



**AKTIVITAS ANTIVIRAL [6]-GINGEROL TERHADAP VIRUS  
DENGUE**

**Studi Eksperimental In Vitro pada Galur Sel A549**

**LAPORAN HASIL  
KARYA TULIS ILMIAH**

Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian **Karya Tulis Ilmiah** mahasiswa  
program strata-1 kedokteran umum

**STEFANIE NATALIA HALIM**

**22010113130206**

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
**2016**

**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KARYA TULIS ILMIAH**  
**AKTIVITAS ANTIVIRAL [6]-GINGEROL TERHADAP VIRUS DENGUE**  
**Studi Eksperimental In Vitro pada Galur Sel A549**

Disusun oleh

**STEFANIE NATALIA HALIM**  
**22010113130206**

Telah disetujui

Semarang, 27 Juni 2016

**Pembimbing I**

**Pembimbing II**

**Prof. dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, SpParK**  
1947 0312 1976 03 1001

**dr. Rebriarina Hapsari, SpMK, MSc**  
1983 1001 2008 12 2005

**Ketua Penguji**

**Penguji**

**Dr. dr. R Ay Kisdjamatun RMD, MSc**  
1964 0130 1990 03 2001

**dr. Dhega Anindita Wibowo, SpKK**  
1979 0123 2008 01 10

**Mengetahui,**  
**a.n. Dekan Fakultas Kedokteran**  
**Sekretaris Ketua Program Studi Pendidikan Dokter**

**dr. Farah Hendara Ningrum, SpRad(K)**  
1978 0627 2009 12 2001

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama Mahasiswa : Stefanie Natalia Halim  
NIM : 22010113130206  
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi  
Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran  
Universitas Diponegoro  
Judul KTI : AKTIVITAS ANTIVIRAL [6]-GINGEROL  
TERHADAP VIRUS DENGUE  
Studi Eksperimental In Vitro pada Galur Sel A549

Dengan ini menyatakan bahwa :

- 1) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasikan dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, 27 Juni 2016  
Yang membuat pernyataan,

Stefanie Natalia Halim

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya kami dapat menyelesaikan tugas Karya Tulis Ilmiah ini. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Kami menyadari sangatlah sulit bagi kami untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai dengan terselesaikannya laporan hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Bersama ini kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro yang memimpin dan memberi arahan bagi seluruh civitas academica Universitas Diponegoro.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang menggerakkan dan mengayomi proses belajar mengajar di Fakultas Kedokteran UNDIP.
3. Prof. dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, SpParK selaku dosen pembimbing yang telah bersedia meluangkan waktu dan pikiran dan membimbing dengan cermat dan sabar.
4. dr. Rebriarina Hapsari, SpMK, MSc selaku dosen pembimbing II yang telah bersedia meluangkan waktu dan pikiran dan membimbing dengan sabar.
5. Dr. dr. R Ay Kisdjamiatun RMD, MSc selaku dosen penguji dalam ujian proposal dan ketua penguji pada ujian laporan hasil KTI.
6. dr. Dhega Anindita Wibowo, SpKK selaku dosen penguji dalam ujian laporan hasil KTI.
7. Kedua orang tua, dr. Samsirun Halim, SpPD, KIC dan DR. dr. Sotianingsih, SpPK atas doa, nafkah, dan nasihat yang diberikan kepada penulis.
8. Direktur Lembaga Biologi Molekuler Eijkman Jakarta yang telah memberikan izin penelitian.

