yang diinokulasi dengan virus untuk mengetahui kemampuan suatu antivirus baru dapat mengurangi penggunaan mencit untuk percobaan (Wang *et al.*, 2008). Pengujian aktivitas antivirus tersebut dilakukan menggunakan uji penghambatan hemaglutinin (HA). Uji HA memerlukan sel darah merah ayam, kalkun, manusia golongan darah O atau marmot (WHO, 2011). Potensi aktivitas antivirus dapat ditunjukkan salah satunya dengan penurunan nilai titer HA. Apabila suatu senyawa dapat menghambat replikasi virus maka akan terjadi penurunan titer HA (Chattopadhyay *et al.*, 2009). Menurut WHO (2011) virus influenza A dengan titer dibawah 2^4 sudah tidak bersifat menular.

Indonesia adalah negara tropis dengan keanekaragaman hayati yang tinggi. Hal ini dapat dimanfaatkan sebagai sarana penemuan antivirus baru. Penelitian mengenai khasiat obat dari tanaman-tanaman yang ada di Indonesia telah dilakukan. Salah satu tanaman yang telah terbukti memiliki banyak khasiat pengobatan adalah buah dari *Momordica charantia* L. atau di Indonesia biasa disebut buah pare/paria.

Buah *Momordica charantia* L. adalah suatu sayuran yang termasuk dalam famili Cucurbitaceae. Tanaman ini banyak dibudidayakan di daerah Asia dan Africa dan dikenal dengan nama *bitter melon* atau *bitter ground*. Secara tradisional *M. charantia* L. digunakan untuk pengobatan beberapa penyakit antara lain sebagai antidiabetes, antitumor, antimalaria dan antivirus (Grover and Yadav, 2004). *M. charantia* L. berpotensi digunakan sebagai antivirus influenza karena protein dari tanaman ini terbukti poten menghambat beberapa jenis virus, termasuk virus hepatitis B, virus dengue, virus herpes simplex dan HIV (Pongthanapisith *et al.*, 2013).

Di Indonesia, secara turun-temurun, tanaman pare juga banyak dimanfaatkan sebagai antivirus, untuk mengobati penyakit hepatitis, demam, dan campak (Bawa, 2009).

Protein biji dari buah segar *M. charantia* L. telah dibuktikan memiliki aktivitas anti-HIV-1, antivirus influenza A/New Caledonia/20/99 H1N1, A/Fujian/411/01 H3N2 dan A/Thailand/1(KAN-1)/2004 H5N1 (Pongthanapisith *et al.*, 2013). Senyawa bioaktif pada *M. charantia* L. yang memiliki aktivitas antivirus influenza diharapkan juga diperoleh pada bagian buah *M. charantia* L. yang telah dikeringkan, sehingga ekstrak metanol buah *M. charantia* L. diharapkan akan memiliki aktivitas antivirus terhadap influenza A sub tipe H1N1 pandemi-2009 dan H5N1.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak metanol buah *Momordica charantia* L. bersifat toksik terhadap Telur Ayam Berembrio (TAB)?
2. Apakah ekstrak metanol buah *Momordica charantia* L. memiliki aktivitas antivirus terhadap virus influenza A sub tipe H1N1 pandemi-2009?
3. Apakah ekstrak metanol buah *Momordica charantia* L. memiliki aktivitas antivirus terhadap virus influenza A sub tipe H5N1?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan konsentrasi ekstrak metanol buah *Momordica charantia* L.. yang tidak toksik terhadap Telur Ayam Berembrio (TAB).

2. Menentukan persentase penghambatan ekstrak metanol buah *Momordica charantia* L. terhadap virus influenza A sub tipe H1N1 pandemi-2009.
3. Menentukan persentase penghambatan ekstrak metanol buah *Momordica charantia* L. terhadap virus influenza A sub tipe H5N1.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memanfaatkan keanekaragaman hayati Indonesia, khususnya flora, yaitu *Momordica charantia* L. sebagai penghasil antivirus influenza A sub tipe H1N1 pandemi-2009 dan H5N1 yang poten.
2. Menemukan antivirus influenza A sub tipe H1N1 pandemi-2009 dan H5N1 baru dari tanaman, yaitu *Momordica charantia* L. yang bermanfaat bagi dunia medis.