9. Tedjo Sasmono, PhD selaku Kepala Laboratorium Dengue Lembaga Biologi Molekuler Eijkman yang telah mengizinkan dan memberi masukan masukan dalam penelitian.
10. Benediktus Yohan, M.Biomed.Sci selaku Senior Research Assisten Laboratorium Dengue Lembaga Biologi Molekuler Eijkman yang telah banyak membantu, membimbing dan memberikan ilmu dalam pengerjaan penelitian.
11. Rahma Fitri Hayati, M.Sc dan Dionisius Denis, S.Si selaku *Research Assistant* Laboratorium Dengue Lembaga Biologi Molekuler Eijkman yang telah banyak membantu dan membagikan ilmu selama penelitian.
12. Teman-teman sejawat khususnya angkatan 2013 yang saling mendukung dan membantu dalam pembuatan KTI.
13. Serta pihak lain yang belum dapat disebutkan satu persatu.

Akhir kata, kami berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 27 Juni 2016

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>PERNYATAAN KEASLIAN .....</b>	<b>III</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>IV</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>IX</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>X</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN .....</b>	<b>XII</b>
<b>ABSTRAK.....</b>	<b>XIII</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>XIV</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 LATAR BELAKANG .....	1
1.2 PERMASALAHAN PENELITIAN.....	4
1.3 TUJUAN PENELITIAN .....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 MANFAAT PENELITIAN.....	5
1.5 KEASLIAN PENELITIAN.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>7</b>
2.1 TINJAUAN PUSTAKA .....	7
2.1.1 Struktur DENV .....	7
2.1.2 Replikasi DENV.....	10
2.1.3 [6]-gingerol.....	19
2.1.4 Farmakokinetik [6]-gingerol.....	20
2.2 KERANGKA TEORI.....	23
2.3 KERANGKA KONSEP.....	23
2.4 HIPOTESIS .....	24
2.4.1 Hipotesis Major.....	24
2.4.2 Hipotesis Minor.....	24
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>26</b>

3.1	RUANG LINGKUP PENELITIAN .....	26
3.1.1	<i>Ruang Lingkup Keilmuan</i> .....	26
3.1.2	<i>Ruang Lingkup Tempat</i> .....	26
3.2	WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN .....	26
3.3	JENIS DAN RANCANGAN PENELITIAN .....	26
3.4	POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN .....	27
3.4.1	<i>Populasi</i> .....	27
3.4.2	<i>Sampel</i> .....	27
3.4.3	<i>Besar Sampel</i> .....	27
3.5	VARIABEL PENELITIAN.....	27
3.5.1	<i>Variabel bebas</i> .....	27
3.5.2	<i>Variabel tergantung</i> .....	27
3.6	DEFINISI OPERASIONAL.....	28
3.7	ALAT DAN BAHAN PENELITIAN .....	28
3.7.1	<i>Alat</i> .....	28
3.7.2	<i>Bahan</i> .....	30
3.8	CARA PENGUMPULAN DATA .....	31
3.8.1	<i>Kultur Sel A549</i> .....	31
3.8.2	<i>Persiapan Virus Dengue</i> .....	32
3.8.3	<i>Persiapan [6]-gingerol</i> .....	34
3.8.4	<i>Uji Aktivitas Antiviral [6]-gingerol terhadap DENV</i> .....	35
3.8.5	<i>Pengukuran Titer Awal Virus (Plaque Forming Unit) dengan Plaque Assay</i> .....	36
3.8.6	<i>Mengukur Viabilitas Sel dengan MTT Assay</i> .....	38
3.9	ALUR PENELITIAN .....	39
3.10	PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA .....	40
3.11	KETERBATASAN PENELITIAN .....	40
3.12	ETIKA PENELITIAN .....	40
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>42</b>
4.1	<i>CELL TOXICITY ASSAY [6]-GINGEROL TERHADAP GALUR SEL A549</i> .....	42

4.2 VIABILITAS GALUR SEL A549 SETELAH PERLAKUAN <i>AFTER ENTRY</i> DAN <i>FULL TIME</i> .....	44
4.3 PENGUKURAN TITER VIRUS SETELAH PERLAKUAN <i>AFTER ENTRY</i> DAN <i>FULL TIME</i> .....	45
<b>BAB V PEMBAHASAN</b> .....	<b>49</b>
<b>BAB VI SIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>52</b>
6.1 SIMPULAN .....	52
6.2 SARAN.....	52
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>53</b>
<b>LAMPIRAN</b> .....	<b>LX</b>



## **DAFTAR TABEL**

Tabel 1 Orisinalitas Penelitian.....	6
Tabel 2 Definisi Operasional.....	28

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Struktur DENV <sup>24</sup> .....	9
Gambar 2 <i>Viral attachment, Entry, dan Fusi Membran</i> <sup>28</sup> .....	11
Gambar 3 Peran Autofagi Selama Infeksi DENV <sup>33</sup> .....	12
Gambar 4 Hubungan <i>Fatty Acid Synthase (FASN)</i> dan <i>Lipid Droplet (LD)</i> <sup>35</sup> .....	13
Gambar 5 <i>Fatty Acid Synthase (FASN)</i> dan <i>Lipid Droplet (LD)</i> pada Replikasi DENV <sup>36</sup> .....	14
Gambar 6 (A) Wilayah <i>polyprotein N terminal</i> melalui retikulum endoplasma, memperlihatkan letak dari kapsid, prM, dan protein E (B) <i>Wildtype Polyprotein</i> dan Protein Rekombinan <sup>39</sup> .....	17
Gambar 7 Pengaturan protein prM dan E selama proses maturasi virus <sup>39</sup> .....	18
Gambar 8 Replikasi DENV <sup>43</sup> .....	19
Gambar 9 Struktur Kimia <i>[6]-Gingerol</i> <sup>45</sup> .....	20
Gambar 10 Ringkasan Siklus Replikasi DENV .....	22
Gambar 11 Kerangka Teori .....	23
Gambar 12 Kerangka Konsep.....	23
Gambar 13 Hasil <i>Cell Toxicity Assay</i> . .....	42
Gambar 14 Grafik <i>Cell Toxicity Assay</i> pada durasi inkubasi (A) 24 Jam (B) 48 Jam.....	43
Gambar 15 Viabilitas sel setelah perlakuan <i>after entry</i> dan <i>full time</i> .....	44
Gambar 16 Hasil <i>plaque assay</i> setelah perlakuan <i>after entry</i> dan <i>full time</i> .....	45

Gambar 17 Uji One-Way ANOVA titer virus setelah perlakuan (A) <i>after entry</i> dan (B) <i>full time</i> .....	46
Gambar 18 Grafik pengaruh perlakuan (A) <i>after entry</i> dan <i>full time</i> (B) <i>after entry</i> (C) <i>full time</i> terhadap titer virus. ....	48

## DAFTAR SINGKATAN

CC <sub>50</sub>	: <i>Cytotoxic concentration 50</i>
CM	: <i>Convoluted membrane</i>
CPE	: <i>Cytopathic effect</i>
DENV	: <i>Virus dengue</i>
DMSO	: <i>Dimetil sulfoksida</i>
DPBS	: <i>Dulbecco's phosphate buffer saline</i>
FASN	: <i>Fatty acid synthase</i>
HCV	: <i>Virus hepatitis C</i>
hRSV	: <i>Human respiratory syncytial virus</i>
IC <sub>50</sub>	: <i>Inhibitory concentration 50</i>
LD	: <i>Lipid droplet</i>
PC	: <i>Paracrystalline arrays</i>
PFU	: <i>Plaque forming unit</i>
PTB	: <i>Polypyrimidine tract binding protein</i>
RDRP	: <i>RNA-dependent RNA polymerase</i>
ssRNA	: <i>Single stranded RNA</i>
UTR	: <i>Untranslated region</i>
YB-1	: <i>Y-Box binding protein-1</i>

## ABSTRAK

**Latar belakang** Virus dengue (DENV) adalah arbovirus yang paling luas tersebar secara geografis. Sampai sekarang belum ada obat antivirus berlisensi yang terbukti efektif untuk menangani kasus infeksi DENV. Akibatnya, pengobatan infeksi DENV saat ini hanya terbatas pada deteksi dini, penggantian cairan, dan terapi simptomatik. Jahe merupakan salah satu jenis tanaman obat yang telah lama dikenal di Indonesia. Gingerol adalah kandungan minyak *non volatile* utama dari jahe segar, dengan kandungan terbanyak adalah [6]-gingerol. [6]-gingerol mempunyai efek inhibisi pada biosintesis asam lemak yang sangat berperan dalam replikasi virus dengue.

**Tujuan** Penelitian ini meneliti pengaruh antivirus dari [6]-gingerol, konstituen aktif utama jahe (*Zingiber officinale*) pada pertumbuhan DENV pada galur sel A549.

**Metode** Awalnya, dilakukan *cell toxicity assay* [6]-gingerol pada galur sel A549 untuk menentukan  $CC_{50}$  [6]-gingerol. Kemudian, sel-sel diinfeksi dengan DENV-1 pada multiplisitas infeksi = 1 dan dilakukan perlakuan dengan dosis multi-subtoksik dari [6]-gingerol selama masa inkubasi penuh (*full time*) dan setelah virus masuk ke sel-sel (*after entry*). Sel yang terinfeksi diinkubasi dengan [6]-gingerol selama 48 jam. Terakhir, titer virus ditentukan menggunakan *plaque assay*.

**Hasil** Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian [6]-gingerol pada galur sel A549 yang terinfeksi DENV secara signifikan dapat mengurangi virus titer baik perlakuan *full time* maupun *after entry*,  $IC_{50} = 0,032$  mM pada *after entry* dan  $IC_{50} = 0,038$  mM pada *full time*. Dengan demikian [6]-gingerol memiliki kemampuan antiviral untuk mengurangi pertumbuhan DENV melalui penghambatan replikasi.

**Kesimpulan** [6]-gingerol memiliki aktivitas antivirus potensial terhadap infeksi DENV dan dapat memberikan pendekatan terapi baru untuk infeksi DENV.

**Kata kunci** : Dengue, [6]-Gingerol, galur sel A549

## ABSTRACT

**Background** *Dengue virus (DENV) is the most geographically widespread arbovirus and a major worldwide public health problem. Until now, there is no licensed antiviral drug available. Consequently, the current treatment for DENV infection is only limited to early detection, fluid replacement, and symptomatic therapy. Therefore antiviral drug should be more effective treatment. Ginger is one of the medicinal plants that have long been known in Indonesia. Gingerol is the main non volatile oil content of fresh ginger. The highest content is [6]-gingerol, which have inhibitory effects on fatty acid biosynthesis is important in dengue virus replication.*

**Aims** *In this study, we investigated the antiviral effect of [6]-gingerol, a major active constituent of ginger (*Zingiber officinale*), on DENV growth in human lung epithelial carcinoma (A549) cells line.*

**Methods** *Initially, we conducted [6]-gingerol A549 cells toxicity assay to determine [6]-gingerol's Cytotoxic Dose (CC50) in A549 cells. Then, we infected the cells with DENV-1 at multiplicity of infection = 1 and treated the cells with multi-subtoxic dose of [6]-Gingerol during whole incubation (Full Time) and after the virus entry to the cells (After Entry). We incubated the infected cells with [6]-gingerol for 48 H and latter, determined virus titer using plaque assay.*

**Results** *Treatment of DENV infected cells with [6]-gingerol could significantly reduce virus titer in both full time and after entry treatment with  $IC_{50} = 0.032$  mM on After Entry treatment and  $IC_{50} = 0.038$  mM on Full Time treatment. These results indicate [6]-gingerol has the antiviral ability to reduce DENV growth through replication inhibition.*

**Conclusion** *[6]-gingerol has a potential antiviral activity against DENV infection and could provide a new therapeutic approach for DENV infection.*

**Keyword** : *Dengue, [6]-Gingerol, A549 cell*